

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenue publiquement le 20 octobre 2022
Par Mme Mbouyou Andréa**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DU SYNDROME DE
RELARGAGE CYTOKINIQUE POST CAR-T CELLS :
RECOMMANDATIONS ACTUELLES ET PERSPECTIVES**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur SIMON Nicolas
Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Lille
Professeur des Universités, Université de Lille

Directeur de thèse :

Madame le Docteur PINTURAUD Marine
Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Assesseur(s) :

Madame le Docteur DEMARET Julie
Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Lille
Maître de Conférences des Universités, Université de Lille

Monsieur le Docteur BEAUVAIS David
Médecin Hospitalier, Praticien Hospitalier, CHU de Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

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

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Remerciements

A Monsieur le Professeur Simon,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de soutenance de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Demaret,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant mon invitation à juger ce travail. Je vous adresse toute ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Beauvais,

Je vous suis reconnaissante de l'intérêt porté à cette thèse et vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger mon travail. Soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le Docteur Marine Pinturaud,

Merci de m'avoir fait confiance pour le choix du sujet de cette thèse et d'avoir accepté de m'encadrer sur ce projet. J'ai beaucoup appris à tes côtés. Je te remercie pour ta bienveillance, ta disponibilité, ta patience tout au long de ce travail et pendant tout mon stage à l'UPCC.

A Madame le Docteur Michèle Vasseur, à Monsieur le Docteur Justin Courtin et toute l'équipe de l'UPCC,

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre service. Ce temps passé au sein de l'unité a aiguisé ma curiosité scientifique et élargi ma connaissance du domaine des MTI.

A Papa et Maman, merci pour votre soutien indéfectible, pour avoir été mes rocs pendant tout mon parcours. Vous êtes mes exemples et m'avez guidée vers cette voie. Vous m'avez inculqué le goût du travail bien fait sans lequel je n'aurais pu arriver jusqu'ici.

A Papy Daphy, Mamie Del et Mamie Antoinette ; merci pour votre persévérance, votre résilience et votre sacrifice sans lesquels rien de tout ceci n'aurait été possible.

A mes petits frères : Anthony, merci pour ton éternelle douceur, ta patience, ta bonne humeur et ta bienveillance. **Franck**, mon jumeau, merci pour ton côté bout en train, ta curiosité naturelle et toutes tes petites histoires. **Arnaud**, notre petit dernier tout sauf effacé, bien particulier mais ô combien attachant. J'ai été là pour chacune des étapes de vos vies et sans le savoir vous avez illuminé tous les moments de vie que nous avons partagés. Vous avoir à mes côtés pendant tout mon parcours aura été une chance inestimable.

A Brad, de l'Afrique du Sud en passant par Madère et le Var, tu m'as accompagnée (et supportée) tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci pour ton infinie patience et ton soutien dans tous mes projets, même les plus délirants. Nous formerons pour toujours la meilleure équipe qui soit. Je t'aime.

Aux amis lillois, les « GM » qui se reconnaîtront, sans vous, l'aventure dans le Grand Nord n'aurait pas eu la même saveur. Merci pour les escapades, les expériences, les soirées, les barres de rire mais aussi le soutien indéfectible et les encouragements dans les moments où tout abandonner aurait été la solution de facilité.

A mes chers Bachibouzouks du Nord : Blandine, Marion, Aurélie, Benoît, Guillaume vous êtes mes petits rayons de soleil depuis le début, mon ancrage à notre Touraine où nous nous sommes connus. Notre aventure a commencé il y a 13 ans et elle est loin d'être terminée. Avoir eu la chance de partager cette étape de vie en plus avec vous à Lille est pour moi un cadeau inespéré.

A Audrey et Emmanuel, merci d'avoir accepté de consacrer un peu de votre temps à la relecture de cette thèse. Vos retours constructif et enrichissant sur les aspects cliniques de mon travail m'ont beaucoup apporté.

Aux copains de la fac, La « dream team » : Kathleen, Faustine, Laura et Maxime, merci pour toutes ces séances de révisions, pour votre bonne humeur malgré les rattrapages, pour les soirées arrosées Place Plume, les apéros piscine et les étapes clés de la vie que nous partageons les uns avec les autres encore aujourd'hui. A **Damien et Rinas** pour avoir été mes rocs pendant les révisions de l'internat. Sans vous, je ne serais pas probablement pas arrivée jusque-là aujourd'hui.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES TABLEAUX	16
ACRONYMES & DEFINITIONS	17
INTRODUCTION	19
CAR-T CELLS ET SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE	20
1. IMMUNOSURVEILLANCE TUMORALE.....	20
<i>La thérapie par CAR-T cells</i>	21
2. CRS : SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE	24
<i>Le rôle des cytokines</i>	24
<i>Contexte de survenue du CRS</i>	25
<i>Symptômes du CRS et grades</i>	26
LA PRISE EN CHARGE DU CRS SECONDAIRE A L'ADMINISTRATION DE CAR-T CELLS	29
1. LES THERAPEUTIQUES ACTUELLEMENT DISPONIBLES	29
<i>Les corticostéroïdes</i>	29
<i>Les thérapeutiques anticytokiniques</i>	29
2. RECOMMANDATIONS ACTUELLES DE LA SFGM-TC ET DU GROUPE CARTOX	33
<i>La prise en charge médicale</i>	33
<i>La prise en charge médicamenteuse</i>	34
RETOUR D'EXPERIENCE SUR LA PRISE EN CHARGE DU CRS AU CHU DE LILLE	37
1. CONTEXTE	37
2. MATERIELS ET METHODES	39
3. RESULTATS	40
<i>Description des patients</i>	40
<i>Description des grades de CRS</i>	42
<i>Délais et modalités de prise en charge des CRS</i>	44
4. DISCUSSION	44
DISCUSSION AUTOUR DE L'EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DU CRS	47
1. LES PERSPECTIVES DE PRISE EN CHARGE.....	47
<i>L'ibrutinib (Imbruvica®)</i>	47
<i>L'anakinra (Kineret®)</i>	48
<i>Le tocilizumab en prophylaxie</i>	49
<i>La place de la corticothérapie remise en cause : apport des données de l'étude ZUMA-1 sur l'état des connaissances</i>	50
2. EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DU CRS	53
CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE	59

Liste des figures

FIGURE 1 : SIGNAUX D'ACTIVATION D'UN LYMPHOCYTE T (2).....	20
FIGURE 2 : THERAPIES ADOPTIVES A CELLULES T (5).....	21
FIGURE 3 : STRUCTURE D'UN CAR (8)	22
FIGURE 4 : MECANISME D'ACTION DES CAR-T CELLS (4).....	22
FIGURE 5 : INHIBITION THERAPEUTIQUE DES RECEPTEURS DE L'IL-6 (3).....	30
FIGURE 6 : SELECTION DES PATIENTS INCLUS DANS L'ANALYSE	40
FIGURE 7 : REPARTITION DES GRADES DE CRS CHEZ LES PATIENTS TRAITES AU CHU DE LILLE ENTRE DECEMBRE 2018 ET JUILLET 2022	42
FIGURE 8 : FREQUENCE DE SURVENUE DES CRS SELON LE CAR-T CELLS ADMINISTRE AU CHU DE LILLE ENTRE DECEMBRE 2018 ET JUILLET 2022	42
FIGURE 9 : MANAGEMENT DES CRS ET DE LA NEUROTOXICITE CHEZ LES PATIENTS DES COHORTES 4 ET 6 DE L'ETUDE ZUMA-1 (61,62)	51

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : RECOMMANDATIONS ACTUELLES POUR LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DU CRS SELON LE GRADE	35
TABLEAU 2 : PATIENTS TRAITES AU CHU DE LILLE SELON LE CAR-T CELLS REÇU.....	41
TABLEAU 3 : MODALITES DE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DU CRS AU CHU DE LILLE SELON LE CAR-T CELLSADMINISTRE	44

Acronymes & Définitions

AMM :	Autorisation de mise sur le marché
APC :	Cellules présentatrice d'Antigène
ARC :	Attaché de Recherche Clinique
ARS :	Agence Régionale de Santé
ASBMT :	<i>American Society for Blood & Marrow Transplantation</i>
ASCO :	Société Américaine d'Oncologie Clinique (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASMR :	Amélioration du Service Médical Rendu
ASTCT :	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>
BCMA :	Antigène de maturation des lymphocytes B
BTK :	Tyrosine Kinase de Bruton
CAR-T cell :	cellule T dotée d'un récepteur chimérique à antigène (<i>Chimeric Antigen Receptor T-cells</i>)
CARTOX :	<i>CAR T cell-therapy-associated TOXicity working group</i>
CAPS :	Syndrome Catastrophique des AntiPhospholipides (<i>Catastrophic AntiPhospholipid Syndrome</i>)
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CRES :	Syndrome d'encéphalopathie liée aux CAR-T cells (<i>CAR-T cell Related Encephalopathy Syndrome</i>)
CRP :	Protéine C réactive
CRPV :	Centre Régional de Pharmacovigilance
CRS :	Syndrome de relargage cytokinique
CTCAE :	Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DLBCL :	Lymphomes B Diffus à Grandes Cellules (<i>Diffuse Large B-cell Lymphoma</i>)
GM-CSF :	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (<i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>)
HAS :	Haute Autorité de Santé
HLA :	Antigènes des Leucocytes Humains (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
IL-1 :	Interleukine 1
IL-6 :	Interleukine 6
IL-10 :	Interleukine 10
LAL :	Leucémie aiguë lymphoblastique
LLC :	Leucémie lymphoïde chronique
LPMGCB :	Lymphome Primitif du Médiastin à Grandes Cellules B
MTI :	Médicament de Thérapie Innovante
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
SFGM-TC :	Société Francophone de Greffe de Moelle et Thérapies Cellulaires
SMR :	Service Médical Rendu
TCR :	Récepteur des cellules T (<i>T-cell receptor</i>)
TCR-ACT :	Thérapie par cellules T génétiquement modifiées exprimant de nouveaux TCR (<i>TCR Adoptive Cell Therapy</i>)
TIL-ACT :	Thérapie à Lymphocytes Infiltrants (<i>Tumor-Infiltrating Lymphocytes Adoptive Cell Therapy</i>)
TNF :	Facteur de Nécrose Tumorale (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)

Introduction

L'innovation et la recherche dans la guérison des cancers hématologiques représentent un sujet de réflexion majeur dans la communauté scientifique. Les CAR-T cells sont l'illustration de l'évolution des connaissances en immunologie et des progrès en matière de biologie moléculaire des dix dernières années. Ils incarnent une réponse dans le domaine de l'onco-hématologie, bien qu'elle s'accompagne d'un lourd tribut : celui du syndrome de relargage cytokinique (CRS) qui est un effet secondaire du traitement par CAR-T cells pouvant parfois engager le pronostic vital. La récente pénurie en tocilizumab, une biothérapie utilisée dans le traitement des CRS post-CAR-T cells, a fait émerger des interrogations sur les alternatives possibles dans la prise en charge de cet effet indésirable.

L'objectif de ce travail est de dresser un état des lieux de la prise en charge médicamenteuse du CRS secondaire à l'administration de CAR-T cells en France et aux Etats-Unis, de l'analyser chez les patients du CHU de Lille, et de discuter de son évolution et de ses perspectives.

Nous reviendrons en premier lieu sur le rôle du système immunitaire dans la survenue des cancers hématologiques puis nous aborderons le fonctionnement des CAR-T cells et les mécanismes en cause dans le syndrome relargage cytokinique. Dans un deuxième temps nous effectuerons un retour sur l'expérience du CHU de Lille sur les premiers patients traités. Enfin, nous explorerons les évolutions et perspectives de la prise en charge du CRS par le biais d'une revue narrative de la littérature.

CAR-T cells et syndrome de relargage cytokinique

1. Immunosurveillance tumorale

Le système immunitaire est l'un des premiers freins à la prolifération tumorale. Il existe en effet de nombreux cas d'immunodéficience (innée ou acquise) dans lesquels on retrouve une fréquence d'affections tumorales augmentée. Par exemple, les patients atteints de trisomie 21 présentent un déficit congénital fonctionnel des lymphocytes T ; dans cette population, le taux d'incidence de leucémies aiguës dans l'enfance est 20 fois à 50 fois plus élevé que dans la population générale (1).

La cellule tumorale se distingue d'une cellule saine notamment par l'expression de protéines anormales à sa surface (néo-antigènes) ou par la surexpression anormale d'antigènes du soi. La malignité d'une tumeur réside en partie en sa capacité à échapper au contrôle du système immunitaire.

Les lymphocytes T participent à l'immunité cellulaire adaptative car ils sont doués d'une capacité de reconnaissance spécifique d'un antigène peptidique donné via leur immunorécepteur TCR.

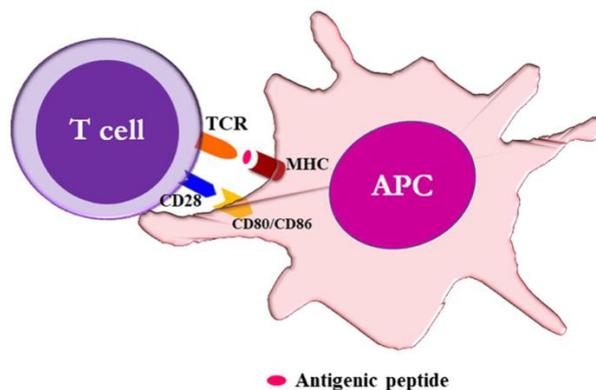


Figure 1 : Signaux d'activation d'un lymphocyte T (2)

Cette reconnaissance est uniquement possible lorsque la protéine antigénique est présentée par une cellule présentatrice d'antigène (APC) par le biais de molécules HLA de classe I du CMH (3). Le signal de stimulation est matérialisé par une phosphorylation des chaînes du complexe CD3, spécifique aux lymphocytes T. L'activation des lymphocytes T cytotoxiques requiert également un signal de costimulation : l'interaction du récepteur lymphocytaire CD28 avec les récepteurs CD80 et CD86 de la cellule présentatrice d'antigène. Une fois activé, le lymphocyte T est capable d'exercer son action cytotoxique vis-à-vis des cellules anormales (3).

La thérapie par CAR-T cells

Les CAR-T cells s'inscrivent parmi les stratégies de thérapies adoptives à cellules T (4), et viennent en renfort de l'immunosurveillance tumorale innée du patient. Le mécanisme antinéoplasique des thérapies adoptives repose sur le transfert à un patient de cellules immunitaires ayant subi des modifications ex vivo. A titre d'exemple, on peut citer la thérapie à lymphocytes infiltrants (TIL-ACT) où des lymphocytes T provenant de tumeurs réséquées et ayant subi une expansion, sont ensuite transfusés au patient ; ainsi que la thérapie par cellules T génétiquement modifiées exprimant de nouveaux TCR (TCR-ACT) (5). Ces deux thérapies adoptives demeurent au stade expérimental, et seule la thérapie par CAR-T cells fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique disponible à ce jour.

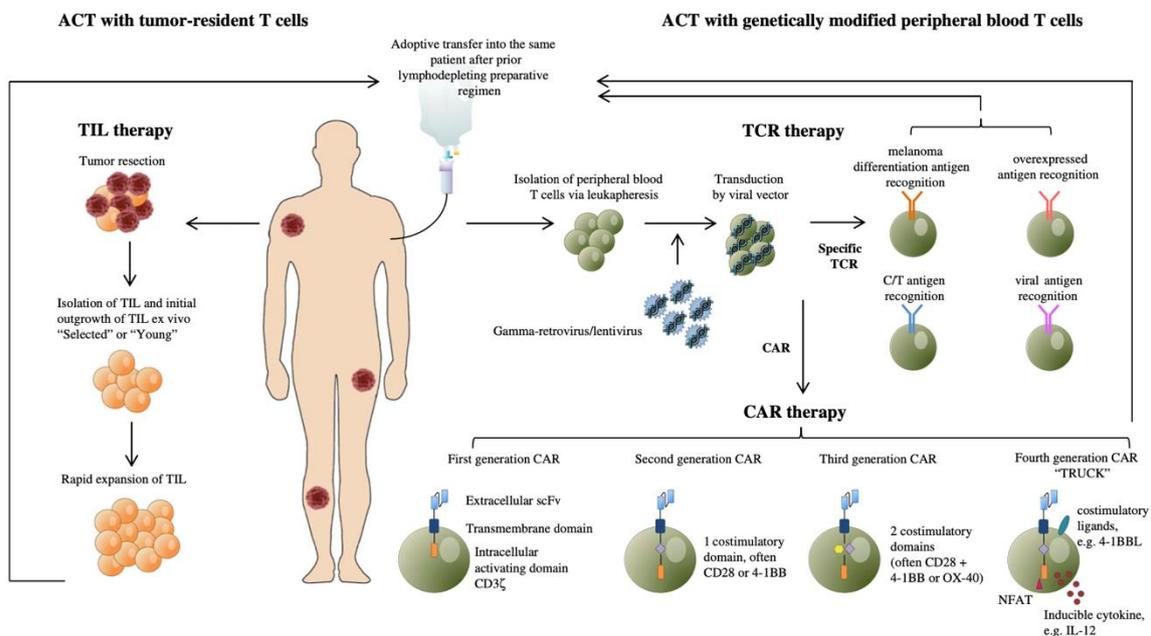
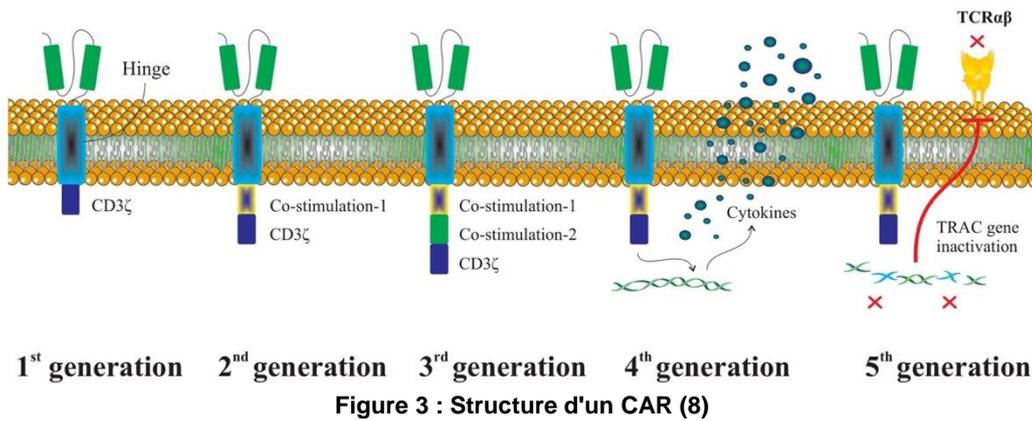


Figure 2 : Thérapies adoptives à cellules T (5)

La thérapie par CAR-T cells dérive de la TCR-ACT. Ici, des lymphocytes T circulants du patient sont prélevés par aphérèse, puis transduits par des vecteurs viraux porteurs d'un gène codant pour un CAR (*Chimeric Antigen Receptor*, récepteur chimérique d'un antigène donné). Le CAR est un récepteur chimérique synthétique comprenant à la fois les éléments du TCR indispensables à la reconnaissance antigénique, ainsi que les structures de costimulation nécessaires à l'activation lymphocytaire ; permettant ainsi de s'affranchir de la présence d'une cellule présentatrice d'antigène.



La structure des CAR-T cells se décompose donc en quatre parties (6,7) :

- Un domaine extracellulaire (également appelé ectodomaine) permettant la reconnaissance des antigènes tumoraux, dérivant d'une fusion sous forme monocaténaire d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère d'immunoglobuline.
- Une zone « charnière » se trouvant dans la continuité du domaine extracellulaire. Elle joue un rôle important dans la flexibilité du CAR et dans l'accessibilité de son épitope à l'antigène.
- Un domaine transmembranaire permettant l'ancrage du CAR au lymphocyte T mais jouant également un rôle dans l'expression du CAR-T cell.
- Un domaine intracellulaire (également appelé endodomaine) composé d'un ou plusieurs domaines de costimulation, dont le nombre et la nature varient selon l'antigène ciblé et la génération du CAR.

Ces lymphocytes T transduits expriment alors le CAR à leur surface, et sont donc doués d'une capacité de reconnaissance spécifique de cet antigène. Après expansion clonale, les CAR-T cells sont réinjectés au patient ayant subi une chimiothérapie lymphodéplétive au préalable. Au contact de cellules exprimant l'antigène cible, ils s'activent et exercent leur effet cytolytique.

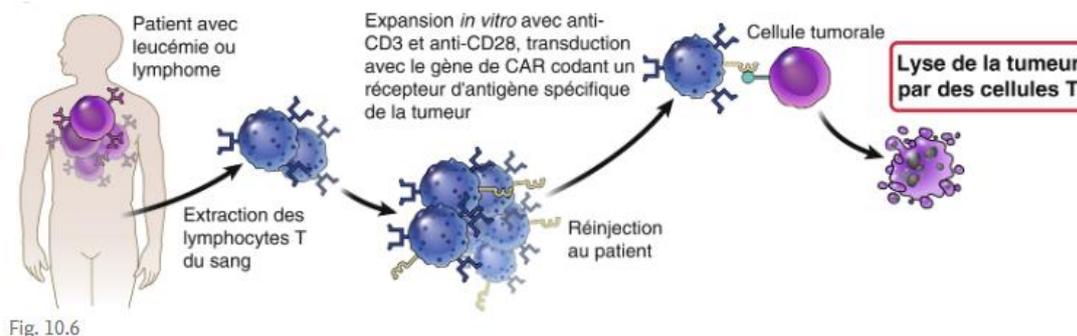


Figure 4 : Mécanisme d'action des CAR-T cells (4)

Il existe des CAR-T cells dit allogéniques, c'est-à-dire fabriqués à partir de dons lymphocytaires mais destinés à être administrés à des patients différents. Ils ne sont pour l'instant qu'au stade expérimental. Les CAR-T cells actuellement commercialisés sont dits « autologues » puisque les lymphocytes T prélevés pour leur préparation sont réinjectés au patient donneur par la suite. Six CAR-T cells disposent actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

- L'axicabtagene ciloleucel ou axi-cel commercialisé en Europe sous le nom de Yescarta® par Kite-Gilead depuis 2019 est un anti-CD19 indiqué en troisième ligne dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), et le lymphome primitif médiastinal à grandes cellules B (9). Cette spécialité est également disponible en accès précoce à partir de la quatrième ligne de traitement du lymphome folliculaire depuis avril 2022 (10) et à partir de la deuxième ligne de traitement dans le DLBCL réfractaire ou en rechute dans les 12 mois, chez les patients éligibles à l'autogreffe, depuis juillet 2022 (11).
- Le tisagenlecleucel (Kymriah®) commercialisé depuis 2018 par Novartis est également un CAR-T cell ciblant le CD19, indiqué en troisième ligne dans le traitement des DLBCL, et dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL B) réfractaire de l'enfant et du jeune adulte de moins de 25 ans en rechute après greffe ou après la deuxième rechute (12). Kymriah® est aussi actuellement disponible en accès précoce en troisième ligne dans le traitement du lymphome folliculaire de l'adulte depuis le mois de juin 2022 (13).
- Le brexucabtagene autoleucel ou brexu-cel (Tecartus®) commercialisé par Kite-Gilead depuis 2020 est également un anti CD19, indiqué en troisième ligne dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (14). Il est disponible en accès compassionnel dans la leucémie aiguë lymphoblastique à partir de 18 ans, sous le nom KTE-X19.
- Le lisocabtagene maracleucel ou liso-cel commercialisé sous le nom Breyanzi® par le laboratoire Bristol-Myers-Squibb est un anti CD19 récemment approuvé en Europe dans le traitement du DLBCL et des lymphomes de haut grade; réfractaire ou en rechute dans les 12 mois après une première ligne de traitement contenant une anthracycline et un anti-CD20 (15).
- L'idecabtagene vicleucel ou ide-cel (Abecma®) et le ciltacabtagène autoleucel ou cilta-cel (Carvykti®), commercialisés respectivement par les laboratoires Celgène et Janssen depuis 2021 et 2022 sont les premiers CAR-T cell anti-

BCMA approuvés dans le traitement du myélome multiple. Ils se placent en quatrième ligne thérapeutique (16,17).

D'autres CAR-T cells sont en cours d'études cliniques dans le traitement de différentes hémopathies malignes et tumeurs solides.

2. CRS : syndrome de relargage cytokinique

Le rôle des cytokines

Les cytokines sont des protéines de faible poids moléculaire (8 à 80 kDa) formant partie intégrante de l'arsenal de signalisation extracellulaire impliqué dans les réponses immunitaires. Leur action permet de recruter de nombreux effecteurs cellulaires. On compte plusieurs familles de cytokines : chimiokines, facteurs de croissance, interférons, et interleukines (IL).

Les principales cytokines pro-inflammatoires sont le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'IL-1 et l'IL-6.

TNF et IL-1 β sont produits par les monocytes qui stimulent la production d'IL-6 par les cellules mésenchymateuses (3,18). L'IL-6 est principalement impliquée dans la phase aiguë des réactions immunitaires innées au cours de laquelle elle induit, entre autres, la production hépatique de CRP, fibrinogène et hepcidine (18). C'est également un médiateur physiologique clé dans l'expansion des lymphocytes T (19).

Le GM-CSF est une cytokine dont les taux sériques augmentent dans des contextes inflammatoires ou pathologiques et qui stimule la démargination monocyttaire, c'est-à-dire la sortie des monocytes de la moelle osseuse vers la circulation générale (20). Les monocytes ainsi mobilisés se différencient par la suite en macrophages - producteurs eux aussi de GM-CSF- capables de recruter d'autres cellules immunitaires.

Contexte de survenue du CRS

Le syndrome de relargage cytokinique est un phénomène de surproduction incontrôlée de cytokines. En 2019, l'ASTCT ou Société Américaine de Transplantation et Thérapie Cellulaire (anciennement ASBMT) définit le CRS comme « une réponse supraphysiologique secondaire à une immunothérapie, et entraînant l'activation de cellules T endogènes ou injectées et/ou d'autres cellules effectrices de l'immunité »(21). Il s'agit d'une manifestation ainsi retrouvée dans plusieurs contextes thérapeutiques tels que :

- L'administration de certains anticorps monoclonaux :
 - comme le muromonab-CD3, utilisé dans le rejet de greffe ;
 - ou le blinatumomab, anticorps bispécifique indiqué dans le traitement de certaines LAL, ciblant le CD19 et le CD3 respectivement exprimés à la surface des lymphocytes B et T
- L'administration de CAR-T cells.

Le CRS est l'effet indésirable associé aux thérapies par CAR-T cells le plus fréquent – puisque retrouvé chez 30 à 100% des patients (22)- , et pouvant engager le pronostic vital du patient.

Il s'agit d'une réaction systémique déclenchée par la reconnaissance puis l'activation des CAR-T cells au contact des cellules cibles. On assiste alors à un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires au-delà du seuil physiologique.

- Les CAR-T cells activés libèrent du TNF α qui stimule le système monocyte-macrophage et conduit au recrutement d'effecteurs cellulaires sécréteurs d'IL-6, IL-1 β , IFN γ .
- Un pic de sécrétion d'IL-1 provenant des monocytes circulants précède généralement celui d'IL-6 (23).
- Les cellules endothéliales vasculaires ainsi activées par le système monocyte-macrophage sont les premières responsables d'une production augmentée d'IL-6 (23,24). Les lymphocytes T activés et les monocytes sécrètent des récepteurs solubles à l'IL-6 (19).
- Les interleukines 6 et 1 β sont également à l'origine d'une cascade d'auto-activation, entraînant une amplification du phénomène (25).

Bien que proches dans leur symptomatologie, les tempêtes cytokiniques décrites à la suite de l'administration de certains anticorps monoclonaux anti CD3 et anti CD28, sont à distinguer des CRS notamment du fait de leur origine (puisqu'elles ne sont pas secondaires à une prolifération lymphocytaire T) ; et de leur délai de survenue de l'ordre de l'heure (26).

Symptômes du CRS et grades

L'hétérogénéité de la sévérité de la réponse inflammatoire secondaire à l'administration de CAR-T cells est à ce jour mal connue, bien que plusieurs pistes soient explorées : le type de tumeur traitée, la masse tumorale, la dose administrée ou la construction du CAR-T cell.

Sur le plan biologique, on assiste à une importante élévation de la CRP et de la ferritine (27). Ces marqueurs ne sont cependant pas assez spécifiques pour permettre à eux seuls de poser le diagnostic de CRS. En effet, une augmentation de la CRP est aussi retrouvée dans de nombreux contextes inflammatoires systémiques comme les infections. De plus, la corrélation de l'augmentation de la CRP à celle de la ferritine peut aussi être retrouvée dans les cas de syndrome d'activation macrophagique par exemple.

Le délai de survenue du CRS varie de 1 jour à 3 semaines après l'administration de CAR-T cells (22,26), avec une médiane à 2-3 jours. Une fois l'hypothèse infectieuse écartée, la caractérisation du CRS se fait principalement en fonction de critères cliniques définis dans le consensus (21) de l'ASTCT, reprenant notamment de nombreux éléments de l'échelle définie par Lee et al (27).

Le CRS de grade 1

Le premier symptôme à apparaître est en règle générale une fièvre persistante supérieure ou égale à 38°C, sans point d'appel infectieux, dans les heures suivant l'administration du CAR-T cells. D'autres symptômes ne requérant qu'une prise en charge symptomatique peuvent être associés à l'hyperthermie : nausées et vomissements, céphalées, fatigue, myalgies (27).

Le CRS de grade 2

Il associe des manifestations hémodynamiques et respiratoires à la symptomatologie du CRS de grade 1 : hypotension artérielle répondant aux amines vasopressives à faible dose et au remplissage vasculaire. Des toxicités d'organe de grade 2 (selon les Critères communs de terminologie pour les événements indésirables ou CTCAE v. 04) peuvent être observées. Une assistance ventilatoire peut être nécessaire, mais la ventilation non invasive à bas débit seule doit suffire pour répondre aux besoins du patient (21).

Le CRS de grade 3

Il s'agit d'une complication du tableau clinique du CRS de grade 2. L'oxygénoréquérance supérieure à 40%, une hypotension nécessitant l'administration d'amines vasopressives à haute dose, une toxicité d'organe de grade 3 ou une élévation des transaminases de grade 4 (selon CTCAE v. 04) signent le passage au CRS de grade 3 (27). Le transfert du patient en service de réanimation est dans ce cas incontournable.

Le CRS de grade 4

Cette forme de CRS est la plus grave et engage le pronostic vital du patient. Elle se caractérise notamment par un syndrome de fuite capillaire, des coagulopathies de consommation et des toxicités d'organes de grade 4 (hépatique, rénale, cardiaque) (27,28). L'instabilité hémodynamique nécessite le recours à deux amines vasopressives ou plus (21), et peut se compliquer d'un choc vasoplégique.

Les formes sévères de CRS sont corrélées à des délais de récupération hématologique allongés, c'est-à-dire à une persistance de cytopénies à distance de l'administration du CAR-T cells (29,30).

Le CRS peut être associé à l'ICANS syndrome (*Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*) -anciennement connu sous le nom de syndrome d'encéphalopathie liée aux CAR-T cells (CRES). L'ICANS peut aussi survenir seul, sans être associé au CRS. Il s'agit d'une atteinte neurologique survenant avant J28, en général 4 à 5 jours après l'administration de CAR-T cells, manifestée par des troubles à type d'aphasie, diminution de la vigilance, délires, et encéphalopathie. Les mécanismes en cause dans ce phénomène neurotoxique sont encore méconnus. Une

des plus récentes hypothèses à ce jour évoque l'expression de CD19 sur les cellules épithéliales de la barrière hémato encéphalique (24,31,32). Pourtant, cette manifestation est également retrouvée suite à l'administration de CAR-T cells anti BCMA (33). D'autres travaux ont également montré chez certains patients traités par CAR-T cells, que l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique liée au contexte inflammatoire, aurait conduit à un afflux massif de cytokines pro-inflammatoires dans le liquide céphalo rachidien, qui serait en cause dans la survenue de certains ICANS (31).

La prise en charge du CRS secondaire à l'administration de CAR-T cells

1. Les thérapeutiques actuellement disponibles

Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont des thérapeutiques aux propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Leur rôle dans la prise en charge des effets secondaires des CAR-T cells repose sur cette action anti-inflammatoire globale. Ils conduisent à une diminution du taux de cytokines pro-inflammatoires (34), stimulent la production de cytokines ayant un effet antagoniste comme l'IL-10, et induisent la production de récepteurs solubles permettant de piéger les cytokines pro-inflammatoires (35).

On suppose que l'effet anti inflammatoire des corticostéroïdes entraînerait une diminution de la stimulation du système monocytes-macrophages et de la prolifération des lymphocytes T par inhibition de la production d'IL-2 ; posant ainsi un risque de réduction de l'expansion des CAR-T cells. Le pendant de cet effet est la potentielle diminution de l'efficacité de la thérapie par CAR-T cells par diminution de leur persistance (36,37), bien que cette hypothèse ne soit pas totalement démontrée (22,38). C'est la raison pour laquelle la corticothérapie se place aujourd'hui dans les dernières lignes de prise en charge en cas de CRS résistant aux thérapeutiques anticytokiniques.

La dose préconisée est alors de 10 mg de dexaméthasone toutes les 6h ou 1 mg/kg de méthylprednisolone toutes les 12h.

Les thérapeutiques anticytokiniques

Les traitements inhibiteurs de cytokines pro-inflammatoires ont pour objectif d'enrayer certaines réactions cytokines-dépendantes et ont un effet anti-inflammatoire systémique et/ou immunosuppresseur ciblé, qui est intéressant en transplantation, dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes.

Le tocilizumab (RoActemra®)

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1, ciblant les récepteurs solubles et la chaîne alpha du récepteur membranaire de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R), inhibant ainsi la transmission du signal médié par ces récepteurs.

Le récepteur membranaire à l'IL-6 est un récepteur protéique formé de deux domaines gp130 et d'un domaine spécifique permettant la reconnaissance de l'IL-6 (19). Plusieurs types cellulaires hématopoïétiques (polynucléaires neutrophiles, monocytes-macrophages) et les hépatocytes expriment à leur surface des récepteurs membranaires à l'IL-6. L'IL-6 a aussi des récepteurs solubles, qui une fois liés à leur substrat, interagissent avec les récepteurs membranaires gp130 retrouvés sur de nombreux types cellulaires (18,19,37). Ces deux voies de signalisation de l'IL-6 – respectivement désignées par les termes de « cis-signalling » et « trans-signalling » – sont ainsi inhibées par l'action du tocilizumab. La voie du trans-signalling est celle majoritairement en cause dans le phénomène d'inflammation incontrôlé et généralisé du CRS.

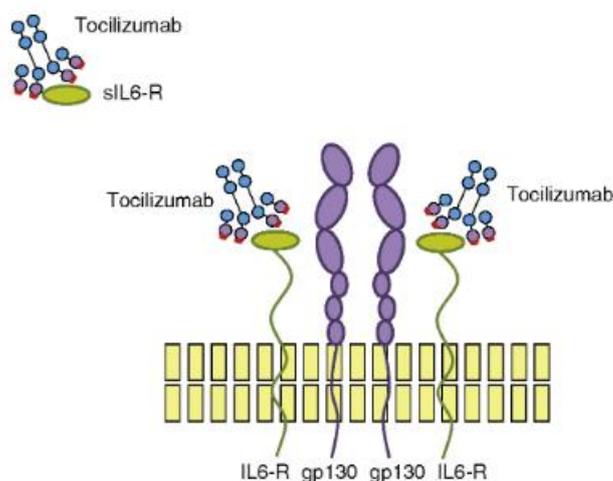


Figure 5 : Inhibition thérapeutique des récepteurs de l'IL-6 (3)

Le tocilizumab est indiqué dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile ; et plus récemment dans la prise en charge du syndrome de relargage cytokinique causé par l'administration de CAR-T cells. Il s'agit de la seule spécialité anti cytokinique ayant une AMM dans la prise en charge du CRS en Europe. L'obtention de cette extension d'indication en 2017 aux USA (37,39) a reposé sur l'analyse rétrospective des données d'efficacité et de sécurité de l'étude NCT01626495 (40) menée au Children's Hospital de Philadelphie, où le tocilizumab a été utilisé hors-AMM dès 2012 lorsqu'a été objectivée une élévation majeure des taux sériques d'IL-6 des patients suite à l'administration de CAR-T cells. En 2018, en France, cette extension d'indication vient s'aligner avec l'obtention des AMM de Kymriah® et Yescarta® dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées dans les études ELIANA (CCTL019-B2202), JULIET (CCTL019-C2201) et ZUMA-1. Le tocilizumab y était intégré au sein des protocoles de prise en charge, en tant que

traitement spécifique de CRS : les résultats de ces études montrent alors que le RoActemra® réduit l'intensité des CRS secondaires à l'administration de CAR-T cells sans en impacter l'efficacité (41–44). Dans l'étude JULIET, 8 patients ont manifesté un CRS sévère, qui après au moins une injection de tocilizumab dans un délai médian de 5 jours avait régressé dans les 1 à 3 jours suivants. De la même manière, chez 39% des patients de l'étude ELIANA souffrant d'un CRS sévère, l'injection de tocilizumab a permis une résolution totale chez 100% d'entre eux (41).

Le tocilizumab est le traitement spécifique de première intention dans la prise en charge symptomatique du CRS :

- à la dose de 8mg/kg chez le sujet de poids supérieur à 30 kg (sans dépasser les 800 mg par prise) ;
- à la dose de 12 mg/kg chez le sujet de poids inférieur à 30 kg.

L'administration est renouvelable toutes les 8 heures jusqu'à trois fois après la dose initiale selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

La légitimité de RoActemra® dans la prise en charge du CRS est clairement établie et il a obtenu en France, une extension d'indication pour la prise en charge des CRS post-CART. Dans l'avis de la Commission de Transparence du 24 Mars 2021, un Service Médical Rendu ou SMR, important est décrit. Cependant son ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu), qui indique le progrès thérapeutique apporté par un médicament dans la prise en charge d'une pathologie ; de I (majeur) à V (inexistant) (45) obtenu n'a été que de niveau V. Le faible nombre de données françaises en vie réelle et le manque de consensus quant au schéma optimal d'administration du tocilizumab dans la prise en charge du CRS font qu'il n'a obtenu qu'un ASMR de niveau V (46). Aujourd'hui, cela implique que cette indication n'est pas prise en charge sur la liste en sus des médicaments agréés aux collectivités.

Cependant, les hôpitaux prenant en charge aujourd'hui des patients sous CAR-T cells perçoivent une indemnité pour chaque patient traité par CAR-T cells, englobant les coûts de prise en charge d'un patient en termes d'hospitalisation et de prise en charge médicamenteuse. Cette enveloppe permet donc, aujourd'hui, de supporter ces dépenses hors GHS, à condition que les établissements concernés remplissent des registres sur le suivi des patients et l'efficacité du traitement (registre DESCART en France).

Le siltuximab (SYLVANT®)

Le siltuximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'IL-6 avec laquelle il se complexe, bloquant ainsi sa liaison à ses récepteurs solubles et membranaires. Comme le tocilizumab, son effet cible également les deux voies cis et trans de signalisation de l'IL-6.

Le siltuximab n'est cependant indiqué en Europe que dans la prise en charge des patients adultes atteints de la Maladie de Castelman multicentrique, et n'a pas d'AMM dans la prise en charge du CRS. Suite à la rupture en tocilizumab à laquelle le laboratoire Roche a dû faire face, les RCP des CAR-T cells commercialisés en Europe se sont vus modifiés et ouvrent désormais la possibilité d'une prise en charge du CRS par une autre molécule que le tocilizumab, ce qui n'était pas le cas avant fin 2021 (9,12,14–17).

Un essai clinique de phase 2 (NCT04975555) porté par l'Université d'Alabama et évaluant l'efficacité du siltuximab dans le traitement du CRS et de l'ICANS induit par CAR-T cells chez des patients adultes atteints de LAL, lymphomes non hodgkiniens et myélome multiple ; a débuté en novembre 2021 et est toujours en cours de recrutement (38). A ce jour, peu de données sont disponibles sur la non-infériorité ou la supériorité du siltuximab par rapport au tocilizumab dans le traitement du CRS. Sur le plan pharmacologique, il semblerait que l'affinité du siltuximab pour l'IL-6 soit plus grande que celle du tocilizumab pour les récepteurs IL-6R (37,47). Cela lui conférerait, en théorie, une plus grande capacité d'inhibition des effets systémiques de l'IL-6 et donc une plus grande aptitude à réguler l'intensité d'un CRS. De plus, son diamètre moléculaire plus faible lui permet de traverser la BHE contrairement au tocilizumab, ce qui le rendrait plus efficace sur le traitement de la neurotoxicité associée aux CAR-T cells, notamment l'ICANS (47). La sécurité et l'inocuité du siltuximab est connue et a été démontrée dans la prise en charge de la maladie de Castelman (48), qui reste aujourd'hui la seule indication reconnue.

La dose préconisée pour le traitement des CRS est de 11mg/kg en une seule injection intraveineuse par jour.

2. Recommandations actuelles de la SFGM-TC et du groupe

CARTOX

Le management de la toxicité des CAR-T cells impacte le bénéfice thérapeutique que le patient peut obtenir de son traitement. La complexité de la prise en charge du CRS réside dans la nécessité d'en contrôler la symptomatologie, sans pour autant freiner l'activité antitumorale des CAR-T cells administrés.

En France, les recommandations (22) émises par la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) en 2019 tiennent lieu de référence dans la prise en charge du CRS. Aux Etats-Unis, les recommandations de l'ASTCT sont très détaillées sur la prise en charge médicale du CRS, mais peu spécifiques sur la prise en charge médicamenteuse. C'est le groupe de travail américain CARTOX qui aborde cet aspect plus en détail.

La prise en charge médicale

Les CAR-T cells sont des médicaments qui nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement et administrés uniquement en milieu hospitalier. La SFGM-TC, recommande un monitoring continu du patient pendant les 48 premières heures, puis toutes les 4 heures pendant la première semaine post-réinjection (22). Une équipe de réanimateurs formés doit se tenir prête à intervenir en cas de dégradation de l'état du patient. La présence d'au moins une dose d'anti IL-6 est également un prérequis à la réinjection (22). Le groupe de travail CARTOX, préconise un monitoring du patient toutes les 4 heures pendant les 7 premiers jours post-injection (37).

Le monitoring clinico-biologique des patients pour la prise en charge du CRS repose sur le principe du « assessment – grading – treatment » ou « évaluation, gradation, traitement ». Cette réévaluation doit se faire toutes les 12h et à chaque changement dans l'état clinique du patient sur la base de classification de Lee et al (27) et l'échelle CTCAE v04.

Selon la SFGM-TC, un transfert en unité de réanimation doit être envisagé dès la survenue d'un CRS de grade 2, après l'administration d'une dose de tocilizumab. Il est impératif en cas d'hypotension non résolutive après remplissage vasculaire couplé à une administration d'amines vasopressives à faible dose, c'est-à-dire au grade 3. Les recommandations CARTOX placent, quant à elles, le transfert en réanimation un peu

plus tard dans la prise en charge : dès la survenue d'un CRS de grade 2, en l'absence d'amélioration clinique après deux doses d'un traitement anticytokinique.

La prise en charge médicamenteuse

Dès la survenue des premiers signes évocateurs de CRS de grade 1, en particulier l'hyperthermie, une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être débutée ainsi qu'un éventuel traitement symptomatique (paracétamol voire ibuprofène, oxygénothérapie, remplissage vasculaire). Aucune thérapeutique spécifique du CRS n'est ici recommandée : d'une part puisque l'hypothèse infectieuse doit être écartée, et d'autre part car le CRS de grade 1 peut être résolutif avec une prise en charge symptomatique seule. Les groupes experts du CARTOX et de la SFGM-TC laissent néanmoins la possibilité d'administrer une dose de tocilizumab chez le patient qui présente un CRS de grade 1 persistant au-delà de 3 jours (22,37).

Il existe aujourd'hui une forme de consensus mondial quant au recours aux thérapies anticytokiniques : ce dernier doit avoir lieu dès l'apparition des symptômes relevant du CRS de grade 2, c'est-à-dire l'apparition de toxicités d'organe de grade 2 selon CTCAE v04 ou d'une hypoxie avec oxygénoréquérance inférieure à 40% mais persistante (21). Les recommandations du groupe CARTOX préconisent l'utilisation du tocilizumab et du siltuximab indifféremment pour la prise en charge du CRS (37), mais en l'absence de réponse clinique, si une seconde administration de traitement anti IL-6 est nécessaire, c'est le tocilizumab qui est indiqué. Les recommandations françaises privilégient le tocilizumab, et placent le siltuximab en deuxième place, en l'absence d'amélioration après deux doses de tocilizumab (22). Aux Etats-Unis comme en France, le siltuximab n'a pas d'AMM dans la prise en charge du CRS.

Les guidelines françaises réservent l'utilisation des corticostéroïdes (22) :

- chez le patient dont le CRS de grade 2 n'est pas résolu malgré l'administration d'anti IL-6, ou
- chez le patient à haut risque de CRS de grade 3 à 4 ou
- d'emblée en complément d'une thérapeutique anti cytokinique chez le patient présentant un CRS de grade supérieur ou égal à 3.

L'utilisation de dexaméthasone 10 mg toutes les 6h pendant 1 à 3 jours est préconisée.

En l'absence de réponse, une incrémentation à 20 mg toutes les 6h est possible. Dans les cas de CRS de grade 3 ou 4 réfractaires à la dexaméthasone couplée à un anti IL-6, un relais vers de la méthylprednisolone à 1 gramme (g) par jour est possible. Une décroissance par paliers de 2 à 3 jours est par la suite nécessaire. Les recommandations CARTOX sont alignées avec celles de la SFGM-TC concernant l'utilisation des corticostéroïdes, exception faite du CRS de grade 4 où la méthylprednisolone à 1 g par jour est initiée immédiatement, sans débiter par de la dexaméthasone (37).

Tableau 1 : Recommandations actuelles pour la prise en charge médicamenteuse du CRS selon le grade

		Recommandations françaises (SFGM-TC)	Recommandations américaines (CARTOX)
CRS de grade 1	Thérapeutiques non spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement symptomatique : antipyrétiques (PCM, voire ibuprofène) ▪ Antibiothérapie probabiliste à large spectre 	
	Thérapeutiques anti cytokiniques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TCZ ▪ <i>Seulement si AA après 3 jours sans passage en grade 2</i> 	
	Corticostéroïdes	Non indiqués	
CRS de grade 2	Thérapeutiques non spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remplissage vasculaire ▪ Amines vasopressives 	
	Thérapeutiques anti cytokiniques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T0 : TCZ ▪ T+8h : 2^e dose TCZ si AA ▪ Si AA : STX et/ou DXM envisageable 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T0 : TCZ ou STX ▪ T+6h : 2^e dose TCZ si AA
	Corticostéroïdes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DXM envisageable en alternative au STX après deux doses de TCZ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si AA : DXM envisageable
CRS de grade 3	Thérapeutiques anti cytokiniques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T0 : TCZ ▪ T+8h : 2^e dose TCZ si AA ▪ STX envisageable si AA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T0 : TCZ ou STX ▪ T+6h : 2^e dose TCZ si AA
	Corticostéroïdes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T0 : DXM ▪ T>8h, si AA : Incrémentation DXM envisageable 	
CRS de grade 4	Thérapeutiques anti cytokiniques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T0 : TCZ ▪ T+8h : 2^e dose TCZ ▪ T >8h, si AA : STX 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T0 : TCZ ou STX ▪ T+6h : 2^e dose TCZ si AA
	Corticostéroïdes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T0 : DXM à posologie élevée ▪ T>8h, si AA : Méthylprednisolone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T0 : Méthylprednisolone

PCM : paracétamol, TCZ : tocilizumab, STX : siltuximab, DXM : dexaméthasone, AA : absence d'amélioration

Retour d'expérience sur la prise en charge du CRS au CHU de Lille

1. Contexte

En juin 2018, le CHU de Lille fait partie des premiers centres français habilités à la réinjection de CAR-T cells. Aujourd'hui, les thérapeutiques administrées au sein de l'établissement et relevant de cette autorisation sont à la fois des spécialités en cours d'essais cliniques, en accès précoce, ou disposant d'une AMM.

Sur le plan réglementaire, c'est l'arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 (49) qui régit l'utilisation de CAR-T cells autologues dans les établissements de santé, et qui fixe entre autres que :

- L'établissement doit être autorisé à exercer une activité de greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- Les équipes médicales, paramédicales et techniques doivent être formées à l'administration de CAR-T cells ; les activités cliniques doivent être organisées de manière à permettre une coordination entre hémato-oncologues, neurologues et réanimateurs pendant l'administration et le suivi du patient traité ;
- La pharmacie à usage intérieur (PUI) doit être en possession d'une autorisation à la reconstitution de médicaments de thérapie innovante (MTI) délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS) ou exerçant son activité avant l'entrée en vigueur du décret du 21 mai 2019 . Il est de sa responsabilité d'assurer la réception, la conservation et la reconstitution des CAR-T en vue de leur administration au patient.

De plus, pour chaque nouveau CAR-T cells, les locaux ainsi que les circuits mis en place au centre d'aphérèse, à la PUI et dans le service de soins passent par une étape d'habilitation par le laboratoire fabriquant.

Au sein du service d'hématologie, les onco-hématologues se sont donc formés à ces thérapeutiques innovantes et à la prise en charge de leurs effets secondaires. Une nouvelle unité avec cinq lits spécifiquement dédiés à la réinjection de CAR-T cells a vu le jour en 2021 au CHU de Lille. Le service a également vu apparaître un nouveau

métier : celui d'infirmier coordinateur CAR-T cells (au même titre que les coordinateurs de greffe) ; qui assure le lien entre le service, le centre d'aphérèse ainsi que la PUI tout au long du parcours patient, de la réunion de concertation d'hémo-oncologie confirmant l'éligibilité du patient au traitement par CAR-T cells jusqu'à son administration (50). Les services de réanimation ont eux aussi été impactés : nécessité de mise à disposition d'une place dans le service à chaque réinjection en cas de besoin de transfert, une formation des réanimateurs et infirmiers à la prise en charge du CRS est réalisée pour chaque nouveau CART-cells.

A l'échelle de la PUI, les impacts de cette nouvelle activité sont également nombreux :

- L'élaboration du plan de gestion des risques des nouveaux circuits de dispensation pour les CAR-T cells, et leur application ont conduit à une modification et une mise à jour du système documentaire d'assurance qualité du service.
- Des modifications architecturales ont été entreprises puisque la construction d'une salle dotée d'une cuve azote dédiée au stockage était nécessaire pour la conservation des CAR-T cells à une température inférieure à -150°C . Cette salle permet également la décongélation des CAR-T cells avant leur dispensation au service. Les pharmaciens impliqués ont suivi une formation obligatoire aux risques liés à l'azote. L'achat de nouveaux équipements a également dû être entrepris (cuve azote, bain-marie, autoclave...).
- Un mode de gestion déporté de médicaments hors-GHS a été mis en place avec l'instauration d'une dotation de tocilizumab dans le service d'hématologie pour une prise en charge sans délai des CRS. Le suivi et la traçabilité de ces médicaments est un exemple de collaboration inter-processus au sein de la PUI du CHU de Lille, puisqu'ils sont assurés par le secteur des MTI en lien avec le secteur chargé du suivi des médicaments remboursés en sus.
- Une collaboration importante avec le service de soins doit être mise en œuvre afin de valider la décongélation du CAR-T cells, étape cruciale et irréversible, avec un délai de stabilité en général de 30 minutes avant la fin de l'administration.

L'intégration de cette activité au CHU de Lille a donc été une démarche transversale impliquant nombre d'acteurs, demandant une collaboration interdisciplinaire considérable et une refonte des savoirs et des pratiques professionnelles. L'objectif de

cette partie de l'étude est de faire un retour sur l'expérience du CHU de Lille dans la prise en charge du CRS en fonction du CAR-T cells administré et comparer notre prise en charge aux recommandations actuelles.

2. Matériels et méthodes

La PUI effectue un suivi des patients traités par CAR-T cells dans le service d'hématologie dans une base de données Excel recensant plusieurs informations :

- Sur la spécialité administrée (numéro de lot, dose, viabilité cellulaire...),
- Sur les différentes étapes du circuit pharmaceutique au sein de l'hôpital de chaque poche de CAR-T cells (réception, emplacement de stockage, suivi de température, horaires de décongélation, transport dans le service),
- Sur l'administration et le suivi du patient (dates et horaires de réinjection, effets secondaires rapportés, réponse au traitement).

Le logiciel Chimio® utilisé pour la prescription des CAR-T cells permet également d'assurer une traçabilité des lots des CAR-T cells réceptionnés ainsi qu'une traçabilité de l'administration par l'infirmière.

A partir du dossier patient informatisé, les compte-rendus et courriers d'hospitalisation permettent d'obtenir des données relatives aux événements postérieurs à la réinjection, qui sont également implémentés dans la base de données Excel :

- La survenue de CRS et leur grade,
- L'administration ou non de tocilizumab,
- L'administration de dexaméthasone,
- La réponse au traitement,
- La survenue d'autres effets indésirables attendus ou inattendus, qui sont ensuite notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

Les documents de traçabilité de la dotation de tocilizumab du service d'hématologie renseignent sur les doses administrées, le nombre de flacons utilisés, et les dates d'administration. Ces éléments sont également enregistrés dans la base de données Excel.

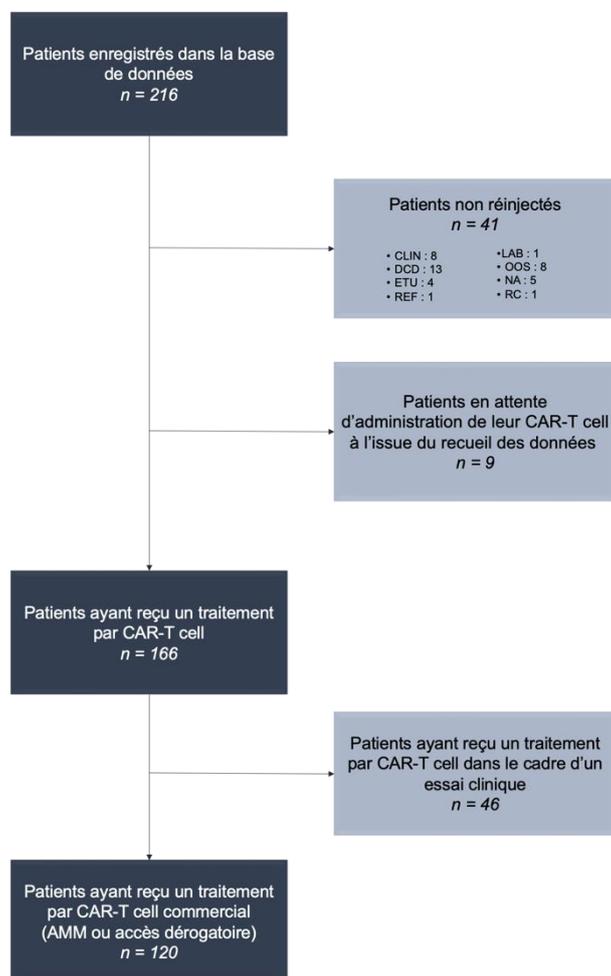
L'extraction des données de cette base permet donc d'avoir une vision sur la survenue des CRS et d'analyser rétrospectivement leur prise en charge au CHU de Lille.

L'analyse statistique et la comparaison des données obtenues reposent sur le recours aux tests du Chi2 ou au test exact de Fisher -dans les cas où l'hypothèse de normalité n'est pas acceptable. Dans les deux cas, le risque de première espèce choisi est de 5%, et les valeurs de p sont bilatérales. Les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel R, et les statistiques descriptives obtenues sur Excel.

3. Résultats

Description des patients

Entre décembre 2018 et juillet 2022 inclus, 216 patients étaient éligibles à une réinjection de CAR-T cells et 169 patients en ont bénéficié.



CLIN : dégradation de l'état clinique ou progression de la maladie ; DCD : patient décédé ; ETU : patient sorti de l'étude ; REF : refus du traitement par le patient ; LAB : refus d'inclusion du patient par le laboratoire ; OOS : hors spécifications techniques ou échec de production

Figure 6 : Sélection des patients inclus dans l'analyse

Parmi les patients éligibles, 23% (n=50) n'ont finalement pas reçu de CAR-T cells : 26% du fait d'une progression ou d'un décès avant la réception de leur thérapeutique,

16% secondairement à un état clinique ne permettant pas le traitement, et 16% à la suite d'un échec de production ou un produit ne remplissant pas les spécifications techniques exigées. A l'issue du recueil des données, 9 patients étaient en attente de l'administration de leur CAR-T cell. Les patients traités dans le cadre d'essais cliniques (n = 46) ont été exclus de l'analyse.

Au total, 120 patients ont reçu un traitement par CAR-T cells commerciaux dans le cadre de leur AMM ou d'un accès dérogatoire et ont pu être intégrés à cette analyse.

Les patients inclus dans l'analyse étaient âgés de 14 à 78 ans, avec une médiane à 60 ans. Un ratio de 57% de sujets de sexe masculin pour 43% de sujets de sexe féminin est retrouvé dans la population étudiée.

Tableau 2 : Patients traités au CHU de Lille selon le CAR-T cells reçu

CAR-T cell administré	Indication(s) traitée(s)	Effectifs de patients traités au CHU de Lille
Abecma®	<ul style="list-style-type: none"> • Myélome multiple 	8
KTE X-19	<ul style="list-style-type: none"> • LAL B 	10
Tecartus®	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome du manteau 	8
Kymriah®	<ul style="list-style-type: none"> • DLBCL • LAL B 	27
Yescarta®	<ul style="list-style-type: none"> • DLBCL • Lymphome folliculaire • LPMGCB 	67

Description des grades de CRS

Sur l'ensemble des patients traités, 84% (n = 101) des patients ont présenté un CRS, dont 63% (n = 64) de grade 1, 28% (n = 28) de grade 2 et 9% de grade supérieur à 2.

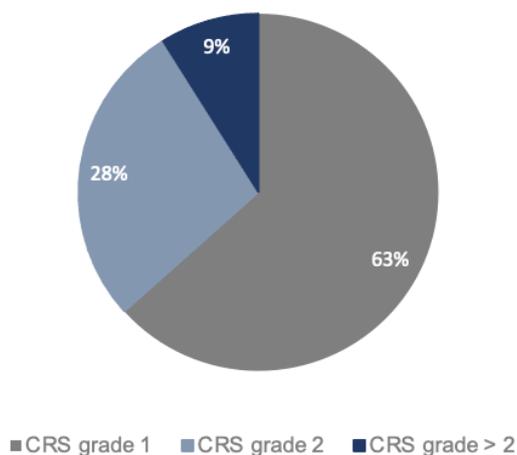


Figure 7 : Répartition des grades de CRS chez les patients traités au CHU de Lille entre décembre 2018 et juillet 2022

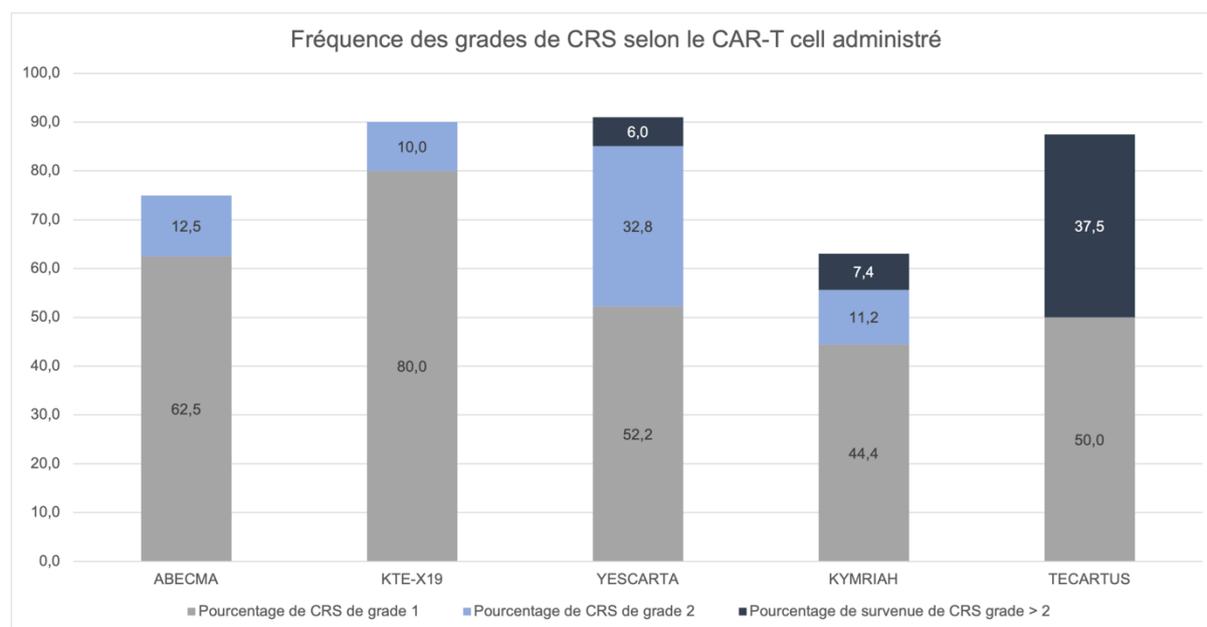


Figure 8 : Fréquence de survenue des CRS selon le CAR-T cells administré au CHU de Lille entre décembre 2018 et juillet 2022

En s'intéressant de plus près aux fréquences de CRS retrouvées chez les patients traités au CHU de Lille par CAR-T cells commerciaux, par rapport aux fréquences attendues et décrites dans la littérature scientifique, on retrouve les données suivantes :

- Les résultats de l'étude KarMMa (33) menée sur 128 patients et ayant conduit à l'obtention de l'AMM d'Abecma® rapporte une fréquence de survenue de CRS

chez 84% des patients avec 78% de grade 1 et 2. Le pourcentage de survenue de CRS chez les patients traités par Abecma® au CHU de Lille est de 75%, et aucun patient n'a présenté de CRS de grade supérieur à 2. Ces valeurs retrouvées sont semblables à celles de la littérature (p value = 1).

- 85% des patients traité par Yescarta® au CHU de Lille ont expérimenté un CRS contre 93% dans l'étude ZUMA-1 (42). Les résultats obtenus auprès des patients du CHU de Lille sont statistiquement superposables à ceux de l'étude (p value = 0,63).
- La fréquence de CRS parmi les patients du CHU de Lille ayant reçu un traitement par Kymriah® est de 59,3%. L'étude JULIET (43), sponsorisée par Novartis, rapporte une fréquence de 58% de CRS chez des patients traités par Kymriah® dans le cadre de son indication dans le DLBCL. En excluant les patients pédiatriques traités au CHU de Lille par Kymriah® dans le cadre d'une LAL (n=3), la fréquence de survenue de CRS est alors de 66,7%. Cette valeur est analogue à celle de la littérature (p value = 0,68).
- Concernant la spécialité Tecartus®, les résultats de l'étude ZUMA-2 (51) font état d'un taux de survenue de CRS à 91%, tous grades confondus. Parmi les 8 patients traités au CHU de Lille, on retrouve un CRS chez 87,5% d'entre eux.
- Parmi les 10 patients traités par KTE X-19 dans le cadre d'un accès dérogatoire dans la prise en charge de la LAL de l'adulte, 77,8% ont présenté un CRS, tous grades confondus. En se référant aux résultats de l'étude pilote ZUMA-3 (52), la fréquence rapportée pour cet effet indésirable est de 89%. Les résultats obtenus au CHU de Lille sont différents de ceux de l'étude ZUMA-3 (*p-value* 0,04).

Délais et modalités de prise en charge des CRS

La prise en charge du CRS a nécessité l'administration de tocilizumab (8 mg/kg) chez 48,3% (n = 58) des patients dans un délai médian de 4 jours (min : 0 – max : 14) post-réinjection. Chez 25% des patients ayant reçu du tocilizumab, celui-ci a été administré au-delà du J6. 31,6% (n = 18) d'entre eux en ont reçu deux doses, soit environ 1 patient sur 7. Cinq patients ont également bénéficié d'une prise en charge par dexaméthasone 10 mg : deux patients après deux doses de tocilizumab, quatre après une dose unique. Aucun patient n'a reçu de siltuximab. 2 patients ont reçu de l'anakinra, dans le cadre d'un CRS associé à un ICANS réfractaire.

Tableau 3 : Modalités de prise en charge médicamenteuse du CRS au CHU de Lille selon le CAR-T cells administré

	Fréquence des CRS	Administration de tocilizumab	Nombre d'injections de tocilizumab moyen	Délai médian d'administration du tocilizumab à partir de la réinjection
Kymriah®	63 %	9/27 (33,3%)	1,1 $\sigma = 0,3$	4 j
Abecma®	75 %	4/8 (50%)	1,25 $\sigma = 0,50$	1,5 j
KTE X-19	90 %	4/10 (40%)	1 $\sigma = 0$	8,5 j
Yescarta®	85 %	38/67 (56,7%)	1,3 $\sigma = 0,47$	4 j
Tecartus®	87,5%	3/8 (37,5%)	1,67 $\sigma = 0,58$	3 j

4. Discussion

Le CHU de Lille est un centre expérimenté dans l'administration de CAR-T cells puisque 166 réinjections de CAR-T cells commerciaux ont eu lieu entre décembre 2018 et juillet 2022, ce qui correspond à 1 réinjection par semaine en moyenne. La répartition des réinjections n'est cependant pas totalement homogène puisque le nombre de patients traités est inégal selon les spécialités actuellement approuvées et en fonction des indications. Par exemple, la cohorte de patients traités par Yescarta® est plus importante car il s'agit du premier CAR-T cells pour lequel le centre a été qualifié en 2018.

Cet état des lieux permet de prendre la mesure de la proportion de patients éligibles n'ayant pas pu bénéficier de traitement par CAR-T cells. Le pourcentage important de

patients décédés avant ou ayant progressé avant d'avoir pu recevoir leur traitement (23%) souligne à la fois l'urgence de traitement chez ces patients après leur aphérèse, mais aussi le fait que les délais de mise à disposition des CAR-T sont encore trop longs par rapport à la réalité clinique des patients, et ce malgré les efforts des laboratoires fabricants pour les raccourcir. La proportion de produits hors spécifications techniques (16%) illustre également la difficulté que les laboratoires peuvent rencontrer dans la fabrication de ces médicaments biologiques innovants.

La fréquence de survenue de CRS parmi les patients réinjectés au CHU de Lille (84%) est superposable à celle de la population générale qui est de 30 à 100% (22). Les fréquences de CRS retrouvées pour les patients traités par Yescarta[®], Kymriah[®], Abecma[®] et Tecartus[®] sont statistiquement concordantes avec les résultats de la littérature. La fréquence de CRS parmi les patients traités par KTE-X19 est cependant statistiquement différente de celle retrouvée dans la littérature, bien que KTE-X19 soit le même CAR-T cell que Tecartus[®], mais utilisé dans une indication différente. Cette différence peut s'expliquer par le peu de données disponibles, puisque seuls 9 patients ont été traités. Pourtant, seuls 8 patients du CHU de Lille ont reçu Tecartus[®], et la fréquence de CRS rapportée concorde avec celle des études cliniques.

Par ailleurs, les CRS de grades supérieurs à 2 ne sont retrouvés que parmi les patients traités par Kymriah[®], Yescarta[®] et Tecartus[®], qui sont indiqués dans le traitement de lymphomes. L'ensemble de ces éléments soulève la question d'une éventuelle corrélation entre la pathologie traitée et sa propension à entraîner un CRS, comme évoqué dans notre première partie. Répondre à cette question du lien entre pathologie traitée et CRS nécessiterait de mener une étude cas-témoin prospective au sein du centre.

Il existe une influence possible de la dose administrée sur la gravité du CRS, cependant ce rôle est difficile à appréhender dans l'analyse puisque les laboratoires fabricants n'indiquent pas toujours la dose exacte présente dans les poches de CART-c. Il s'agit souvent d'un intervalle ou d'un seuil de spécification, dont l'extrapolation est difficile. Parmi les autres limites à cette analyse, nous pouvons citer les faibles effectifs de certaines cohortes qui impactent de la puissance. De la même façon, le fait que certaines distributions ne suivent pas une loi Normale réduit la pertinence des résultats obtenus.

Ce retour d'expérience sur la prise en charge des patients du CHU de Lille montre qu'elle est en concordance avec les recommandations de la SFGM-TC. Tous les patients atteints de CRS de grade 2 ont reçu du tocilizumab. 21 patients ont reçu du tocilizumab pour des CRS de grade 1 : l'administration a eu lieu plus de 3 jours après la réinjection (médiane à 4 jours) pour 16 d'entre eux, ce qui nous laisse penser que l'évolution était défavorable après 3 jours de surveillance. Pour les 5 autres patients, l'administration est très précoce à J0 et J1. Il s'agissait de patients faisant partie des premiers traités au CHU de Lille en 2018, alors que les recommandations de la SFGM-TC n'étaient pas encore parues. Le CRS était à l'époque un effet secondaire redouté, pour lequel l'expérience de prise en charge était moins robuste qu'elle ne l'est aujourd'hui.

Concernant le recours aux corticostéroïdes parmi les patients inclus dans l'analyse, il suit les guidelines de la SFGM-TC :

- Deux patients ont été traités par dexaméthasone pour des CRS de grade 2 après deux doses de tocilizumab administrées à partir de J4 ;
- Les quatre autres patients ont reçu de la dexaméthasone après une seule dose de tocilizumab. Deux ont présenté des CRS de grade 2 d'emblée, un autre a présenté un CRS de grade 1 non résolutif sous traitement symptomatique seul au-delà de J3, et le dernier un CRS de grade 3 pour lequel le tocilizumab a été administré à J2.

Contrairement aux autres informations de la base de données, la notion d'administration de corticostéroïdes n'émane que d'une seule source, les courriers de sortie d'hospitalisation. Une sous-évaluation de la proportion de patients ayant reçu des corticoïdes au cours de la prise en charge de leur CRS au CHU de Lille est donc fort probable.

Discussion autour de l'évolution de la prise en charge du CRS

1. Les perspectives de prise en charge

L'ibrutinib (Imbruvica®)

L'ibrutinib est une molécule récente dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Waldenström, du lymphome du manteau et de la LLC. Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) impliquée dans les voies de signalisation des récepteurs antigénique des cellules B (BCR), nécessaires à la circulation et aux interactions des cellules B.

Une étude menée aux Etats-Unis (53) a montré un effet de l'ibrutinib sur la sévérité des CRS chez des patients atteints de LLC réfractaire ou en rechute et ayant rechuté sous ibrutinib seul avant l'inclusion dans l'étude.

Une cohorte « Con-ibr » de 13 patients a été traitée par CAR-T cells anti CD19 en combinaison avec de l'ibrutinib (au minimum 2 semaines avant la leucaphérèse jusqu'à minimum trois mois après l'injection). Une deuxième cohorte témoin « No-ibr » de 30 patients a été traitée par CAR-T cells, sans ajout d'ibrutinib. La sévérité des CRS observés dans la cohorte Con-ibr était significativement plus faible que dans l'autre cohorte : la médiane de sévérité des CRS dans la cohorte Con-ibr était de 1, tandis que celle de la cohorte No-ibr était de 2 avec une p value de 0,04. Le nombre d'utilisations du tocilizumab et de corticoïdes était comparable dans les deux cohortes, bien que la durée médiane de traitement par dexaméthasone ait été plus faible chez les patients de la Con-ibr (2 jours contre 5 jours). Le recours à l'ibrutinib n'a pas affecté négativement l'efficacité des CAR-T cells puisque leur expansion in vivo était comparable dans les deux groupes.

En France, aucun CAR-T cells n'est à ce jour approuvé dans le traitement de la LLC, cependant les résultats de cette étude restent une perspective à explorer dans la recherche d'une éventuelle prévention des CRS graves.

L'anakinra (Kineret®)

L'anakinra est un traitement anticytokinique inhibant l'action de l'IL-1 β et de l'IL-1 α par liaison compétitive au récepteur IL-1RI. Il est indiqué, entre autres, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Still, et le syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS). Comme évoqué précédemment, la période de difficultés d'approvisionnement en tocilizumab, la modification des RCP des CAR-T cells commerciaux (9,12,14–16) laisse désormais le champ libre à l'utilisation d'autres thérapeutiques anticytokiniques, ce qui n'exclut donc pas l'anakinra, bien que cela reste dans un cadre hors AMM.

Le blocage des récepteurs à l'IL-1 serait efficace dans la prise en charge du CRS mais aussi de l'ICANS, contrairement au seul blocage des récepteurs à l'IL-6 (23). L'anakinra pourrait donc être une alternative intéressante dans la prise en charge post-administration de CAR-T cells ; qui permettrait également de limiter le recours aux corticoïdes dans le traitement des effets secondaires neurologiques (54).

D'autre part, l'étude de phase II NCT04148430 (55) a évalué l'impact d'une prophylaxie par anakinra dans la prise en charge du CRS post CAR-T cell anti CD19 commerciaux chez 31 patients adultes atteints de lymphome B (DLBCL et lymphome du manteau) réfractaires ou en rechute. J0 étant défini comme le jour de réinjection, le protocole prévoyait une injection sous-cutanée de 100 mg d'anakinra toutes les 12 heures, à partir de J2 ou dès la survenue d'une fièvre supérieure à 38,5°C, et ce pendant au minimum 10 jours. La dose d'anakinra pouvait être augmentée de 100 mg toutes les 6 heures en l'absence de réponse à la dose initialement administrée. Les résultats montrent une faible incidence de CRS de grade 3-4 (6%), et une utilisation assez modérée de tocilizumab et de corticostéroïdes (chez 29% et 19% des patients). Le suivi des patients de cette étude étant à court terme (28 jours), elle ne permet cependant pas de conclure quant à l'impact d'anakinra sur la survie à long terme et la durée de la rémission des patients post réinjection.

L'ensemble de ces données laissent entrevoir la place que l'anakinra pourrait occuper dans la prise en charge du CRS à l'avenir. Les résultats d'autres études cliniques - comme NCT04432506 qui évalue l'efficacité d'anakinra dans le management des CRS et ICANS chez les patients traités par axi-cel, et NCT04359784 qui évalue l'efficacité d'anakinra dans la prévention des CRS et des neurotoxicités chez les patients traités par CAR-T cells dans le DLBCL-; ainsi que des expériences en vie réelle permettront d'établir si celle-ci sera en tant que prophylaxie ou traitement ; en complément,

alternative ou remplacement des thérapeutiques actuellement utilisées. De plus, la question de la voie d'administration à privilégier demeure : la voie sous-cutanée (SC), bien que plus pratique, pourrait se voir supplanter par la voie intraveineuse (IV) qui génère moins de douleurs au niveau du site d'injection, et peu d'hématomes chez les patients thrombopéniques (55). De plus, la voie IV pourrait être intéressante pour atteindre rapidement une concentration sérique efficace, notamment dans les cas d'hypoperfusion cutanée dans les CRS associés à des œdèmes.

Le tocilizumab en prophylaxie

Plusieurs études ont cherché à démontrer l'efficacité du tocilizumab en traitement préemptif ou prophylactique du CRS.

Une étude prospective (56) menée sur 70 patients du Children's Hospital de Philadelphie a évalué l'efficacité du recours préemptif au tocilizumab, c'est-à-dire son utilisation de manière plus précoce par rapport aux recommandations actuelles. Parmi les patients atteints de LAL B réfractaire ou en rechute traités par Kymriah[®], deux cohortes ont été créées selon leur taux d'envahissement médullaire blastique : la cohorte HTBC (high tumor burden cohort) et la cohorte LTBC (low tumor burden tumor cohort). Les patients HTBC recevaient une injection de tocilizumab à 8-12 mg/kg dès les premiers signes de fièvre, tandis que la prise en charge des CRS des patients de la cohorte LTBC se faisait selon les standards of care du groupe de travail américain CARTOX (37). Les données de la cohorte HTBC ont été également rétrospectivement comparées à celles d'une autre cohorte de patients à charge tumorale élevée traitée selon les standards of care du groupe CARTOX : tous les patients de la cohorte comparative avaient eu un CRS de grade supérieur à 2, et le délai de survenue de l'hyperthermie était raccourci chez ces patients (57). Ces résultats montrent donc l'intérêt d'une prophylaxie par tocilizumab chez les patients à haut risque de CRS sévère.

Une seconde étude (58) a été menée cette fois-ci chez 20 patients atteints de lymphome malins non-hodgkiniens réfractaires ou en rechute traités par CAR-T cells anti CD19 contenant un domaine de costimulation CD3 ζ /4-1BB (commerciaux : Kymriah[®] ; ou produits localement dans le cadre de l'essai clinique de phase 1 NCT03434769 (59)). Les patients recevaient une prémédication par diphényldramine 50 mg, paracétamol 650 mg ainsi qu'une injection prophylactique de tocilizumab à 8

mg/kg une heure avant la réinjection de CAR-T cells. En cas de survenue d'un CRS secondaire à la réinjection, la prise en charge suivait les standard of care CARTOX (37), exception faite de l'éligibilité à une seule dose de tocilizumab supplémentaire en cas de survenue d'un CRS (du fait de l'administration prophylactique d'une dose de tocilizumab avant la réinjection des CAR-T cells, afin de ne pas dépasser le maximum de deux doses). 50% des patients ont développé un CRS : 35% de grade 1 et 15% de grade 2. Il n'a pas été rapporté de cas de CRS de grade 3. 20% des patients ont requis une dose additionnelle de tocilizumab.

Un groupe de 8 patients traités avant le début de cette étude par les mêmes CAR-T cells et pris en charge selon le standard of care a servi de comparateur : un CRS était alors retrouvé chez 75% des patients ; 62,5% d'entre eux étant de grade ≥ 2 .

Dans ces deux études l'efficacité du traitement par CAR-T cells n'avait pas été altérée.

La place de la corticothérapie remise en cause : apport des données de l'étude ZUMA-1 sur l'état des connaissances

L'utilisation des corticostéroïdes dans la prise en charge du patient à la suite de l'administration de CAR-T cells reste controversée. L'exposition des patients à des doses cumulées élevées de corticostéroïdes dans les 30 premiers jours suivant le traitement par CAR-T cells serait délétère à la longévité de leur rémission (60). De plus, les recommandations de la SFGM-TC et du groupe CARTOX préconisent de limiter le recours à la corticothérapie aux CRS de grades supérieurs à 2.

ZUMA-1 est la première étude prospective multicentrique de phase 2 sponsorisée par Kite Gilead, permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité de Yescarta[®] en 3^e ligne chez les patients atteints de DLBCL réfractaire ou en rechute.

Les cohortes exploratoires 4 et 6 de ZUMA-1 avaient pour objectif d'envisager des prises en charges alternatives du CRS induit par l'administration d'axi-cel, et plus précisément :

- Cohorte 4 (61) : l'évaluation de l'impact de l'utilisation précoce des corticostéroïdes et du tocilizumab sur la survenue de CRS et de neurotoxicité.
- Cohorte 6 (62) : l'évaluation de l'impact d'une prophylaxie par corticostéroïdes sur la prise en charge du CRS selon les critères de la cohorte 4

Les patients ont ainsi été pris en charge selon un schéma différent de celui des recommandations actuelles :

- 10 mg de dexaméthasone par jour étaient administrés en cas de CRS de grade supérieur à 1 ou dès le grade 1 en l'absence de résolution au bout de 3 jours.
- 750 mg de lévétiracétam deux fois par jour à J0 et dès l'apparition de signes de neurotoxicité. Le lévétiracétam était ensuite progressivement arrêté en l'absence de neurotoxicité de grade ≥ 2 .
- En cas de survenue d'un CRS, le protocole prévoyait une utilisation du tocilizumab 8mg/kg à J3 dès le grade 1, et dès l'apparition d'un CRS de grade 2 ou d'une neurotoxicité de grade supérieur ou égal à 2 associée à un CRS.

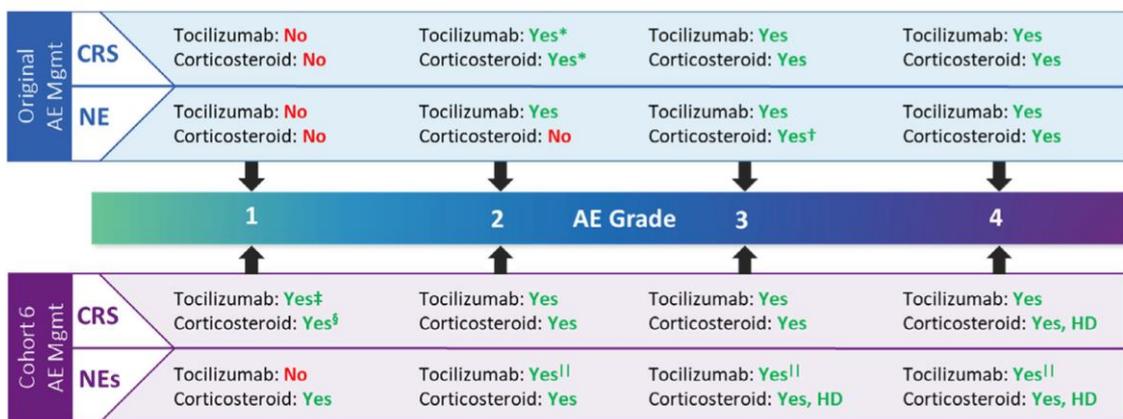


Fig 1. Toxicity management in ZUMA-1. *Only in case of comorbidities or older age. †Only if no improvement with tocilizumab, use standard dose. ‡If no improvement after 24 h. §If no improvement after three days. ||Only for grade 2 or higher NEs with concurrent CRS. AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; HD, high dose; Mgmt, management; NE, neurologic event. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Figure 9 : Management des CRS et de la neurotoxicité chez les patients des cohortes 4 et 6 de l'étude ZUMA-1 (61,62)

Les patients de la cohorte 6 étaient pris en charge selon les mêmes modalités que ceux de la cohorte 4, mais recevaient en plus une prophylaxie par corticostéroïdes :

- 10 mg de dexaméthasone per os avant l'administration d'axi-cel à J0, puis à J1 et J2.

Les effectifs des cohortes 4 et 6 étaient respectivement de 41 et 40 patients. La fréquence de survenue des CRS était comparable dans les deux groupes à 93% et 80% (p value 0,179). Aucun cas de CRS de grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Un seul patient a présenté un CRS de grade 3 dans la cohorte 4.

Concernant l'administration de corticostéroïdes dans cette cohorte (sans prophylaxie), la proportion de sujets ayant reçu des corticostéroïdes était de 73%, contre 27% dans les cohortes « témoin » 1 et 2. La réponse à 6 mois est de 54% chez les patients de la cohorte 4, contre 44% chez les patients des cohortes 1 et 2.

Les résultats de ces cohortes exploratoires montrent que le recours à cette stratégie de prise en charge permet une réduction significative des pics sériques des cytokines et médiateurs de l'inflammation impliqués dans la toxicité post CAR-T cells (IFN gamma, IL2 et 6, ferritine, CRP) ; d'une diminution des CRS de grades supérieurs à 2 et de leur délai de survenue ; sans pour autant freiner l'expansion des CAR-T cells. De plus, la corticothérapie prophylactique a étonnement permis un recours moins important aux corticoïdes suite à l'administration d'axi-cel, en comparaison aux doses cumulées de corticoïdes chez les patients traités selon le schéma conforme aux recommandations actuelles dans les cohortes 1 et 2 (avec une dose équivalent-cortisone médiane à 1878 mg contre 7418 mg).

Le taux de réponse complète à 8 mois des patients de ces cohortes sont comparables à ceux des cohortes « contrôles » 1 et 2 de l'étude (c'est-à-dire des patients traités selon le standard of care), et il en est de même pour les profils pharmacocinétiques d'axi-cel ; ce qui semble montrer que le recours à la corticothérapie prophylactique n'influe pas négativement sur l'efficacité du traitement par CAR-T cells (62).

En janvier 2022 à la suite de la publication des résultats de plusieurs cohortes exploratoires de l'étude ZUMA-1, la FDA a approuvé la modification du RCP américain de Yescarta® pour y inclure l'utilisation prophylactique des corticostéroïdes dans la prise en charge du CRS.

2. Evolution de la prise en charge du CRS

L'ensemble de ce travail permet de se rendre compte des divergences entre les recommandations de prise en charge du syndrome de relargage cytokinique qui sont dans leur essence concordantes mais parfois différentes dans leur application. La différence sur la place qu'occupe le tocilizumab est intéressante : cette biothérapie est incontournable dans la prise en charge du CRS en Europe tandis qu'il est en théorie interchangeable aux États-Unis avec le siltuximab. Son mécanisme d'action suggère pourtant qu'il serait plus efficace que le tocilizumab (47). Cependant dans les faits, le siltuximab n'a pas d'AMM dans cette indication, et peu d'études sont à ce jour réalisées pour en démontrer la non-infériorité par rapport au tocilizumab.

La place de la corticothérapie semble assez univoque dans les deux recommandations : elle est avant tout secondaire, en renfort des traitements spécifiques anticytokiniques. De nouveaux faits émergent ces deux dernières années remettant en cause cette place au deuxième plan qui leur a été attribuée. Ces nouvelles données sont malgré tout limitées à axi-cel, et donc démontrées dans quelques indications seulement. De nouvelles études sont donc indispensables pour pouvoir extrapoler ces résultats aux autres CAR-T cells. Les recommandations du groupe CARTOX et de la SFGM-TC datant de plusieurs années, on pourrait s'attendre à ce que leur éventuelle mise à jour prenne en compte ces nouveaux éléments.

L'hypothèse de l'intégration future de nouvelles thérapeutiques dans les moyens de prise en charge du CRS, permet de dresser plusieurs constats.

Tout d'abord, il est difficile de se prononcer sur le rôle que pourrait jouer l'ibrutinib dans la prise en charge du CRS. L'étude menée à Seattle (53) fournit des données intéressantes mais restreintes à une population de patients traités par CAR-T cells dans le cadre d'une LLC ; une indication qui n'est approuvée ni aux Etats-Unis ni en France. Des études supplémentaires devraient être menées pour statuer sur l'éventuelle place de l'ibrutinib dans le management du CRS.

Ensuite, l'anakinra pourrait se révéler être une perspective prometteuse car elle permet de prendre en charge à la fois les CRS et les ICANS, bien que cet effet

secondaire des CAR-T cells n'ait pas été abordé en détail dans notre étude. Il semble en effet que le tocilizumab a un effet délétère sur les ICANS sévères (55), et inefficace dans la réversion de la neurotoxicité sévère (23). Son effet de blocage des récepteurs à l'IL-6 entraîne une augmentation des taux d'IL-6 libre circulante et favoriserait la translocation d'IL-6 au niveau cérébrospinal, majorant ainsi la neurotoxicité. Dans les cas de patients développant un ICANS associé à un CRS, l'anakinra se présenterait donc comme un candidat intéressant pour la réversion de ces deux toxicités. Cependant, son impact sur l'efficacité à long terme des CAR-T cells, ses modalités d'utilisation (prophylactique ou curative), et ses modalités d'administration (voie sous-cutanée ou voie intraveineuse) restent à définir.

La réévaluation de la place des thérapeutiques déjà utilisées dans la prise en charge du CRS ouvre de nombreuses perspectives, mais toutes avec un dénominateur commun : chez les patients ne souffrant pas de CRS de grade élevé, le tocilizumab reste la thérapeutique de choix. L'utilisation du tocilizumab en prophylaxie ou comme traitement préemptif, comme l'utilisation précoce de corticostéroïdes semblent montrer leur plus-value chez les patients atteints de CRS de grades supérieurs à 2, dont ils réduisent l'incidence et la sévérité.

Si on s'intéresse à l'impact économique de cette prise en charge, la prise en charge d'un patient sous CART-cells est conséquente au vu de la durée de son hospitalisation (en général d'au minimum 3 semaines) en hématologie mais parfois également en réanimation. Pour un patient adulte de 60 kg, recevant un traitement par CAR-T cells et présentant un CRS de grade 2, l'administration de deux doses de tocilizumab (soit 960 mg) revient en France à 1264 euros (64). En comparaison, deux injections de siltuximab reviennent à 6060 euros (65), et celui de deux injections d'anakinra à 100 mg est de 443 euros environ (66). Le coût d'un traitement par anakinra serait donc moins élevé que celui d'un traitement par tocilizumab ou siltuximab, à condition que le patient ne nécessite que deux administrations. Dans un schéma prophylactique comme celui de l'étude NCT04148430, le coût de traitement d'un patient s'élèverait au minimum à 4430 euros.

Une perspective intéressante dans la prise en charge du CRS serait donc le calcul d'un score définissant un niveau de risque de CRS grave. Il prendrait en compte les éléments que l'on sait aujourd'hui comme étant des facteurs influant sur la sévérité du CRS comme la charge tumorale, les comorbidités du patient, la dose administrée par exemple. A l'image du score EASIX modifié (m-EASIX) qui est peu à peu intégré à la

pratique clinique et prend en compte l'évaluation du degré d'activation endothéliale (67), des éléments prédictifs biologiques aisément quantifiables pourraient y être intégrés. La prise en charge du patient serait adaptée selon un algorithme établi sur la base de ce score : les patients les plus à risque pourraient bénéficier d'une prophylaxie par tocilizumab couplée ou non à une utilisation préemptive des corticostéroïdes. L'utilisation d'un tel score comme outil de « priorisation » permettrait également une maîtrise des coûts liés à l'usage des thérapies anticytokiniques qui restent des thérapeutiques coûteuses à l'heure actuelle

L'intérêt de diminuer la survenue de CRS sévères réside d'autant plus dans le fait que l'on sait que la survenue de CRS de grade 3 ou 4 est associée à des délais de récupération hématologique allongés, et des séquelles à plus ou moins long terme lorsque des défaillances organiques y sont associés. Une des limites à la mise en place de ce score reste la pondération des facteurs influant la survenue d'un CRS grave, dont la part d'imputabilité reste aujourd'hui encore trop peu décrite ; et que seule une analyse rétrospective des données de vie réelle permettrait de mieux appréhender.

Conclusion

L'objectif de ce travail était de dresser un état des lieux de la prise en charge médicamenteuse du CRS secondaire à l'administration de CAR-T cells en France et aux Etats-Unis, de l'analyser chez les patients du CHU de Lille, et de discuter de son évolution et de ses perspectives.

Bien que récente, la prise en charge des CRS est bien codifiée en France comme aux Etats-Unis, grâce au travail de groupes experts comme ceux de la SFGM-TC et de l'ASTCT. Les connaissances dans le domaine des CAR-T cells évoluent à grande vitesse depuis quelques années et nombre de publications apportent constamment de nouvelles données. La mise à jour des recommandations de prise en charge des CRS semble aujourd'hui nécessaire mais doit s'inscrire dans une démarche guidée par le principe de précaution puisque les évolutions découlant des nouvelles données de la littérature ne disposent pas d'un grand recul.

Ce travail d'analyse de la prise en charge des patients du CHU de Lille est le premier depuis le début de l'expérience CART-cells et permet de se rendre compte de l'importance qu'occupent les recommandations et de leur impact sur la pratique clinique en vie réelle. Ces résultats et notre discussion reflètent la complexité de prise en charge de ces patients auxquels sont confrontés les équipes médicales aujourd'hui. Les résultats de cette analyse permettront également d'orienter les choix d'informations supplémentaires qui pourront être incorporées par la suite dans la base de données de suivi de notre centre, afin de mettre en lumière d'autres résultats dans des analyses futures.

Bibliographie

1. Khan I, Malinge S, Crispino JD. Myeloid Leukemia in Down Syndrome. *Crit Rev Oncog.* 2011;16(1–2):25–36.
2. Nandi D, Pathak S, Verma T, Singh M, Chattopadhyay A, Thakur S, et al. T cell costimulation, checkpoint inhibitors and anti-tumor therapy. *J Biosci.* 2020;45:50.
3. Nissen Abuaf LW. *Immunologie fondamentale et immunopathologie (MA.DFGSM2-2 MED)*. Elsevier Masson;
4. Abul K. Abbas SP. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. 6th ed. Elsevier Masson; 2020. 336 p.
5. Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen JBAG. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch.* 2019;474(4):449–61.
6. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 2021 Apr 6;11(4):1–11.
7. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res.* 2017;5:22.
8. Razeghian E, Nasution MKM, Rahman HS, Gardanova ZR, Abdelbasset WK, Aravindhan S, et al. A deep insight into CRISPR/Cas9 application in CAR-T cell-based tumor immunotherapies. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Jul 28;12(1):428.
9. EMA. Yescarta [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>
10. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) - Lymphome folliculaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Sep 18]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3333446/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-lymphome-folliculaire
11. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) - Lymphome diffus à grandes cellules B [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Sep 18]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358972/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-lymphome-diffus-a-grandes-cellules-b
12. EMA. Kymriah [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
13. KYMRIAH (tisagenlecleucel) - lymphome folliculaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Sep 18]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3348719/fr/kymriah-tisagenlecleucel-lymphome-folliculaire
14. EMA. Tecartus [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>

15. EMA. Breyanzi [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>
16. EMA. Abecma [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>
17. EMA. Carvykti [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>
18. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Oct;6(10):a016295.
19. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015 May;16(5):448–57.
20. Ushach I, Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage. *J Leukoc Biol*. 2016 Sep;100(3):481–9.
21. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2019 Apr;25(4):625–38.
22. Yakoub-Agha I, Moreau AS, Ahmad I, Borel C, Hadhoum N, Masouridi-Levrat S, et al. [Management of cytokine release syndrome in adult and pediatric patients undergoing CAR-T cell therapy for hematological malignancies: Recommendation of the French Society of Bone Marrow and cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer (Paris)*. 2019 Jan;106(1S):S102–9.
23. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med*. 2018 Jun;24(6):739–48.
24. Wang Z, Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. *Biomark Res*. 2018 Jan 22;6(1):4.
25. Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, Melenhorst JJ, Maude SL, Frey N, et al. Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov*. 2016 Jun;6(6):664–79.
26. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2018 Mar 2;11(1):35.
27. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014 Jul 10;124(2):188–95.

28. Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2295–306.
29. Jiang H, Liu L, Guo T, Wu Y, Ai L, Deng J, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. *Ann Hematol*. 2019 Jul;98(7):1721–32.
30. Fried S, Avigdor A, Bielorai B, Meir A, Besser MJ, Schachter J, et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Oct;54(10):1643–50.
31. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov*. 2017 Dec;7(12):1404–19.
32. Parker KR, Migliorini D, Perkey E, Yost KE, Bhaduri A, Bagga P, et al. Single-Cell Analyses Identify Brain Mural Cells Expressing CD19 as Potential Off-Tumor Targets for CAR-T Immunotherapies. *Cell*. 2020 Oct 1;183(1):126-142.e17.
33. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):705–16.
34. Paliogianni F, Ahuja SS, Balow JP, Balow JE, Boumpas DT. Novel mechanism for inhibition of human T cells by glucocorticoids. Glucocorticoids inhibit signal transduction through IL-2 receptor. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1993 Oct 15;151(8):4081–9.
35. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005 Jan 1;44(1):61–98.
36. Teachey DT, Bishop MR, Maloney DG, Grupp SA. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: one size does not fit “ALL.” *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Apr;15(4):218–218.
37. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jan;15(1):47–62.
38. Narkhede M. A Phase II Pilot Study to Evaluate the Role of Siltuximab in Treatment of Cytokine Release Syndrome (CRS) and Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity (ICANS) Related to Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy (CAR-T) in Hematological Malignancies [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 Nov [cited 2022 Sep 8]. Report No.: NCT04975555. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975555>
39. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *The Oncologist*. 2018 Aug;23(8):943–7.

40. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1509–18.
41. Si S, Teachey DT. Spotlight on Tocilizumab in the Treatment of CAR-T-Cell-Induced Cytokine Release Syndrome: Clinical Evidence to Date. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Aug 4;16:705–14.
42. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2531–44.
43. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):45–56.
44. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):439–48.
45. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Sep 18]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
46. ROACTEMRA (tocilizumab) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Sep 7]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262250/fr/roactemra-tocilizumab
47. Acharya UH, Dhawale T, Yun S, Jacobson CA, Chavez JC, Ramos JD, et al. Management of cytokine release syndrome and neurotoxicity in chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy. *Expert Rev Hematol*. 2019 Mar;12(3):195–205.
48. van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, Fayad LE, van de Velde H, Vermeulen J, et al. A phase 2, open-label, multicenter study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease. *Oncotarget*. 2015 Oct 6;6(30):30408–19.
49. Arrêté du 19 mai 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043519089>
50. Beauvais D, Andriane C, Aubrun C, Berquier M, Bole S, Caulier A, et al. Le parcours de soins du patient dans le cadre des CAR T-cell : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. 2020 Dec 1;107(12, Supplement):S170–7.
51. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2;382(14):1331–42.

52. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet Lond Engl*. 2021 Aug 7;398(10299):491–502.
53. Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, Hay KA, Lymp J, Li DH, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood*. 2020 May 7;135(19):1650–60.
54. Strati P, Ahmed S, Kebriaei P, Nastoupil LJ, Claussen CM, Watson G, et al. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy–associated toxicity in large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020 Jul 9;4(13):3123–7.
55. Diorio C, Vatsayan A, Talleur AC, Annesley C, Jaroscak JJ, Shalabi H, et al. Anakinra utilization in refractory pediatric CAR T-cell associated toxicities. *Blood Adv*. 2022 Jun 7;6(11):3398–403.
56. Kadauke S, Myers RM, Li Y, Aplenc R, Baniewicz D, Barrett DM, et al. Risk-Adapted Preemptive Tocilizumab to Prevent Severe Cytokine Release Syndrome After CTL019 for Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective Clinical Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Mar 10;39(8):920–30.
57. Sheth VS, Gauthier J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Mar;56(3):552–66.
58. Caimi PF, Pacheco Sanchez G, Sharma A, Otegbeye F, Ahmed N, Rojas P, et al. Prophylactic Tocilizumab Prior to Anti-CD19 CAR-T Cell Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma. *Front Immunol*. 2021;12:745320.
59. Maschan M, Caimi PF, Reese-Koc J, Sanchez GP, Sharma AA, Molostova O, et al. Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR-T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients. *Nat Commun*. 2021 Dec 10;12(1):7200.
60. Strati P, Ahmed S, Furqan F, Fayad LE, Lee HJ, Iyer SP, et al. Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021 Jun 10;137(23):3272–6.
61. Topp MS, van Meerten T, Houot R, Minnema MC, Bouabdallah K, Lugtenburg PJ, et al. Earlier corticosteroid use for adverse event management in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2021 Nov;195(3):388–98.
62. Oluwole OO, Bouabdallah K, Muñoz J, De Guibert S, Vose JM, Bartlett NL, et al. Prophylactic corticosteroid use in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2021 Aug;194(4):690–700.
63. Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, Lacchetti C, Schneider BJ, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 10;39(35):3978–92.

64. RoActemra IV [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: https://www.roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos_produits/roactemra/roactemra-iv.html
65. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
66. Fiche info - KINERET 100 mg/0,67 ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60663231>
67. Pennisi M, Sanchez-Escamilla M, Flynn JR, Shouval R, Alarcon Tomas A, Silverberg ML, et al. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. *Blood Adv.* 2021 Sep 7;5(17):3397–406.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : MBOUYOU

Prénom : Andréa

Titre de la thèse : Prise en charge médicamenteuse du syndrome de relargage cytokinique post CAR-T cells : Recommandations actuelles et perspectives

Mots-clés : Syndrome de relargage cytokinique ; Prise en charge ; CAR-T cells

Résumé : Le syndrome de relargage cytokinique est l'effet secondaire le plus fréquent après un traitement par CAR-T cells. Suite à une période de difficultés d'approvisionnement en tocilizumab, -une biothérapie centrale dans le traitement de cet effet indésirable-, une réflexion autour des alternatives de prise en charge de ce syndrome a émergé.

L'objectif de ce travail est de dresser un état des lieux des recommandations actuelles sur la prise en charge médicamenteuse du CRS secondaire à l'administration de CAR-T cells en France et à l'étranger, de l'analyser chez les patients du CHU de Lille, et d'articuler une réflexion autour de son évolution à venir.

Parmi les pistes explorées s'entrevoit une réévaluation de la place des thérapeutiques actuellement utilisées, et éventuellement l'introduction d'alternatives à ces dernières. C'est également la première fois qu'un retour et une analyse de l'expérience du CHU de Lille sur cette prise en charge est réalisée, permettant de mettre en évidence de nouvelles données à appréhender par la suite.

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur SIMON Nicolas**
Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Lille
Professeur des Universités, Université de Lille

Directeur de thèse : **Madame le Docteur PINTURAUD Marine**
Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Assesseur(s) : **Madame le Docteur DEMARET Julie**
Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Lille
Maître de Conférences des Universités, Université de Lille
Monsieur le Docteur BEAUVAIS David
Médecin Hospitalier, Praticien Hospitalier, CHU de Lille