

2023-2024

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS :  
PLACE ET PERSPECTIVES DE  
CETTE THERAPIE CELLULAIRE  
DANS LA PRISE EN CHARGE DU  
LYMPHOME DIFFUS A GRANDES  
CELLULES B**

**COCHARD Baptiste**

Né le 07/03/1999 à Paris 11ème

Sous la direction de Pr. Olivier Duval  
Et la co-direction de M. Adrien Petel

Membres du jury

Pr Nicolas CLERE, Président du jury  
Pr Olivier DUVAL  
Dr Adrien PETEL  
M. Dominique BADEAU

Soutenue publiquement le :  
22/11/2023

# ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné Baptiste COCHARD .....  
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **19/10/2023**

# Liste des enseignants de la faculté de Santé d'Angers

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Sébastien Faure

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUWARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNÉCOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BEONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine

RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	THERAPEUTIQUE	
VIAULT Guillaume	MEDECINE GENERALE	Médecine
	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

#### AUTRES ENSEIGNANTS

<b>ATER</b>		
<b>ELHAJ MAHMOUD Dorra</b>	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
<b>PRCE</b>		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
<b>PAST</b>		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIODERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

## **Remerciements**

Aux membres du jury, Monsieur Nicolas Clere, qui me fait l'honneur de le présider, ainsi qu'à Monsieur Dominique Badeau qui a accepté de faire partie de celui-ci. A Messieurs Olivier Duval et Adrien Petel pour leur accompagnement et leur précieuse expertise dans leurs conseils pour réaliser ce travail.

A Messieurs Sébastien Faure et Frédéric Lagarce, respectivement doyen et ancien doyen de la faculté de Pharmacie d'Angers, ainsi qu'à l'ensemble des professeurs et encadrants du département pharmacie pour leur enseignements complets et de grande qualité tout au long de mes études.

A Monsieur Adrien Petel, tu es la première personne à m'avoir fait confiance dans ton équipe et à m'avoir fait découvrir les métiers de l'industrie et notamment des Affaires Médicales. Pendant mon premier stage de 4 mois jusqu'à la fin de mon alternance, c'est pendant près de 2 ans que tu as pris du temps pour me former, me guider, me responsabiliser et m'apprendre les ficelles du métier de pharmacien aux Affaires Médicales. Merci pour ta bienveillance, ton écoute, ton expertise et ton encadrement qui me permettent d'exercer aujourd'hui un métier qui m'épanouit pleinement. Tu es quelqu'un que j'estime et j'espère très sincèrement à l'avenir que nous pourrons travailler à nouveau ensemble.

A l'ensemble de mes anciens collègues et managers chez Celgene puis Bristol-Myers Squibb, qui m'ont permis d'évoluer et d'apprendre quotidiennement à leurs côtés tant sur le plan scientifique, relationnel mais aussi humain. Mention spéciale à l'équipe de MSL Hématologie pour qui j'ai réalisé mes principales missions, qui ont toujours été bienveillants et positifs avec moi, ce qui m'a encouragé et donné envie aujourd'hui, d'exercer le même métier qu'eux.

A tous mes amis rencontrés lors de mes années d'études, à la faculté de Pharmacie puis au master du GEM à Paris, qui ont été là pour moi dans tous les moments, les plus joyeux comme les plus difficiles. Vous représentez beaucoup pour moi et j'espère que nous aurons encore énormément de moments à partager.

A vous mes parents, Arnaud et Pascale, qui m'ont inculqué des valeurs humaines de respect et de bienveillance ainsi qu'une éducation tournée vers les autres. Un immense merci pour tout ce que vous m'apportez au quotidien, toujours à me soutenir et m'encourager.

A toi Romuald, mon petit frère, qui m'apporte tant de bonheur quand on se retrouve en famille. Notre complicité est probablement ce qui compte le plus pour moi et ces moments ne sont pas près de s'arrêter.

A toi Yseult, qui partage ma vie depuis maintenant plusieurs années. Merci d'être tout simplement là au quotidien auprès de moi à me soutenir, me faire rire et me combler de joie. Tu es une personne admirable et pleine de qualités que je suis extrêmement fier d'avoir à mes côtés.

## Liste des abréviations

ABC (Activated B Cell) : Cellule B activée

ASTCT : American Society for Transplantation and Cellular Therapy

CAR-T : Chimeric antigen receptor T

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

DRG : Durée de réponse globale

EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EPOCH-R: étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab

ESMO : European Society for Medical Oncology

FISH (Fluorescence in situ hybridization): Hybridation fluorescente in situ

GCB : Cellule B du centre germinatif

GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques

G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) : facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain

GELA : Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte

ICANS : Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires

Ig : Immunoglobuline

IPI : Indice pronostique international

ITK : Inhibiteur Tyrosine Kinase

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LB : Lymphocyte B

LCBHG : lymphome à cellules B de haut grade

LCM : Lymphome à cellules du manteau

LDGCB : Lymphome diffuse à grandes cellules B

LDH : Lactate déshydrogénase

LF : Lymphome folliculaire

LFt : Lymphome Folliculaire transformé

LF3b : Lymphome folliculaire de grade 3b

LLC : Leucémie lymphocytaire chronique

LMPGCB : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

LNH : Lymphome non-Hodgkinien

LZM : Lymphome de la zone marginale

MALT : Mucosae Associated Lymphoid Tissue = Lymphomes des tissus associés aux muqueuses

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PCR : « Polymerase Chain reaction » = Réaction de polymérase en chaîne

R-CHOP : Rituximab-Cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone

R-DHAP : Rituximab + dexaméthasone, cytarabine et cisplatine

R-ESHAP : Rituximab + étoposide, méthylprednisolone, cytarabine et cisplatine

R-GDP : Rituximab + cisplatine, gemcitabine et dexaméthasone

R-ICE : Rituximab + ifosfamide, carboplatine et étoposide

RMC : Réponse métabolique complète

R/R : En rechute ou réfractaire

SG : Survie globale

SSE : Survie sans événements

SSP : Survie sans progression

SNC : Système Nerveux Central

SRC : Syndrome de relargage en cytokines

TCR : Récepteur de cellule T

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TRG : Taux de réponse Global

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# Table des matières

.....	1
<b>LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE SANTE D'ANGERS ....</b>	<b>3</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>9</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Introduction : CAR-T cells entre immunothérapie et thérapie cellulaire dans les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Lymphome non-Hodgkinien : du système immunitaire au lymphome le plus répandu au monde .....</b>	<b>15</b>
2.1. Système immunitaire.....	15
2.1.1. Rôle des lymphocytes .....	15
2.1.2. Cycle de vie du lymphocyte .....	17
2.1.3. Composition du ganglion lymphatique.....	20
2.1.4. Bases moléculaires d'un cancer .....	22
2.2. Le Lymphome Non-Hodgkinien (LNH) .....	24
2.2.1. Définition .....	24
2.2.2. Épidémiologie.....	26
a) Incidence .....	26
b) Facteurs de risque .....	27
2.2.3. Manifestations cliniques .....	28
2.2.4. Pronostic .....	30
2.2.5. Diagnostic .....	32
a) Examens biomédicaux diagnostic .....	32
b) Classification du LNH et évaluation du patient.....	36
2.3. Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB).....	37
2.3.1. Spécificités .....	37
2.3.2. Recommandations internationales .....	39
2.3.3. Prise en charge thérapeutique .....	45
a) 1 <sup>ère</sup> Ligne de traitement : protocoles existants .....	46
b) 2 <sup>ème</sup> Ligne de traitement : autres stratégies thérapeutiques ..	50
c) Soins de support .....	51
d) Suivi .....	53
e) Rechute .....	53
2.3.4. Atteinte du SNC.....	54
2.3.5. CAR-T cells .....	55
2.3.6. Bilan.....	56
<b>3. Les thérapies par CAR-T cell : Arrivée et révolution dans le LDGCB .....</b>	<b>58</b>
3.1. Que veut dire « thérapie par CAR-T cell » ? .....	58
3.1.1. Rappel sur le fonctionnement cellulaire du SI .....	58
3.1.2. Développement des premiers CAR-T cell .....	59
3.1.3. Structure spécifique des CAR-T cells.....	61

a) Les anticorps .....	61
b) Le récepteur de cellule T.....	61
c) Transfert génique .....	63
d) Domaine de co-stimulation.....	66
e) Cible thérapeutique : le CD19 .....	67
3.2. Parcours de soin par CAR-T cell : une prise en charge particulière	68
3.2.1. Sélection des patients et éligibilité (53).....	68
3.2.2. Entrée dans le parcours thérapeutique.....	69
3.2.3. Effets indésirables.....	71
a) Syndrome de relargage en cytokines (SRC).....	71
b) Toxicité neurologique .....	73
c) En cas d'échec .....	75
3.2.4. Logistique.....	76
3.3. Résultats en essais cliniques .....	77
3.3.1. Développement clinique en 3 <sup>ème</sup> ligne (76)(77)(78).....	78
a) Similarités de ces 3 études clés et éléments de différenciation	78
b) Etude TRANSCEND NHL 001 (76)(82) .....	80
c) Bilan .....	86
3.3.2. Développement clinique en 2 <sup>ème</sup> ligne – Patients éligibles à l'autogreffe .....	87
a) ZUMA-7 (88) .....	88
b) TRANSFORM (89)(90) .....	91
c) BELINDA (91) .....	95
3.3.3. Développement clinique en 2 <sup>ème</sup> ligne – Patients non-éligibles à l'autogreffe .....	97
a) ALYCANTE (92) .....	97
b) PILOT (93) .....	98
3.3.4. Bilan.....	101
3.3.5. Indications et accès au marché (94)(16) .....	102
3.3.6. Implémentation des CAR-T cell dans la pratique clinique .....	103
a) Utilisation de la thérapie cellulaire dans les centres .....	103
b) Données en vie réelle.....	105
c) Limites et questions en suspens .....	108
<b>4. Conclusion.....</b>	<b>111</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>114</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>124</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>126</b>

## **1. Introduction : CAR-T cells entre immunothérapie et thérapie cellulaire dans les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB)**

Le lymphome représente 4 à 5 % des diagnostics de cancer dans le monde et touche tous les âges. Dans la plupart des cas, la maladie peut être contrôlée, voire guérie, grâce à la chimiothérapie, l'immunothérapie ou à la radiothérapie, seules ou en combinaison. Le traitement du lymphome évolue rapidement et les résultats s'améliorent. En effet, il y a vingt ans, une personne atteinte d'un lymphome folliculaire avait une espérance de vie d'environ dix ans. Aujourd'hui, cette espérance a doublé et avoisine les 20 ans. (1) L'amélioration des soins de soutien est l'une des raisons de cette amélioration, mais les meilleurs résultats sont également le fruit de techniques de diagnostic modernes et de traitements plus efficaces. La majorité des grands centres de traitement du cancer proposent un éventail de nouveaux traitements, tous administrés dans le cadre d'essais cliniques ou grâce à des accès précoces autorisés dans d'autres pays.

La connaissance de la biologie moléculaire de nombreux cancers a également connu un essor sans précédent. Les lymphomes sont parmi les plus étudiés et les mieux compris. On comprend désormais davantage les voies de signalisation utilisées par les lymphocytes normaux pour remplir leurs fonctions, ainsi que la manière dont ces voies peuvent se dérégler et entraîner le développement d'un cancer lymphoïde tel que le lymphome diffus à grandes cellules B. Cette meilleure compréhension permet de mettre au point des médicaments qui ciblent des molécules spécifiques, mutées ou activées dans les différents lymphomes. De plus, des médicaments capables de moduler le système immunitaire pour l'aider à tuer les cellules cancéreuses sont désormais couramment administrés aux patients. Enfin, de nouvelles thérapies innovantes sont apparues ces dernières années pour un grand nombre d'indications en oncologie et hématologie. Cela s'explique en partie par le fait que l'industrie pharmaceutique a investi massivement dans la recherche et le

développement de ces aires thérapeutiques où des besoins médicaux non-satisfaits demeurent.

Les cellules T chimériques modifiées par les récepteurs antigéniques (CAR-T cells) sont utilisées pour traiter divers lymphomes, à la fois dans le cadre d'essais cliniques et, de plus en plus, pour des indications autorisées par les autorités de santé et commercialisés.

Le concept de cette immunothérapie consiste à recueillir dans un premier temps des lymphocytes T et des globules blancs qui jouent un rôle majeur dans le système immunitaire. Ce sont ces lymphocytes T qui identifient et éliminent toutes les cellules reconnues comme étrangères à l'organisme, qu'il s'agisse de bactéries, de virus ou de cellules cancéreuses.

Les cellules T collectées sont ensuite génétiquement modifiées pour exprimer à leur surface une protéine chimérique spécifique. Cette protéine leur permet de reconnaître et de s'activer à la rencontre de cellules cancéreuses pour ensuite les détruire. Une fois modifiées, les CAR-T cells sont réinjectés au patient.

L'immunothérapie par cellules T à récepteurs d'antigènes chimériques a révolutionné le traitement clinique des formes graves de cancer, notamment celui des lymphomes non-hodgkiniens qui sont des pathologies où le besoin médical est très fort et pour lesquelles peu d'options thérapeutiques existent.

Nous allons ici nous intéresser aux études qui ont démontré des bénéfices cliniques jamais vus auparavant dans les lymphomes diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire. Dans un premier temps, nous reprendrons tous les aspects de cette pathologie puis nous analyserons/développerons comment l'apparition des CAR-T cells a renouvelé la prise en charge de cette dernière.

## **2. Lymphome non-Hodgkinien : du système immunitaire au lymphome le plus répandu au monde**

### **2.1. Système immunitaire**

#### **2.1.1. Rôle des lymphocytes**

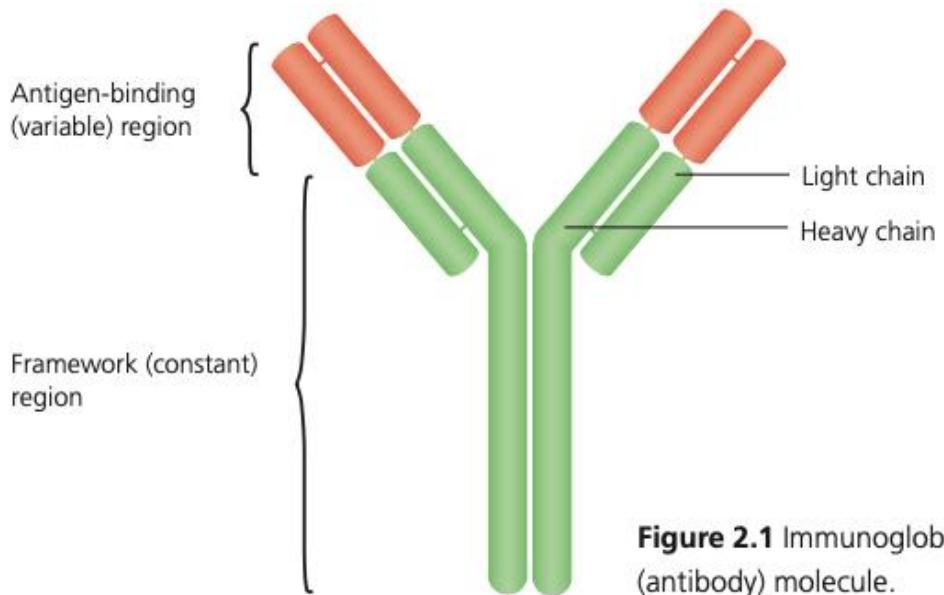
Les cellules et les molécules du système immunitaire ont évolué pour reconnaître les composants des micro-organismes comme étant "étrangers" ou "non-soi". Ces composants "non-soi" sont des fragments moléculaires appelés antigènes.

Le système immunitaire peut être divisé en deux parties : (2)

- Le système immunitaire inné, qui ne possède pas la propriété de mémoire. En d'autres termes, sa réponse à un antigène sera globalement la même, indépendamment de toute rencontre antérieure.
- Le système immunitaire adaptatif, qui possède une mémoire. Une rencontre avec un antigène renforcera toute réponse ultérieure - une propriété utilisée par les vaccins.

Les principaux médiateurs cellulaires de l'immunité adaptative sont les lymphocytes. Il existe deux types de lymphocytes :

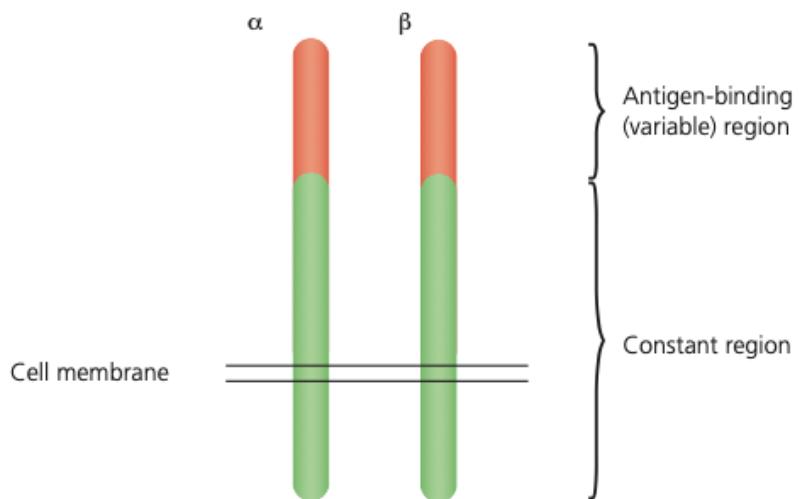
- Le lymphocyte B (ou cellule B), dont le récepteur d'antigène est une immunoglobuline de surface composée de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes. Cette immunoglobuline peut ensuite être sécrétée pour former des anticorps circulants.



**Figure 2.1** Immunoglobulin (antibody) molecule.

*Figure 1 : Immunoglobuline (anticorps)*

- Le lymphocyte T (ou cellule T), dont le récepteur antigénique est le récepteur de la cellule T (TCR). Celui-ci est composé de deux chaînes ( $\alpha$  et  $\beta$  ou  $\gamma$  et  $\delta$ ).



*Figure 2 : Récepteur T membranaire d'une cellule*

Les différentes classes d'immunoglobulines (Ig : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE) assurent différentes fonctions effectrices. Par exemple, les IgE se lient aux mastocytes pour provoquer la libération d'histamine, tandis que les IgA - qui sont particulièrement adaptées à la sécrétion - agissent sur la muqueuse

des voies respiratoires ou de l'intestin. Les IgM et IgD sont produites par les cellules B avant qu'elles n'aient rencontré l'antigène ; après l'exposition à l'antigène, la cellule peut produire n'importe quelle classe d'immunoglobulines.

Chaque lymphome provient d'un seul lymphocyte anormal. Les changements génétiques au sein du lymphocyte conduisent à une accumulation de cellules, chacune d'entre elles étant issue d'une seule cellule (une population clonale). Les différents types de lymphomes existent parce que les changements génétiques initiaux se produisent à différents stades du cycle de vie du lymphocyte. Par conséquent, pour comprendre la classification des lymphomes, il est important de connaître le cycle de vie des lymphocytes B et T.

### **2.1.2. Cycle de vie du lymphocyte**

Les lymphocytes B et T sont issus d'une cellule progénitrice lymphoïde commune dans la moelle osseuse.

Le développement des cellules B se fait en deux étapes :

- indépendant de l'antigène
- dépendant de l'antigène.

Le développement indépendant de l'antigène a lieu principalement dans la moelle osseuse, qui est l'un des deux principaux organes lymphoïdes. La première cellule reconnaissable de la lignée des cellules B est la cellule pro-B. Cette cellule mûrit pour devenir la cellule pré-B. La cellule pro-LB est la cellule pro-LB. Elle mûrit pour devenir la cellule pré-LB, qui exprime l'immunoglobuline à l'intérieur du cytoplasme (ainsi qu'un récepteur à la surface appelé récepteur pré-B). Cette cellule se transforme à son tour en cellule B immature, qui exprime une immunoglobuline intacte (IgM ou IgD) à la surface de la cellule. Le principal événement moléculaire au cours de la phase indépendante de l'antigène est le réarrangement des gènes des chaînes lourdes et légères qui codent pour le récepteur de

l'immunoglobuline, générant ainsi une vaste gamme de récepteurs de cellules B capables de reconnaître un grand nombre de nouveaux antigènes. Les cellules B voyagent ensuite via la circulation sanguine jusqu'à la rate, où elles poursuivent leur développement (en tant que cellules B transitoires) pour devenir des cellules B matures (bien que toujours naïves d'antigènes).(3)

Il existe deux formes de cellules B matures :

- cellule B folliculaire
- cellule B de la zone marginale.

Les cellules B folliculaires peuvent rester dans la rate ou être transportées vers d'autres organes lymphoïdes secondaires, tels que les ganglions lymphatiques, où elles subissent un développement dépendant de l'antigène.

Les cellules B de la zone marginale existent principalement dans la rate et les sites muqueux. Elles peuvent réagir très rapidement aux antigènes sanguins, en produisant une réponse anticorps IgM.

Le développement dépendant de l'antigène a lieu dans le centre germinal des organes lymphoïdes secondaires, qui sont les sites d'interaction entre le système immunitaire adaptatif et les micro-organismes envahissants. Dans le centre germinatif, des cellules dendritiques folliculaires spécialisées présentent un antigène étranger du micro-organisme envahissant aux cellules B (figure 3) ; si les cellules B reconnaissent l'antigène, elles sont sauvées de la mort cellulaire par l'intervention des cellules T, ce qui permet à une population de cellules B de survivre, capables de reconnaître l'organisme étranger et de produire des anticorps qui l'attaquent.

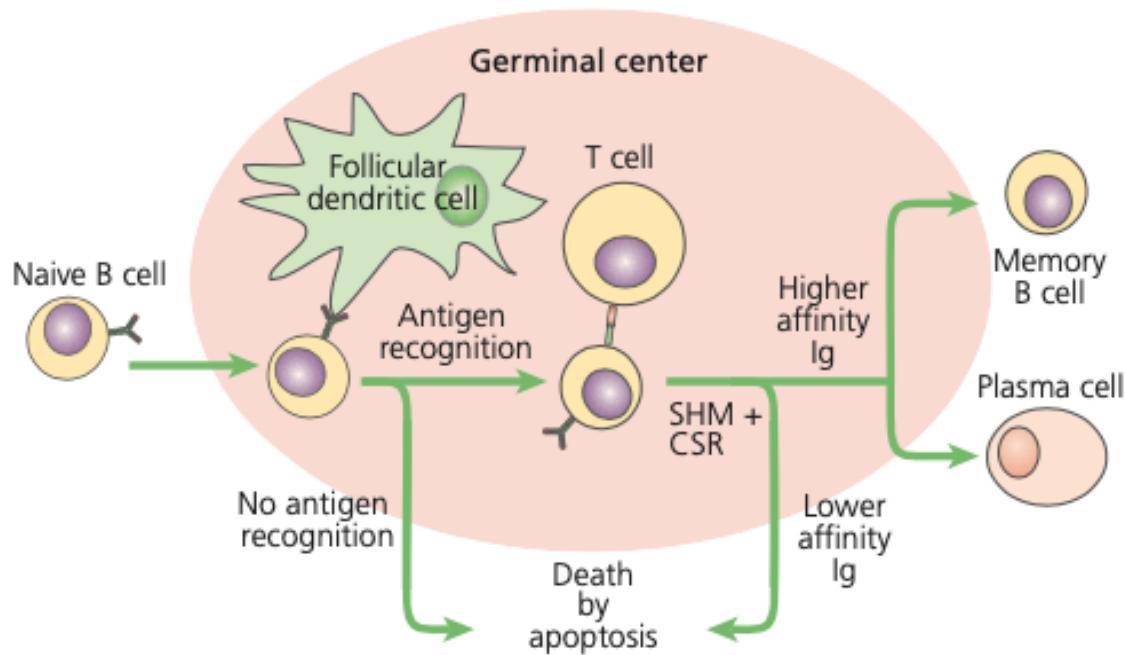


Figure 3 : Développement d'une cellule B antigène-dépendant

Deux événements moléculaires se produisent au cours de cette phase.

- L'hypermutation somatique introduit des mutations dans des régions des gènes des immunoglobulines, ce qui affine la spécificité antigénique de la molécule d'immunoglobuline et permet au système immunitaire de lutter plus efficacement contre les organismes étrangers. Les cellules présentant des mutations entraînant une immunoglobuline de faible affinité subissent une mort cellulaire par apoptose.
- La recombinaison du co-mutateur de classe modifie la classe d'immunoglobuline exprimée par la cellule, modifiant ainsi les fonctions effectrices que l'anticorps est capable de médier. Elle élargit donc la capacité du système immunitaire à détruire l'envahisseur.

La plupart des cellules B qui entrent dans le centre germinatif meurent par apoptose. Toutefois, les cellules qui possèdent une immunoglobuline à haute affinité pour l'antigène rencontré deviennent soit un lymphocyte B mémoire (permettant à l'organisme de reconnaître plus rapidement le même micro-organisme lors d'une exposition ultérieure), soit un plasmocyte producteur d'anticorps. Les plasmocytes ont une courte durée

de vie, à moins qu'ils ne quittent l'environnement du ganglion lymphatique pour rejoindre un micro-environnement spécialisé dans la moelle osseuse. Quant aux cellules T, leur maturation a lieu dans l'autre organe lymphoïde primaire, le thymus. La formation d'un TCR est analogue à celle d'une molécule d'immunoglobuline dans une cellule B. Les gènes codant pour les quatre chaînes du TCR ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ ) subissent un réarrangement similaire à celui des gènes des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines. Il en résulte l'expression d'un TCR constitué des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  ou  $\gamma$  et  $\delta$  (voir figure 2), chacune ayant une spécificité antigénique définie.

Les cellules T matures peuvent être classées en deux catégories :

- les cellules T auxiliaires, qui sont principalement impliquées dans la coordination de la réponse immunitaire à un envahisseur donné
- les cellules T cytotoxiques qui, comme leur nom l'indique, peuvent tuer les cellules infectées par des micro-organismes.

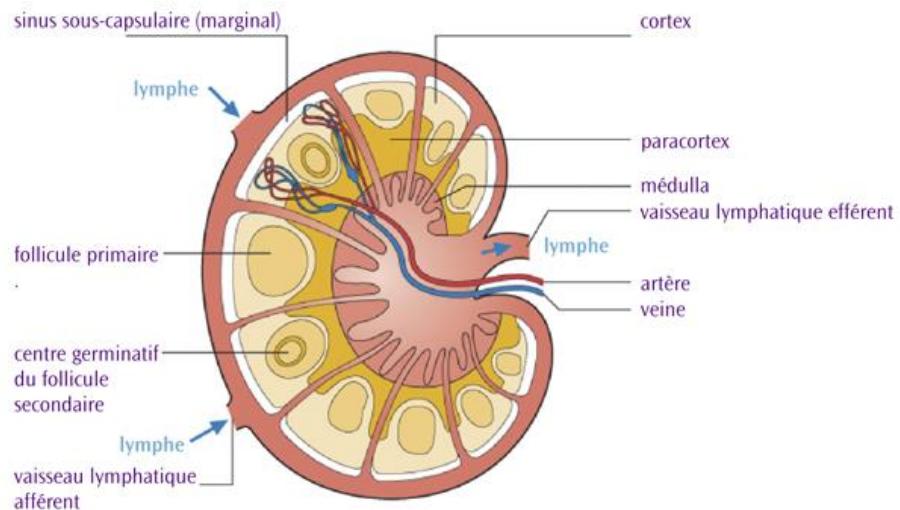
Les deux sous-types de cellules T peuvent être reconnus par la présence d'une molécule spécifique à leur surface cellulaire : les cellules T auxiliaires expriment le CD4 tandis que les cellules T cytotoxiques expriment le CD8. D'autres sous-types de cellules T, comme les cellules T régulatrices, ont une action immunosuppressive.

### **2.1.3. Composition du ganglion lymphatique**

De nombreux lymphomes apparaissent dans le ganglion lymphatique en raison des hypermutations somatiques et des recombinaisons par changement de classe qui s'y produisent. La figure 4 (4) montre la structure d'un ganglion lymphatique normal. Le cortex contient des agrégats de lymphocytes appelés follicules primaires et secondaires.

- Les follicules primaires sont composés de cellules B au repos.
- Les follicules secondaires apparaissent lorsque l'antigène est rencontré et se caractérisent par la présence de centres germinatifs. L'antigène y est présenté aux cellules B par les cellules dendritiques folliculaires ; les cellules

B prolifèrent alors ou meurent par apoptose, en fonction de l'affinité de leur récepteur d'immunoglobuline pour l'antigène. Les follicules secondaires ont également une zone de manteau de cellules B au repos qui n'ont pas encore rencontré d'antigène.



*Figure 4 : Structure d'un ganglion lymphatique normal*

Le paracortex du ganglion lymphatique est principalement composé de cellules T. Au fond du cortex et du paracortex se trouve la médulla, avec les cordons médullaires (principalement des plasmocytes et des macrophages) et le sinus médullaire, par lequel passent les lymphocytes et le liquide lorsqu'ils sortent du ganglion.

Différents types de lymphomes apparaissent parce que des événements cancérigènes se produisent dans les lymphocytes à différents stades de leur cycle de vie (5). La première chose à connaître pour détecter un lymphome est de savoir si un lymphome à cellules B est dérivé de cellules avant ou après qu'elles aient traversé le centre germinatif. Si elles sont entrées dans la partie dépendante de l'antigène du cycle de vie et se trouvent à l'intérieur (ou ont traversé) le centre germinal, les gènes des immunoglobulines auront subi une hypermutation somatique. Ceci peut être déterminé à l'aide de tests moléculaires spécialisés. En effet, certains marqueurs de la surface cellulaire indiquent une origine du centre germinatif. On retrouve donc plusieurs sous-types de lymphomes comme dans le schéma (6) ci-dessous :

## Le centre Germinatif / Classification des Lymphomes

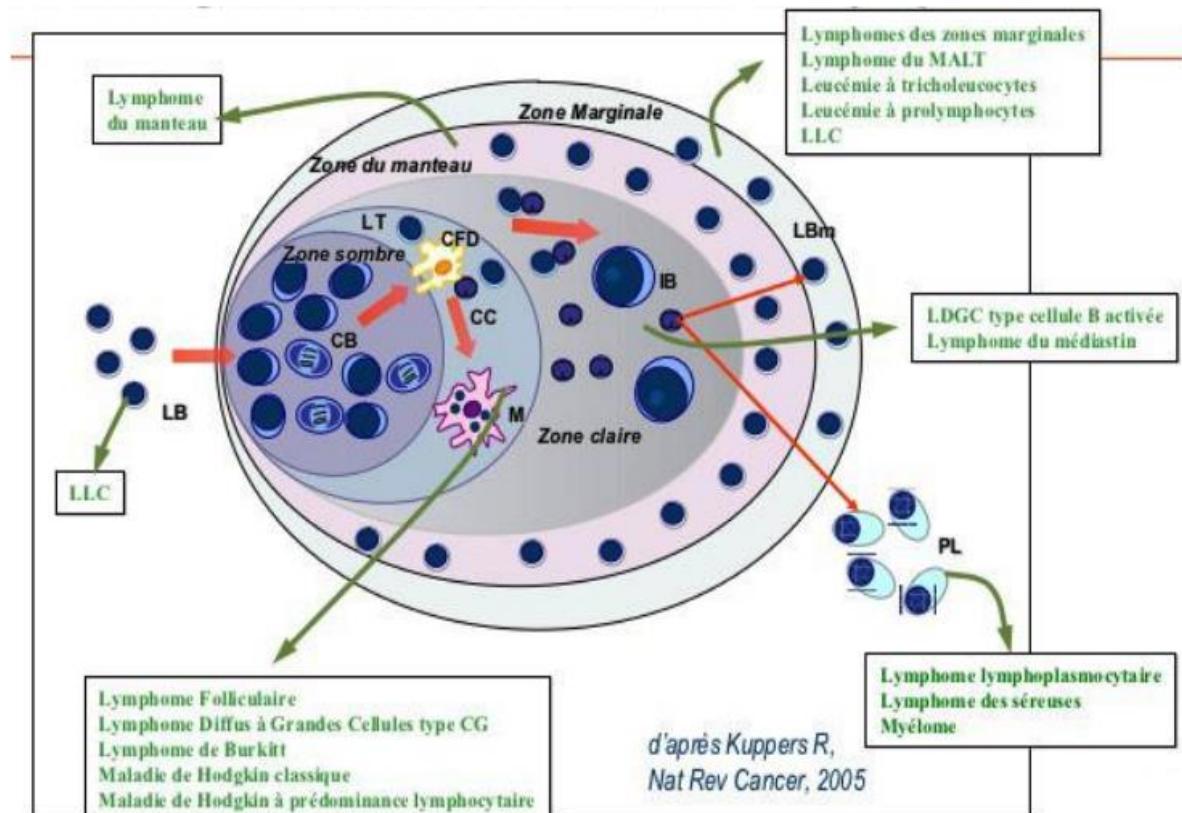


Figure 5 : Classification des Lymphomes depuis le centre germinatif

### 2.1.4. Bases moléculaires d'un cancer

Le cancer peut être considéré comme un processus caractérisé par une division cellulaire non régulée, une croissance cellulaire et une altération de la maturation cellulaire (7). Normalement, ces processus sont soigneusement contrôlés par une interaction complexe de gènes et de leurs protéines mais, en raison de dommages génétiques, ils sont fondamentalement perturbés dans une cellule cancéreuse. Le cancer peut donc être considéré comme une maladie génétique. Cela ne signifie pas qu'il est héréditaire, mais plutôt qu'il survient lorsque des changements génétiques acquis s'accumulent, transformant une cellule normale en une cellule maligne. Les gènes impliqués sont soit surexprimés, soit sous-exprimés.

Les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs sont les deux principales catégories de gènes impliqués.

En effet, les oncogènes sont surexprimés dans le processus de transformation maligne. En général, il suffit qu'une seule copie du gène soit affectée pour que le phénotype soit malin. La forme non mutée d'un oncogène présent dans les cellules normales est appelée proto-oncogène. Au contraire, lorsque les gènes suppresseurs de tumeurs fonctionnent, ils empêchent la transformation maligne. La sous-expression par inactivation des deux copies du gène est donc généralement nécessaire pour que la transformation maligne se produise. Les deux copies du gène suppresseur de tumeur peuvent être inactivées par différents processus. Par exemple, un processus de délétion peut affecter une copie et une mutation ponctuelle peut affecter l'autre. Les deux copies doivent être réduites au silence avant qu'une transformation maligne ne soit possible.

Il existe également d'autres types d'altérations génétiques pouvant provoquer des cellules cancéreuses lors de la transformation maligne comme : (8)

- Suppression d'un gène : dans les troubles lymphoïdes, par exemple, la partie du chromosome 17 qui porte le gène TP53, peut être supprimée. Dans de nombreux cas, cette délétion est associée à une instabilité génomique, à une maladie de grade supérieur, à une résistance au traitement et à une évolution clinique plus agressive.
- Translocation d'un gène : une translocation courante dans de nombreux troubles lymphoïdes place un proto-oncogène à proximité du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines IgH sur le chromosome 14 → t(14;18) dans le lymphome folliculaire ; t(11;14) dans le lymphome à cellules du manteau ; et t(8;14) dans le lymphome de Burkitt.
- Mutation ponctuelle : elle peut être introduite et donner lieu à un produit protéique court et non fonctionnel.
- Modifications épigénétiques : altération de la fonction de l'ADN sans en modifier la séquence. Dans le lymphome diffus à grandes cellules B, les gènes codant pour les enzymes impliquées dans les modifications

épigénétiques sont fréquemment mutés, ce qui entraîne des changements épigénétiques généralisés dans le génome du cancer.(10)

## **2.2. Le Lymphome Non-Hodgkinien (LNH)**

### **2.2.1. Définition**

Le terme "lymphome" englobe un large éventail de tumeurs malignes lymphoïdes, ce qui se reflète dans la complexité des systèmes de classification. Comme le reconnaît le système de classification de l'OMS (11), il est désormais admis que de nombreuses catégories plus larges de lymphomes, comme le lymphome diffus à grandes cellules B, comprennent plusieurs entités distinctes, dont chacune peut avoir son propre profil épidémiologique et étiologique. Par conséquent, il est difficile de présenter une vue d'ensemble de l'épidémiologie des lymphomes.

Cependant, on peut tout de même classer les lymphomes non-hodgkiniens (12), de manière simplifiée, pour les plus répandus :

Lymphome à cellules B		Lymphome à cellules T	
Cellules B précurseurs	Cellules B matures	Cellules T précurseurs	Cellules T matures
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphome lymphoblastique à précurseurs des cellules B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphome folliculaire (LF)</li> <li>- Lymphome à cellules du manteau (LCM)</li> <li>- Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB)</li> <li>- Lymphome de Burkitt</li> <li>- Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</li> <li>- Lymphome de la zone marginale (LZM)</li> <li>- Macroglobulinémie de Waldenström</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphome lymphoblastique à précurseurs des cellules T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémie-lymphome à cellules T</li> <li>- Lymphome anaplasique à grandes cellules</li> <li>- Lymphome cutanée à cellules T</li> <li>- Lymphome T périphériques</li> </ul>

En premier lieu, nous aborderons les caractéristiques communes aux différents types de LNH avant de s'intéresser plus particulièrement aux lymphomes agressifs avec les LDGCB, et notamment leur prise en charge thérapeutique complexe qui a été bouleversé par l'arrivée d'innovation récente.

## 2.2.2. Épidémiologie

### a) Incidence

Dans le monde, l'incidence du LNH est d'environ 20 pour 100 000 habitants, avec une incidence légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Le lymphome est donc le sixième ou le septième cancer le plus fréquent dans le monde.

Globalement, l'incidence augmente avec l'âge, bien que certains sous-types de lymphomes soient plus fréquents chez les enfants et les jeunes adultes, comme le lymphome de Hodgkin, le lymphome anaplasique à grandes cellules et les LNH à cellules B de haut grade.(13)

Bien que l'incidence globale des lymphomes soit 50 % plus élevée chez les hommes, ce n'est pas le cas pour toutes les entités de lymphomes. Par exemple, le lymphome à cellules du manteau touche particulièrement les hommes (> 70 % des cas), alors que le lymphome médiastinal primaire à grandes cellules B est plus fréquent chez les femmes.

La répartition géographique s'explique en partie par l'exposition à un facteur étiologique. Dans l'ensemble, le LNH est plus fréquent aux États-Unis, en Europe occidentale et en Australie (ce qui reflète peut-être les caractéristiques démographiques de ces populations en termes d'âge). Cependant, le lymphome hodgkinien est considérablement plus fréquent au Moyen-Orient, avec des taux d'incidence presque deux fois plus élevés qu'en Europe occidentale.

On observe une augmentation majeure des cas de lymphomes non-hodgkinien depuis les années 1970 jusqu'à se stabiliser à l'orée des années 2000. (14) La recherche des raisons pour lesquelles l'incidence des lymphomes a augmenté de façon aussi spectaculaire n'a pas apporté de réponses convaincantes. Les améliorations apportées aux techniques de diagnostic et à l'enregistrement des données relatives au LNH y ont probablement contribué, de sorte que les données doivent être interprétées avec prudence.

En France, plus de 90 % des lymphomes diagnostiqués chaque année sont des LNH (voir Annexe). En 2018, on estime un peu moins de 22 000 nouveaux cas de LNH.(15) En 2018, il y a eu plus de 5 000 nouveaux cas de LDGCB en France, avec une proportion de 55 % chez les hommes. Le diagnostic implique un âge médian de 70 ans (69 ans pour les hommes et 74 ans pour les femmes). Au moment du diagnostic, les deux tiers des patients ont 65 ans ou plus.(16)

### **b) Facteurs de risque**

Les facteurs de risque du lymphome peuvent être divisés en deux grandes catégories :

- les facteurs de risque relativement peu courants qui comportent un risque relatif élevé
- les facteurs de risque courants qui présentent un risque relatif faible.

L'immunodéficience est l'exemple le plus évident d'un facteur de risque relativement peu courant qui comporte un risque relatif élevé. L'augmentation de l'incidence de l'immunodéficience au cours des années 1980 et 1990, plus particulièrement en raison de l'émergence du VIH et du SIDA, a été suggérée comme une raison de l'augmentation de l'incidence du lymphome. En effet, il a été démontré que le VIH/SIDA est un facteur de risque majeur pour le développement du lymphome, bien qu'il représente moins de 50 % de l'augmentation de l'incidence observée en Occident et que les changements dans les taux de VIH ne semblent pas avoir affecté la récente stabilité de l'incidence du LNH observée aux États-Unis. (17) En outre, l'incidence du lymphome associé au SIDA a diminué depuis l'avènement de la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART).

De nombreux facteurs environnementaux ont été impliqués dans le développement du lymphome. La plupart d'entre eux ont été identifiés à l'aide d'analyses rétrospectives cas-témoins, qui présentent des défauts,

tels que les biais de rappel et de sélection, qui peuvent réduire la validité des résultats.

Ces causes environnementales peuvent être les suivantes :

- Immunosuppression dû à une infection au virus VIH ou un traitement médicamenteux immunosupresseur
- Infection bactérienne ou virale (H. pylori, C. jejuni.. ou HTLV-11, Epstein-Barr et Hépatite C)
- Conditions propices à l'inflammation notamment dans le développement de lymphome de la zone marginale associé à la muqueuse (MALT)
- Exposition aux herbicides/pesticides
- Transfusion sanguine (son incidence coïncide avec l'augmentation de l'incidence des lymphomes)

Seules quelques maladies héréditaires prédisposent au développement d'un lymphome. Ces maladies, qui sont essentiellement des déficits immunitaires primaires, sont rares et ne contribuent donc pas de manière significative à la prévalence globale des LNH.

### **2.2.3. Manifestations cliniques**

Le lymphome se présente sous deux formes possibles : masse tumorale ou effet systémique.

La plupart des lymphomes se présentent comme une simple grosseur (un ganglion lymphatique hypertrophié, généralement dans un groupe ganglionnaire tel que le cou, l'aisselle ou l'aine) mais d'autres peuvent se présenter comme un problème urgent impliquant des organes critiques.

Par ailleurs, le lymphome peut se manifester par des symptômes systémiques tels que fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids, et doit toujours être sérieusement envisagé chez un patient présentant une fièvre d'origine inconnue.(18)

Le tableau clinique peut être très variable car le lymphome peut toucher n'importe quel organe. Un lymphome qui touche l'estomac ou l'intestin peut se manifester par des douleurs abdominales, une perforation, une hémorragie ou une obstruction. Toutefois, un lymphome qui infiltre fortement la moelle osseuse peut entraîner une pancytopénie (réduction du nombre de cellules sanguines en circulation) potentiellement mortelle.

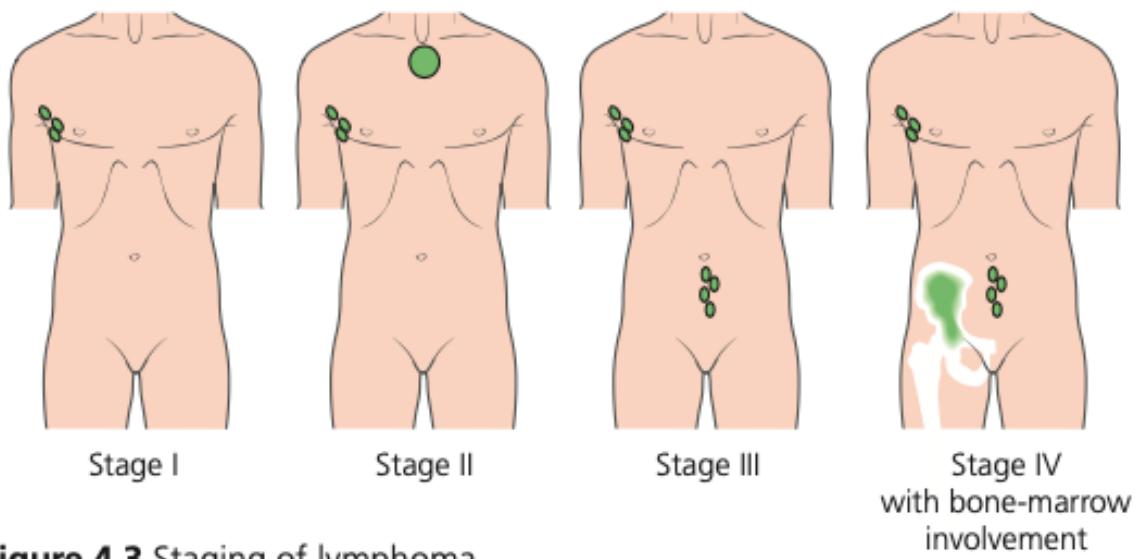
Nous distinguons 2 types de zone touchés par les lymphomes que nous pouvons diviser en :

- les lymphomes ganglionnaires, qui affectent les ganglions lymphatiques ou la rate
- les lymphomes primaires extranodaux, qui affectent principalement tout autre site (par exemple le tractus gastro-intestinal, les poumons, le cerveau, la peau ou les reins).

Le lymphome hodgkinien est presque toujours ganglionnaire, tandis que 40 % des lymphomes non hodgkinien (LNH) touchent des sites extranodaux. L'atteinte d'autres sites que les ganglions lymphatiques a une incidence directe sur la prise en charge des lymphomes.

En effet, le lymphome peut être classifié selon le système d'Ann-Arbor qui détermine l'avancée de la maladie (Figure 6) :

- stade I : atteinte d'un seul groupe de ganglions lymphatiques
- stade II : atteinte de deux ou plusieurs groupes de ganglions lymphatiques du même côté du diaphragme
- stade III : atteinte de groupes de ganglions lymphatiques de part et d'autre du diaphragme
- stade IV : maladie étendue avec propagation extranodale.



**Figure 4.3** Staging of lymphoma.

*Figure 6 : Classification de Ann-Arbor des LNH*

La classification tient également compte de la présence de "symptômes B", à savoir :

- fièvre objectivement documentée
- perte de poids de plus de 10 % en 6 mois
- sueurs nocturnes abondantes.

L'absence de symptômes B fait passer le patient au stade A (ce qui signifie sans symptômes). Ainsi, par exemple, si un patient présente des sueurs nocturnes abondantes et un lymphome dans les ganglions lymphatiques sus-claviculaires et médiastinaux, mais rien en dessous du diaphragme, le stade est IIB.

Les sites ganglionnaires et extranodaux doivent être surveillés pendant et après le traitement afin d'évaluer la réponse à la thérapie. L'atteinte de deux sites extranodaux ou plus confère un pronostic plus défavorable, reflété par un score plus élevé dans l'indice pronostique international (IPI).

#### 2.2.4. Pronostic

C'est ainsi que nous utilisons l'indice pronostique international (IPI) qui permet d'établir de manière fiable un pronostic des LDGCB et seulement les

LDGCB. Cet index prend en compte cinq caractéristiques initiales du patient (âge, nombre de localisations extra-ganglionnaires, stade, indice de performance ECOG et taux de LDH), permettant ainsi de déterminer le pronostic du malade et orienter le type de traitement devant être administré (19).

Les patients sont répartis en quatre groupes en fonction de leur score :

- risque faible
- risque faible-intermédiaire
- risque intermédiaire élevé
- risque élevé.

<b>Index pronostique international (IPI): Facteurs défavorables</b>	
• Age	≥ 60 ans
• Localisations extraganglionnaires	≥ 2
• Stade d'Ann Arbor	> 2
• LDH	> Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2
<b>Index pronostique international adapté à l'âge (aaIPI): facteurs défavorables</b>	
• Stade d'Ann Arbor	> 2
• LDH	> Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2

*Figure 7 : Tableau pronostique de score IPI*

L'IPI distribue les scores de sorte qu'un facteur de risque de 0 prédit un très bon résultat, les scores de 1 à 2 sont associés à de bons résultats, et les scores de 3, 4 et 5 sont susceptibles d'avoir de mauvais résultats. (20) Ni l'IPI, ni le aaIPI, n'identifient un groupe de très mauvais résultats pour lequel le taux de rémission à long terme est inférieur à 50 %.

## 2.2.5. Diagnostic

Par ailleurs, en s'appuyant sur le pronostic via le score IPI ou aaIPI, nous pouvons établir un diagnostic d'un lymphome agressif tel que le LDGCB grâce aux symptômes du tableau clinique mais aussi grâce à plusieurs techniques.

### a) Examens biomédicaux diagnostic

#### — Biopsie

L'ablation chirurgicale ou la biopsie d'un ganglion lymphatique hypertrophié fournira le tissu nécessaire au diagnostic. De plus en plus, la biopsie guidée d'une masse ganglionnaire visualisée par le scanner ou une autre modalité d'imagerie est utilisée pour obtenir du tissu à partir de sites anatomiques inaccessibles autrement. Bien que les techniques actuelles permettent généralement d'obtenir des tissus suffisants pour un diagnostic précis, il est préférable de procéder à une biopsie excisionnelle des ganglions lymphatiques accessibles (21).

Une fois le tissu obtenu, il est généralement fixé dans du formol, inclus dans de la paraffine, sectionné et coloré avec des anticorps marqués afin d'identifier des antigènes particuliers sur les cellules anormales (voir ci-dessous). Les techniques plus modernes, telles que le séquençage profond, nécessitent des tissus frais qui n'ont pas été fixés ou inclus dans la paraffine.

#### — Histologie

L'aspect histologique d'une coupe de tissu obtenue par biopsie est essentiel pour le diagnostic du lymphome. Une simple coloration à l'hématoxylène-éosine permet d'obtenir de nombreuses informations permettant d'identifier des sous-types cellulaires via leur aspect, leur coloration spécifique. Les lymphomes peuvent être subdivisés en entités distinctes sur la base de la morphologie, de l'immunophénotype et des anomalies cytogénétiques et

moléculaires. Par exemple, les lymphomes de Burkitt, à cellules du manteau et folliculaires présentent des anomalies cytogénétiques caractéristiques.

### — **Cytométrie en flux et immunophénotypage**

La cytométrie en flux et l'immunophénotypage (22) peuvent être utilisés pour établir les caractéristiques suivantes de toute cellule :

- taille
- granularité (pour une cellule)
- caractéristiques de surface (pour une cellule, il s'agit des protéines exprimées à la surface de la cellule).

Un cytomètre en flux peut analyser les cellules une par une à condition que les cellules soient en phase fluide. La cytométrie en flux est donc parfaitement adaptée à l'analyse des échantillons de sang. Toutefois, cette technique est également de plus en plus utilisée pour analyser des ganglions lymphatiques malades, bien que le tissu doive d'abord être désintégré. Chaque cellule du sang ou du ganglion lymphatique diffuse un faisceau de lumière laser de deux manières différentes : la diffusion vers l'avant reflète la taille de la cellule et la diffusion latérale reflète la granularité de la cellule. Les lymphocytes sont de petites cellules agranulaires et ont donc tendance à présenter une faible diffusion de la lumière vers l'avant et sur les côtés.

Pour déterminer les protéines exprimées à la surface des cellules, celles-ci sont d'abord mélangées à un anticorps spécifique de la protéine (antigène) en question. Cet anticorps est lié à un marqueur fluorescent, qui émet de la lumière s'il est lié à la cellule lorsqu'elle passe dans le cytomètre de flux. L'intensité de la lumière émise est mesurée par un détecteur, qui fournit alors des informations sur la quantité relative d'antigène exprimée à la surface de la cellule. Le processus consistant à utiliser des anticorps pour définir le phénotype d'une cellule est appelé immunophénotypage. Les immunophénotypes B matures normales sont le CD19, le CD20, le CD79a et b.

L'immunophénotypage est un outil précieux pour le diagnostic des troubles lymphoïdes. Il permet de déterminer :

- la clonalité → Dans les troubles lymphoprolifératifs à cellules B, la clonalité est démontrée lorsque tous les lymphocytes expriment des chaînes légères κ ou λ.
- le sous-type de la maladie → Presque tous les lymphomes expriment l'antigène commun des leucocytes CD45, qui définit la tumeur comme étant d'origine hématopoïétique. En revanche, certains sous-types de troubles lymphoprolifératifs sont associés à des profils spécifiques d'expression des protéines de surface des cellules, qui peuvent être détectés par immunophénotypage. Dans de nombreux cas, on pense que le profil reflète le stade de développement des lymphocytes auquel le changement malin s'est produit (5).

### — **Immunohistochimie**

L'immunohistochimie repose sur un principe similaire à celui de l'immunophénotypage à l'aide du cytomètre de flux. La principale différence est que l'immunohistochimie utilise une section de tissu fixée. Un anticorps ciblant la protéine d'intérêt et lié à une enzyme, généralement la peroxydase de raifort (HRP), est incubé avec la section de tissu. L'anticorps non lié est éliminé par lavage et un colorant est ajouté, qui devient brun en présence de HRP. Les cellules exprimant la protéine d'intérêt se colorent donc en brun.

### — **Cytogénétique**

Un caryotype est le nombre et l'aspect des chromosomes dans le noyau d'une cellule eucaryote. Le caryotype est réalisé sur des cellules en métaphase.

### — **FISH**

L'hybridation fluorescente in situ (FISH) est utilisée pour identifier les anomalies chromosomiques difficiles à reconnaître par la cytogenétique

conventionnelle. Elle peut être réalisée sur des cellules en interphase ou en métaphase, ce qui en fait une technique idéale pour détecter les translocations dans les biopsies de ganglions lymphatiques.

La FISH est généralement plus rapide que la cytogénétique conventionnelle et est nécessaire pour diagnostiquer les lymphomes de haut grade (double-hit et triple-hit) suite à au réarrangement de MYC/BCL-2 ou MYC/BCL-2/BCL-6.

### — **Techniques génétiques moléculaires**

Il en existe plusieurs techniques comme la PCR, le séquençage ADN ou les micropuces d'expression génique.

En effet, le génome humain compte environ 20 000 gènes et, dans une affection maligne donnée, de nombreux gènes sont susceptibles d'être régulés à la hausse ou à la baisse. Cette technologie des puces à ADN permet l'analyse globale des changements dans l'expression des gènes.

On a émis l'hypothèse que les modèles de régulation à la hausse ou à la baisse pourraient aider à déterminer de nouveaux sous-types de lymphomes, avec des pronostics différents ; la connaissance de ces sous-types pourrait donc aider à prendre des décisions en matière de traitement. Dans le cas des lymphomes, l'impact majeur a été jusqu'à présent le sous-typage des cas de lymphome diffus à grandes cellules B en fonction de la cellule d'origine présumée (23). Le LDGCB est un vaste sous-type qui comprend différentes entités présentant des facteurs épidémiologiques et étiologiques distincts et, potentiellement, des pronostics différents. Il existe des preuves émergentes que les différents sous-types de LDGCB utilisent des voies de signalisation différentes et que les patients peuvent donc bénéficier de thérapies ciblées sur leur sous-type moléculaire. Le sous-type des cellules B du centre germinatif (GCB), dont le taux de survie à 5 ans est relativement bon, présente une signature d'expression génétique suggérant que les cellules proviennent d'une cellule B du centre germinatif. Le sous-type de cellule B activée (ABC) est plus hétérogène et ces

lymphomes ont un taux de survie à 5 ans significativement plus faible. Cependant, beaucoup d'experts considèrent cette classification en fonction de l'origine cellulaire comme obsolète, notamment à cause de l'hétérogénéité importante des différents types de lymphomes. Plusieurs nouvelles classifications moléculaires ont récemment émergées (24)(25) mais ne font pas encore de consensus scientifique.

### **b) Classification du LNH et évaluation du patient**

Un diagnostic précis est essentiel pour traiter une maladie avec succès. Il s'agit d'un problème majeur dans le cas du lymphome : les différents sous-types réagissent différemment à une modalité de traitement donnée. Les progrès des techniques cellulaires et moléculaires ont révolutionné la compréhension du lymphome en tant que maladie et ont ouvert la voie à l'amélioration du diagnostic et du traitement. Les étapes les plus essentielles du diagnostic restent cependant la suspicion de lymphome à partir de la présentation clinique et une biopsie adéquate (telle qu'une biopsie du ganglion d'excision ou une biopsie de la tumeur) avec histologie de base et immunohistochimie comme expliqué précédemment.

Cependant, il y a encore quelques éléments à déterminer avant de poser définitivement le diagnostic d'un LDGCB et de traiter au mieux le patient.

La classification détermine le site et l'étendue d'un lymphome agressif. La classification et un bilan général sont obligatoires pour tous les patients et doivent comprendre les éléments suivants :

- l'examen physique doit mettre en évidence l'hypertrophie des ganglions lymphatiques, l'hépatomégalie, la splénomégalie et la présence de masses palpables.
- les analyses sanguines doivent comprendre la numération sanguine, la vitesse de sédimentation des érythrocytes et le profil biochimique, y compris la fonction rénale, la fonction hépatique et le calcium. La LDH doit être mesurée : des niveaux élevés sont un marqueur pronostique

défavorable lors de la découverte d'un lymphome. Pour certains sous-types de lymphomes (en particulier les LNH de bas grade), il est important de mesurer les taux d'immunoglobulines et de  $\beta 2$ -microglobuline.

- l'imagerie médicale dont la tomodensitométrie du thorax, de l'abdomen et du bassin représente la technique d'imagerie standard pour le LDGCB depuis de nombreuses années. La tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG) combinée à la tomodensitométrie (TDM) est un examen de classification précieux pour les patients atteints de nombreux sous-types de lymphome et est recommandée dans la classification de Lugano (26). De nombreux centres ont adopté la TEP/TDM dans le cadre de leur stadification standard et pour mesurer la réponse au traitement.

Les examens TEP/TDM intermédiaires (effectués après deux cycles de chimiothérapie) peuvent permettre de modifier le traitement dans les cas où il est prouvé que les modifications du traitement en fonction de la réponse au traitement du patient. Cependant, tous les systèmes de santé ne disposent pas d'un accès de routine aux scanners TEP.

Tous les centres procèdent systématiquement au dépistage du VIH. Le dépistage des hépatites B et C est désormais obligatoire. Il est particulièrement important pour les patients susceptibles de recevoir du rituximab, pour lesquels il existe un risque de réactivation virale.

Ainsi, à partir des résultats de l'imagerie et d'éventuels examens complémentaires, le lymphome est classifié par le stade Ann-Arbor expliqué précédemment. (27)

## **2.3. Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)**

### **2.3.1. Spécificités**

Les lymphomes agressifs à cellules B (également connus sous le nom de lymphomes à cellules B de haut grade) comprennent le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), le lymphome primaire médiastinal à grandes

cellules B et le lymphome de Burkitt. Le lymphome lymphoblastique ou la leucémie lymphoblastique aiguë peuvent également provenir de cellules B immatures, mais ils sont plus souvent dérivés de cellules T.

Il est parfois difficile pour les pathologistes de distinguer le LDGCB du lymphome de Burkitt et certains cas présentent des caractéristiques des deux maladies. Cela a conduit à la création d'un autre sous-type, décrit dans la classification 2016 de l'OMS comme un "lymphome à cellules B de haut grade". Comme cette forme de lymphome présente souvent plusieurs translocations, dont une impliquant MYC, on l'appelle désormais, peut-être sans imagination, "lymphome à cellules B de haut grade avec MYC et réarrangements BCL2 et/ou BCL6" ; il est généralement associé à un mauvais pronostic. La rechute de tout lymphome non hodgkinien (LNH) de haut grade après un traitement de première intention est associée à un mauvais pronostic.

Le lymphome agressif le plus courant est le LDGCB, qui représente environ 30 % de tous les cas de LNH. En règle générale, les cellules sont de grande taille et expriment des marqueurs de cellules B. Pour le traitement, il est important de noter que la plupart des LDGCB expriment le CD20, qui est la cible du rituximab. La maladie peut se manifester à tout âge, mais elle est plus fréquente à un âge avancé. (28)

On observe le plus souvent des clusters de grandes cellules, qui présentent les marqueurs de cellules B CD19, CD79a et CD20. Les mutations activatrices constituent la base d'une thérapie ciblée ; par exemple, dans les lymphomes dérivés du centre germinal, EZH2 serait un candidat intéressant pour une thérapie. (29)

Il y a quelques considérations importantes à prendre en compte au niveau des manifestations cliniques :

- Environ 50 % des cas concernent des sites extranodaux.
- Environ 30 % des patients ont des lymphomes à cellules B indolents sous-jacents.

- Les LDGCB sont agressifs, mais environ 60 % d'entre eux peuvent être guéris par une immunochimiothérapie en première ligne.
- 5 % des patients font une rechute dans le système nerveux central (SNC).

La prise en charge des LDGCB, comme pour tous les lymphomes, commence par la classification. Bien que l'issue dépende en partie de l'étendue de la maladie au moment de la présentation, le traitement consiste généralement en une immunochimiothérapie, telle que R-CHOP 21 (rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone pendant 21 jours), quel que soit le stade clinique. Ce schéma peut être adapté en fonction du score pronostic "IPI" et de l'état général. Si le patient possède un score IPI de 0, il recevra 3 cures de R-CHOP 21. Cependant, s'il possède un score IPI égal ou supérieur à 1, il recevra 6 cures de R-CHOP 21.

Les patients atteints de sous-types agressifs de LDGCB, tels que les lymphomes dits "double-hit" (qui présentent des translocations impliquant à la fois MYC et BCL2 ou BCL6), ont tendance à mal supporter le traitement standard. Les régimes administrés en perfusion continue, tels que l'EPOCH-R à dose ajustée (qui contient tous les agents utilisés dans le R-CHOP, avec l'ajout de l'étoposide), ont montré un avantage en taux de réponse globale et en survie sans progression mais pas en survie globale au prix d'une toxicité majorée.(30) Il s'agit d'un traitement préféré aux USA mais non-utilisé en routine en Europe.

### **2.3.2. Recommandations internationales**

Au niveau international, les sociétés savantes de l'ESMO et NCCN sont les plus reconnues dans leur expertise de la prise en charge du LDGCB. Les plus grands experts internationaux font partie de ces deux entités et se réunissent pour rédiger des recommandations de pratique clinique. Nous

pouvons retrouver notamment la mise à jour des recommandations cliniques européennes de l'ESMO (2015). Elle fournit des informations sur la prise en charge actuelle du lymphome diffus à grandes cellules B, y compris des recommandations pour le dépistage et le diagnostic, la classification et l'évaluation du risque et les stratégies thérapeutiques adaptées au stade, mais aussi des recommandations spécifiques pour les jeunes et les personnes âgées, les sous-groupes à faible risque et à risque élevé. (31) Il n'y a pas eu de publications de recommandations plus récentes provenant de l'ESMO. Il est donc important d'avoir à l'esprit que ces recommandations ne prennent pas en compte les dernières innovations thérapeutiques autorisées et sont donc obsolètes ; surtout depuis l'arrivée récente de nouveaux produits innovants comme les CAR-T cell qui ont démontré des résultats prometteurs dans les essais cliniques.

Une publication est sortie en janvier 2023 où l'ESMO résume comment traiter les patients atteints de LDGCB en première intention, en fonction de leur profil de risque et d'autres défis courants dans la pratique clinique. (32)

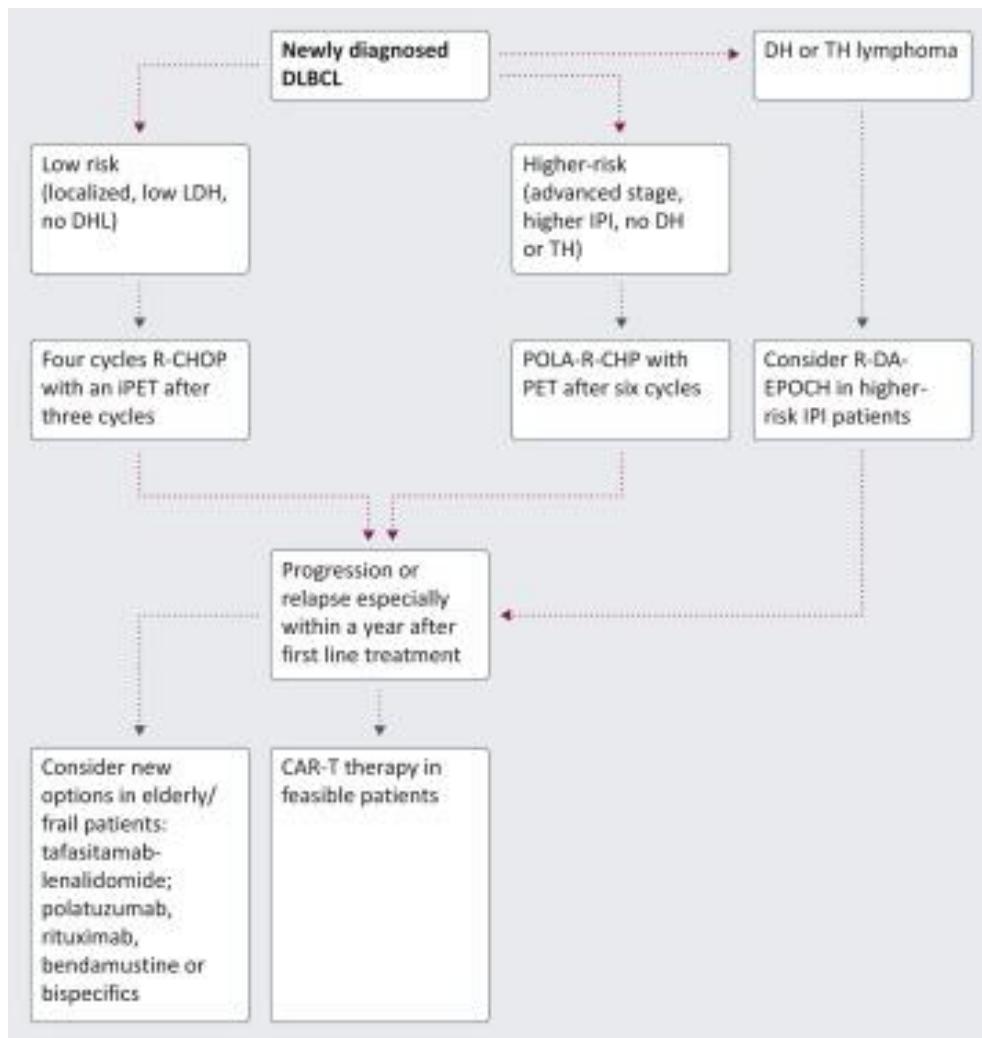
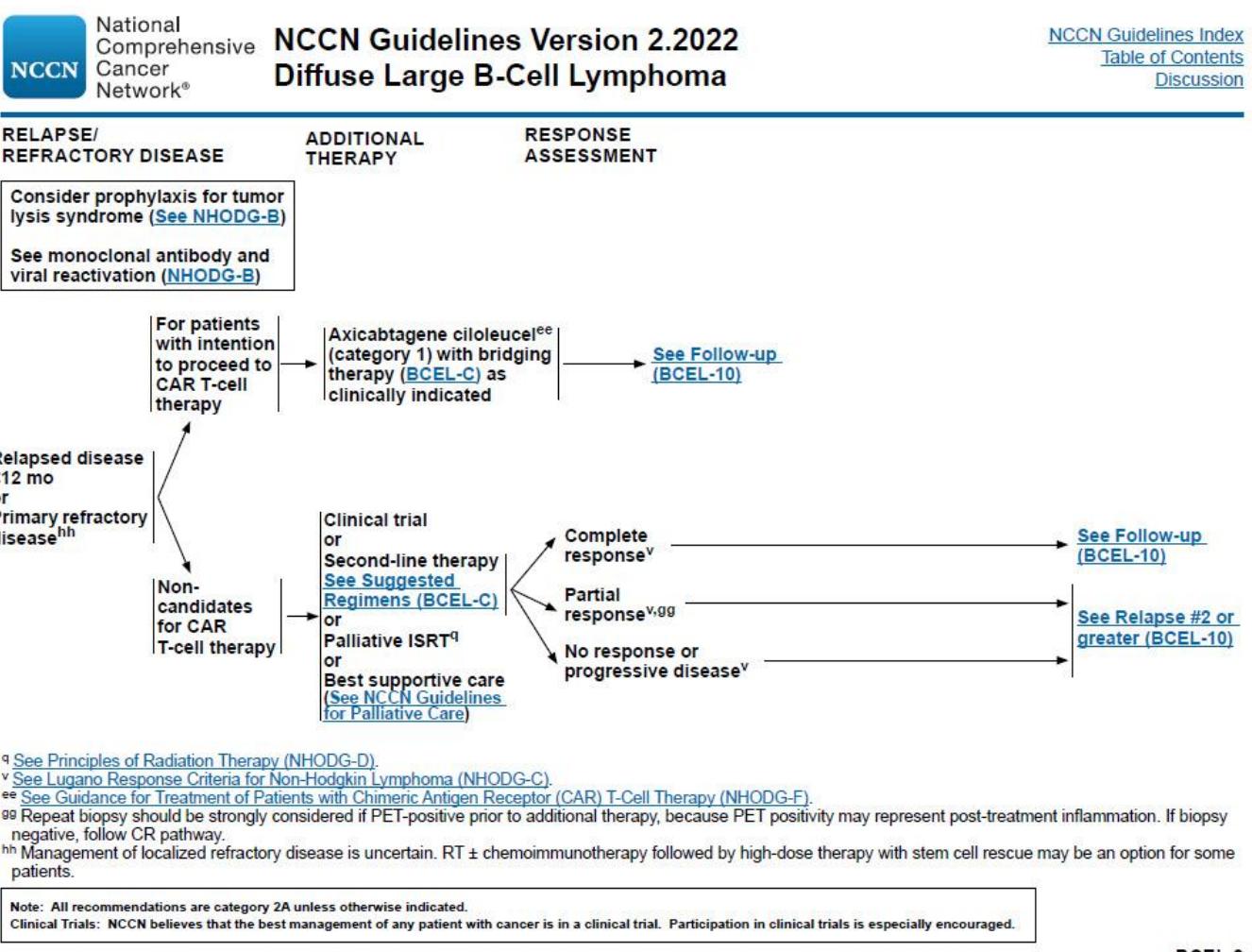


Figure 8 : Arbre décisionnel options thérapeutiques ESMO 2023

La société savante NCCN se place comme la référence en termes de recommandations dans le LDGCB aux USA. En effet, elle prodigue des recommandations en première ligne de traitement mais également en rechute ou réfractaire (R/R), c'est-à-dire après la première ligne de traitement. Lorsque des signes de rechute sont observés (par exemple, hypertrophie des ganglions lymphatiques ou des organes, dysfonctionnement des organes, pyrexie d'origine inconnue, sueurs nocturnes, perte de poids, élévation du taux de lactate hydrogénase sérique, anomalies de la numération sanguine), une biopsie doit être pratiquée en vue d'une confirmation histologique.

Lors de l'administration d'un traitement potentiellement curatif, une TEP/TDM doit être réalisée pour déterminer l'état avant traitement de la rechute, pour établir le stade de la maladie récidivante ou réfractaire et pour surveiller la réponse au traitement.

La découverte d'une maladie stable ou d'une maladie progressive en réponse à au moins deux cycles d'immunochimiothérapie devrait, si la guérison est toujours l'objectif, entraîner une reconfiguration du schéma thérapeutique.



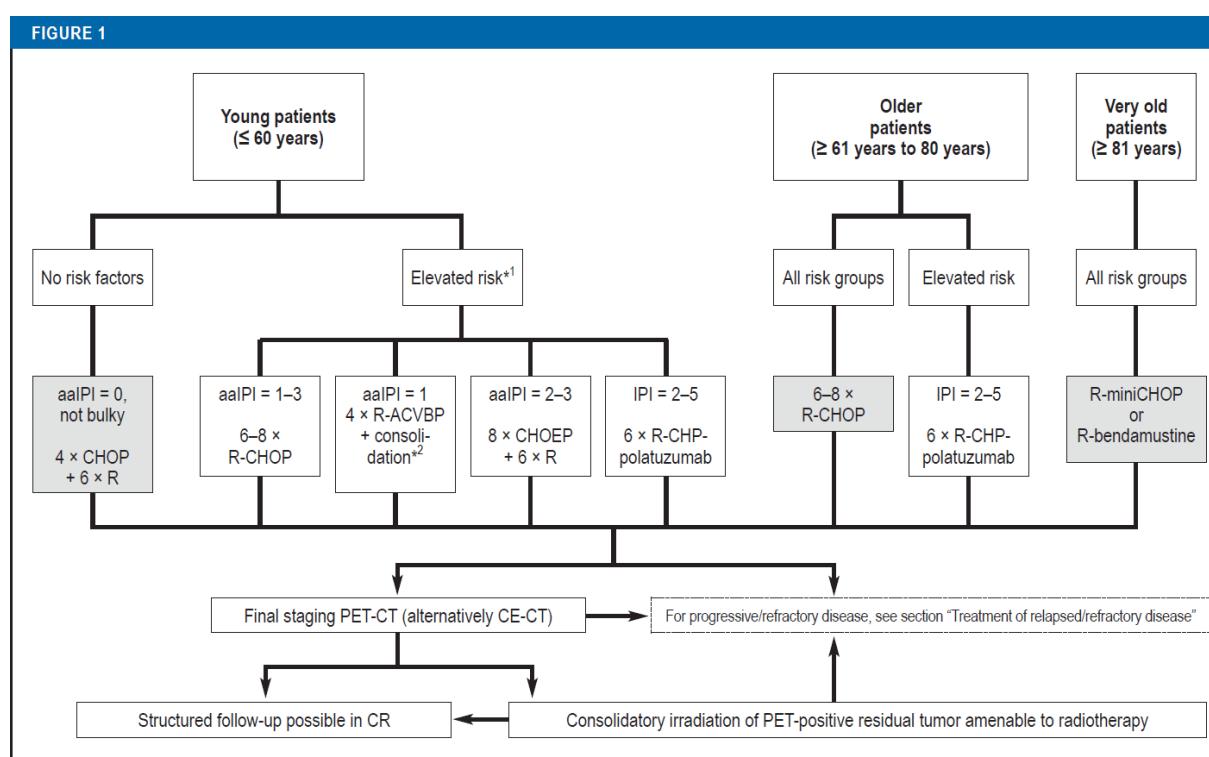
BCEL-9

Figure 9 : Recommandations NCCN 2022 chez le patient LDGCB R/R

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est généralement traité par chimio-immunothérapie en intention curative lors du diagnostic initial.

De nouveaux agents ont amélioré le pronostic des patients à haut risque en première ligne et en rechute, et des outils pronostiques plus précis permettent un traitement moins intensif pour les patients à faible risque, tout en maintenant leur bon pronostic.

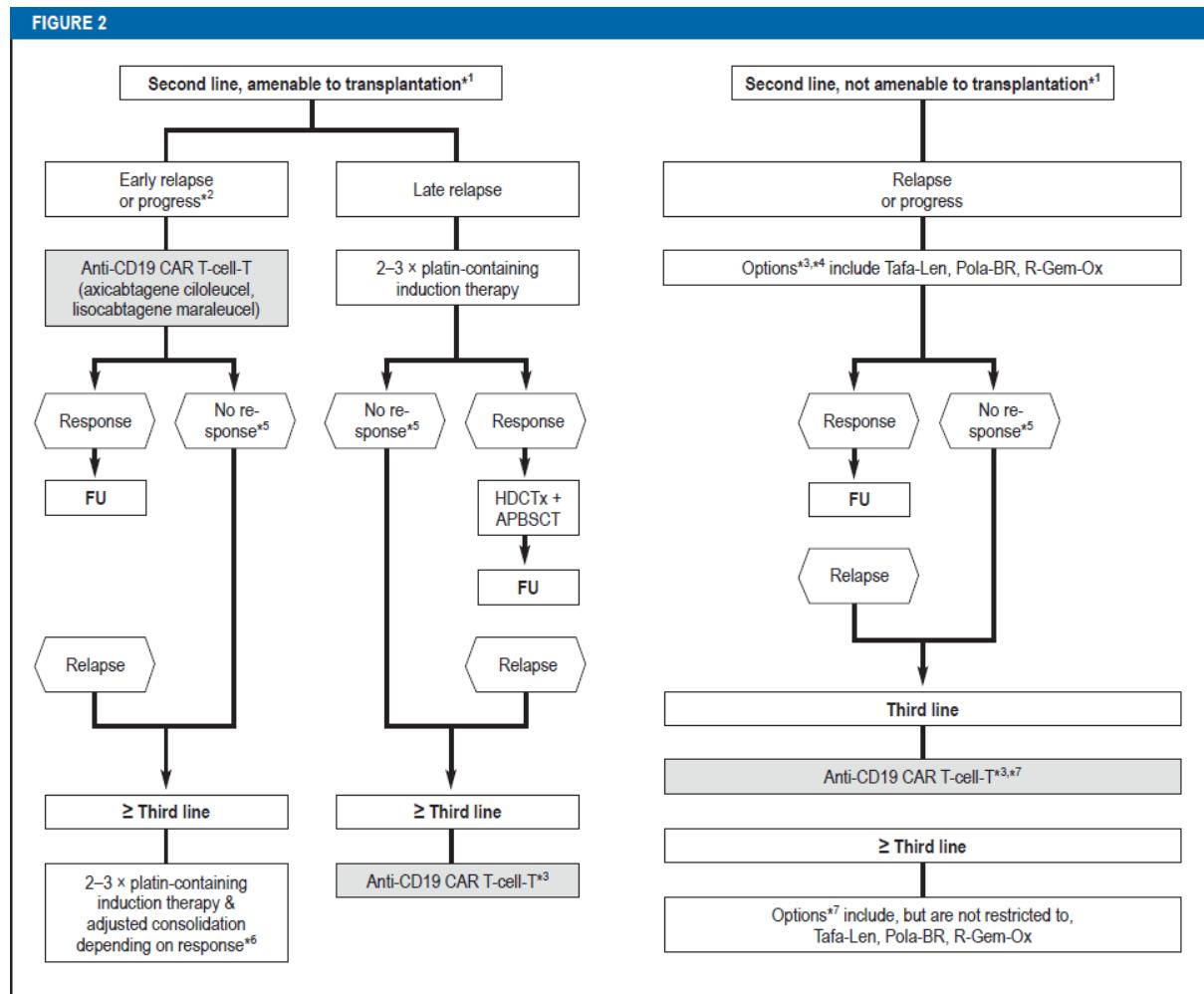
Comme nous pouvons le constatez dans la figure ci-après, tous les patients ayant reçu un nouveau diagnostic de LDGCB et pouvant être traités sans restriction reçoivent une chimiothérapie à base de R-CHOP dans un but curatif. La stratégie thérapeutique précise dépend surtout de l'âge du patient et de ses comorbidités. (33)



*Figure 10 : Consensus scientifique autour des recommandations de traitement chez un patient LDGCB en première ligne en fonction de l'âge*

Après l'échec d'un traitement de première intention, le choix se porte sur une stratégie de traitement à visée essentiellement curative ou à visée

essentiellement palliative. Il peut arriver que le traitement curatif échoue rapidement ou que le traitement palliatif conduise dans certains cas à des rémissions très longues, en particulier dans le cadre d'un traitement de troisième ligne ou d'un traitement ultérieur.



#### Treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

\*<sup>1</sup> There are no validated methods for determining eligibility for HDCT (high-dose chemotherapy). The mortality associated with HDCT can be established by means of the HCT-CI (hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index) (27).

\*<sup>2</sup> Defined as regression or progression of disease within 12 months after conclusion of the first-line treatment

\*<sup>3</sup> There exists no direct comparison of the various treatment options. The potential benefits and risks must be weighed up in each individual case when considering the indication. The use of various CAR T-cell treatments depends on their approval status.

\*<sup>4</sup> Patients with a PET-positive residual tumor following systemic second-line treatment receive consolidatory irradiation.

\*<sup>5</sup> Response is defined as complete or partial metabolic remission, corresponding to the Lugano criteria.

\*<sup>6</sup> In chemotherapy-sensitive disease there is the option of consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation.

\*<sup>7</sup> In the third and later lines individual consideration of the benefits and risks is necessary; this influences the order of the treatment recommendations.

APBSCT, Autologous peripheral blood stem cell transplantation; anti-CD19 CAR T-cell-T, chimeric antigen receptor (CAR) T-cell treatment directed against CD19; FU, follow-up; HDCT, high-dose chemotherapy; Pola-BR, polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab; R-Gem-Ox, rituximab, gemcitabine, oxaliplatin; Tafa-Len, tafasitamab, lenalidomide

*Figure 11 : Consensus scientifique autour des recommandations de traitement chez un patient LDGCB R/R*

Nous constatons qu'en fonction du profil de LDGCB du patient, de son âge, de ses comorbidités entre autres, différentes options thérapeutiques peuvent être privilégiées durant la mise en place du traitement de première intention. En fonction de la réponse du patient, il est possible d'adapter son schéma thérapeutique et si une rechute arrive, d'autres alternatives existent et complètent l'arsenal de traitement disponible. La prise en charge est donc différente en fonction du parcours de soin du patient et des différentes lignes de traitement dans le LDGCB.

### **2.3.3. Prise en charge thérapeutique**

La prise en charge de tous les patients atteints de lymphome suit le même chemin :

- biopsie
- classification en fonction de la gravité
- traitement initial
- réévaluation pour déterminer la réponse à la chimiothérapie
- fin du traitement.

Ce principe est tout aussi vrai à la rechute qu'à la première apparition de la maladie.

Une fois le diagnostic établi et les examens de classification terminés, le patient et sa famille doivent être pleinement informés de la nature de la maladie et du plan de traitement probable.

Les lymphomes agressifs, tels que le LDGCB, doivent toujours être traités par chimiothérapie. La radiothérapie locale seule n'a pas sa place, car le lymphome est rapidement progressif et souvent largement disséminé au moment de la présentation initiale, bien que dans les premiers stades de la maladie, elle puisse être utilisée après un nombre abrégé de cures d'immunochimiothérapie. La radiothérapie est également utile pour réduire les taux de rechute aux endroits où la maladie est étendue.

Les options de traitement proposés par l'hémato-oncologue et l'équipe soignante peuvent donc inclure :

- la chimiothérapie (en monothérapie ou en association)
- la radiothérapie
- immunothérapie utilisant des anticorps monoclonaux issus de la biotechnologie (par exemple le rituximab) ou une immunothérapie cellulaire
- thérapie à haute dose avec apport de cellules souches

Comme les lymphomes se propagent par la circulation sanguine et le drainage lymphatique à un stade précoce, la chimiothérapie, l'immunothérapie et, de plus en plus, les thérapies ciblées constituent le pilier du traitement.

### **a) 1<sup>ère</sup> Ligne de traitement : protocoles existants**

#### **— Chimiothérapies**

La chimiothérapie combinée améliore généralement le taux de réponse par rapport aux traitements à agent unique. De nombreux médicaments sont actifs contre le lymphome, mais la combinaison la plus connue est peut-être la CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone).

Le CHOP illustre les principes de la chimiothérapie combinée :

- elle se compose de médicaments qui agissent à différentes phases du cycle cellulaire (par exemple, la vincristine agit pendant la mitose et la doxorubicine pendant la phase S)
- ses composants ont des toxicités qui ne se chevauchent pas (la dose de vincristine est limitée par la neuropathie tandis que la doxorubicine est limitée par la toxicité cardiaque et la myélosuppression)
- il utilise des médicaments qui sont actifs en tant qu'agents uniques.

Le CHOP a été décrit pour la première fois comme un traitement efficace du LNH à la fin des années 1970. Ce traitement, administré en cycle de trois semaines, a permis de guérir environ 40 % des lymphomes agressifs. La

CHOP est la norme de soins jusqu'à l'introduction de l'anticorps monoclonal rituximab à la fin des années 1990.

### **— Immunochimiothérapies**

L'introduction de la thérapie par anticorps monoclonaux a constitué une avancée majeure dans le traitement du lymphome. La fonction normale des anticorps est de servir de molécules adaptatrices, recrutant des cellules et des molécules du système immunitaire pour combattre les cellules étrangères, telles que les bactéries.

Les anticorps sont depuis longtemps considérés comme potentiellement utiles dans le traitement du cancer, car ils peuvent reconnaître et se lier à des cellules spécifiques exprimant leur antigène cible. Si des molécules spécifiques du cancer pouvaient être identifiées, les anticorps pourraient alors être utilisés pour cibler le traitement sur les cellules cancéreuses ou recruter la puissance du système immunitaire pour attaquer ces cellules.

L'anticorps monoclonal le plus couramment utilisé est le rituximab, qui se lie à la molécule CD20. Elle est présente sur les lymphocytes B normaux, sur de nombreux types de lymphomes non hodgkiniens (LNH) à cellules B et sur les lymphomes hodgkiniens à prédominance de lymphocytes nodulaires.

Lorsque le rituximab se lie aux cellules cibles, il les sensibilise à la chimiothérapie et recrute des composants du système immunitaire.

Le rituximab s'est avéré efficace dans les LNH à cellules B de haut et de bas grade. Il présente également l'avantage d'avoir relativement peu d'effets secondaires, les plus problématiques étant la fièvre et les frissons lors de la perfusion initiale. Lorsque le rituximab a été introduit pour la première fois, on craignait que la déplétion des cellules B normales qui en résultait n'entraîne une augmentation du taux d'infections graves, mais ce phénomène n'a pas encore été observé dans le cadre d'essais cliniques de grande envergure.

L'association du rituximab et de la chimiothérapie CHOP, connue sous le nom de R-CHOP, permet de sauver une vie supplémentaire pour dix patients traités, par rapport à la chimiothérapie CHOP seule, et est devenue la norme de soins pour les LDGCB. (34)

Un peu plus tard, des temps de perfusion plus longs et des schémas de chimiothérapie séquentielle ont été mis au point pour tenter de tuer une plus grande proportion de cellules malignes. L'EPOCH à dose ajustée (DA-EPOCH) contient tous les agents utilisés dans le CHOP, avec l'ajout de l'étoposide. Les médicaments sont administrés en perfusion sur plusieurs heures plutôt qu'en bolus. Les doses d'étoposide, de doxorubicine et de cyclophosphamide sont modifiées en fonction du nadir du nombre de neutrophiles, avec le soutien du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF).

Ce régime est administré avec du rituximab pour les lymphomes à cellules B. Dans les essais comparatifs, le DA-EPOCH-R ne donne pas de meilleurs résultats que le R-CHOP standard dans le LDGCB, et le R-CHOP reste le traitement de référence pour cette pathologie.(35)

Le traitement standard du LDGCB consiste en six cures de R-CHOP administrées tous les 21 jours. Le GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) a démontré un avantage en termes de survie globale chez les personnes âgées en ajoutant le rituximab au CHOP.(36) Des essais ultérieurs ont étendu cette observation à des patients plus jeunes.

Le LDGCB est plus fréquent chez les patients âgés ; l'allongement de l'espérance de vie a donc entraîné une augmentation spectaculaire du nombre de patients âgés de plus de 80 ans présentant un LDGCB. Des essais cliniques ont montré qu'il est possible de traiter efficacement ce sous-groupe de patients en utilisant un schéma posologique réduit, tout en tenant compte des comorbidités. Le R-mini-CHOP (qui utilise les mêmes médicaments que le R-CHOP, mais en réduisant certaines doses) permettra à environ 60 % des patients sélectionnés de survivre pendant 3 ans ou plus.

Le retrait de l'anthracycline (doxorubicine) et son remplacement par la gemcitabine (ou d'autres agents non-anthracyclines) donnent des résultats largement comparables chez les patients de plus de 65 ans présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. (37)

Les LDGCB au stade précoce peuvent être classifiés avec un traitement R-CHOP abrégé (c'est-à-dire un total de quatre cycles) et une radiothérapie, ou six cycles de chimiothérapie R-CHOP administrés de la même manière que pour les LDGCB au stade avancé.

Enfin, le polatuzumab vedotin cible le CD79b et est actif dans les LNH à cellules B de haut grade. Il a démontré des résultats d'efficacité et de tolérance bénéfique en association avec la chimiothérapie dans le traitement de première intention du lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL).(38)

### **— Réponse à l'immunochimiothérapie et rechute**

La réponse à l'immunochimiothérapie détermine la prise en charge ultérieure. Pour toute stratégie curative, une réponse complète est nécessaire. Cependant, avec l'apparition de nouvelles techniques, les définitions de la réponse évoluent. Les critères de réponse les plus récents adoptés pour les lymphomes incluent l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle par TEP-FDG/TDM. Certaines études ont suggéré que la TEP après deux cycles de chimiothérapie (TEP intermédiaire ou TEPI) peut prédire le résultat probable du traitement - les patients dont la TEP est positive après un ou deux cycles de chimiothérapie semblent avoir un pronostic plus défavorable que ceux dont la TEP est négative. Pour tenter d'améliorer les résultats, les patients dont la TEP/TDM est positive après deux cycles de traitement peuvent être soumis à un régime de chimiothérapie plus intensif. Cette approche est désormais une pratique courante dans la plupart des centres.

Les principes de prise en charge décrits précédemment doivent également être appliqués en cas de rechute. Une biopsie est généralement

recommandée pour s'assurer que le lymphome n'a pas changé. Les lymphomes indolents peuvent se transformer en lymphomes agressifs, et les lymphomes agressifs peuvent rechuter.

Pour les lymphomes agressifs, l'objectif reste curatif. Dans ce cas, les patients se verront généralement proposer une chimiothérapie différente. Les patients se verront généralement proposer une immunochimiothérapie à base de platine suivie d'une thérapie à haute dose et d'un traitement de rattrapage par cellules souches. Il n'est pas surprenant que le traitement des rechutes soit généralement associé à un taux de réponse plus faible.

### **b) 2<sup>ème</sup> Ligne de traitement : autres stratégies thérapeutiques**

#### **— Chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches**

Pour réduire la durée de l'insuffisance de production de la moelle osseuse lors de l'administration de fortes doses de chimiothérapie (avec ou sans radiothérapie), les cellules souches peuvent être perfusées dans la circulation sanguine 1 ou 2 jours après la fin du traitement. Les cellules souches précédemment obtenues de la moelle osseuse (appelées cellules souches hématopoïétiques) puis retournent à la moelle osseuse, se développent, se divisent et produisent tous les constituants cellulaires du sang. Une telle procédure peut réduire la durée de la diminution de production de la moelle osseuse de plusieurs mois à 7-10 jours.

Les cellules souches peuvent être obtenues à partir du corps du patient (greffe autologue ou autogreffe) ou d'un donneur (greffe allogénique ou allogreffe). Cependant, certains patients peuvent être inéligibles à recevoir une autogreffe ce qui oblige le médecin à privilégier d'autres stratégies thérapeutiques, notamment après une rechute.

#### **— Récolte des cellules souches hématopoïétiques**

Les cellules souches peuvent être collectées de deux manières. La plus courante est la leucaphérèse : une intervention médicale dans laquelle les globules blancs (leucocytes) qui participent à la réponse immunitaire de l'organisme sont extraits d'un échantillon de sang. C'est une forme

particulière d'aphérèse. Elle peut être utilisée pour extraire les globules blancs dans leur totalité ou seulement certains types (comme les lymphocytes T que l'organisme utilise pour activer la réponse immunitaire) ce qui va naturellement diminuer leur taux.

Cette technique est notamment utilisée pour prélever des lymphocytes T au patient dans le cadre d'une future injection de CAR-T cells.

L'autre moyen d'obtenir des cellules souches consiste à prélever de la moelle osseuse directement à l'arrière du bassin. Cette procédure présente l'avantage de ne pas nécessiter d'injections de facteurs de croissance.

### **— Combinaisons thérapeutiques**

Si le protocole d'immunochimiothérapie R-CHOP ne fonctionne pas en première ligne ou si le patient rechute, d'autres alternatives thérapeutiques peuvent être envisagées dont d'autres protocoles d'immunoCT :

- R-DHAP(rituximab, cisplatine, cytosine-arabinosine, dexaméthasone)
- R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide)
- R-GEMOX (rituximab, gemcitabine, oxaliplatin)
- Polatuzumab-BR (bendamustine-Rituximab)
- Tafasitamab-Lénalidomide

Ces protocoles sont proposés notamment pour les patients inéligibles à l'autogreffe (Figure 11).

### **c) Soins de support**

Les soins de support sont une composante essentielle de la prise en charge du lymphome. Ils peuvent être définis comme un traitement visant à atténuer les symptômes et les complications causés par le cancer sous-jacent ou sa prise en charge.

Ces soins de support sont multidisciplinaires et peuvent impliquer, entre autres, des oncologues, des hématologues, des infirmières spécialisées, des médecins de soins palliatifs, des médecins de premier recours, des

physiothérapeutes, des diététiciens et des psychologues. Une communication efficace entre toutes les personnes impliquées dans les soins aux patients est essentielle.

### — **Douleur**

La douleur est l'une des complications les plus redoutées de tout cancer. Il faut garder à l'esprit que la douleur ne peut souvent pas être entièrement attribuée à une seule cause physique. Il s'agit d'une expérience physiologique et émotionnelle complexe, et non d'une simple sensation. Il est important d'adopter une approche holistique de la gestion de la douleur, en accordant une attention particulière à la relation médecin-patient ou soignant-patient ou aidant-patient. Elle est d'autant plus vraie dans le cadre d'un parcours de soin du patient lourd et complexe lorsqu'il est atteint d'un lymphome avec des protocoles thérapeutiques qui peuvent s'accumuler et des potentielles futures rechutes de la maladie.

### — **Diminution de la production de la moelle osseuse**

La chimiothérapie tue plutôt les cellules qui sont en cycle actif, nuisant ainsi à l'hématopoïèse. L'effet peut se manifester par une anémie, des infections ou des saignements.

L'anémie est une réduction de la capacité du sang à transporter l'oxygène, due à une diminution de l'hémoglobine. La cause la plus fréquente d'anémie chez les patients atteints de lymphome est la suppression de la moelle osseuse causée par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Il existe deux options de traitement :

- des transfusions sanguines régulières
- le traitement à l'érythropoïétine.

La réduction d'activité productrice de cellules de la moelle osseuse entraîne une diminution du nombre de globules blancs et donc une immunosuppression. Les neutrophiles jouent un rôle particulier dans la défense contre les bactéries et les champignons. Un patient atteint d'un

lymphome et présentant un faible taux de neutrophiles (neutropénie) est particulièrement susceptible de souffrir d'une septicémie neutropénique, une urgence médicale.

Les saignements dus à la thrombocytopénie peuvent se manifester par des saignements de nez, des saignements de gencives ou des saignements gastro-intestinaux. Une éruption cutanée est également fréquente.

Les saignements graves sont souvent évités en surveillant la numération plaquettaire et en procédant à une transfusion de plaquettes lorsque la numération tombe en dessous d'une valeur seuil.

#### **d) Suivi**

Les patients en rémission complète peuvent être suivis dans une clinique ambulatoire. La plupart des centres voient leurs patients tous les deux mois pendant les deux premières années, lorsque le risque de rechute est le plus élevé. Les patients peuvent probablement être vus moins souvent après 2 ans, à condition qu'ils n'aient plus de maladie. De nombreux centres laissent maintenant sans suivi les patients après 3 ou 5 ans.

#### **e) Rechute**

Le pronostic pour les patients qui rechutent après le traitement est généralement mauvais, avec seulement 20 à 30 % des patients sauvés par des protocoles de rattrapage. La plupart des patients destinés à rechuter le feront au cours des deux premières années suivant le traitement initial. Les protocoles de rattrapage varient mais sont généralement basés sur des schémas contenant du platine. Le facteur clé est la réponse, car les patients qui obtiennent une réponse satisfaisante peuvent alors bénéficier d'un traitement à haute dose et d'une greffe de cellules souches autologues (39). Les schémas suivants contenant du platine sont utilisés pour le rattrapage et la rechute.

- R-DHAP (rituximab plus dexaméthasone, cytarabine et cisplatine) et R-ESHAP (rituximab plus étoposide, méthylprednisolone, cytarabine et

cisplatine) sont des schémas similaires administrés en perfusion pendant 5 jours. Le R-ESHAP est un excellent mobilisateur de cellules souches, mais son taux de survie à long terme (plus de 5 ans) n'est que de 20 % lorsqu'il est utilisé comme seul agent thérapeutique (c'est-à-dire sans traitement ultérieur à haute dose).

- R-ICE (rituximab plus ifosfamide, carboplatine et étoposide) est administré en perfusion pendant 3-4 jours ; comme R-ESHAP, c'est un bon mobilisateur de cellules souches.
- R-GDP (rituximab plus cisplatine, gemcitabine et dexaméthasone) est un schéma qui peut être administré en ambulatoire.

Comme nous l'avons suggéré plus haut, les patients qui ont rechuté s'en sortent mieux s'ils peuvent recevoir une thérapie à haute dose, à condition qu'ils aient obtenu une réponse satisfaisante à la chimiothérapie de rattrapage initiale. Les patients qui ne répondent pas au traitement de rattrapage initial sont atteints d'une maladie chimio-réfractaire et il est préférable qu'ils participent à des essais cliniques sur de nouveaux agents ou qu'ils reçoivent des soins palliatifs. Occasionnellement, la radiothérapie apporte un excellent soulagement symptomatique en cas de maladie localisée.

#### **2.3.4. Atteinte du SNC**

L'atteinte du SNC est une complication rare mais dévastatrice du LDGCB. Les patients ayant un IPI élevé sont particulièrement exposés au risque de rechute dans le SNC. En outre, l'atteinte de certains sites anatomiques (glande surrénale, rein, testicule ou sein) augmente le risque.

Ce domaine de la prise en charge des lymphomes est controversé, mais la plupart des centres administrent une certaine forme de prophylaxie aux patients considérés comme présentant un risque élevé d'atteinte du SNC.

Le SNC est un site sanctuaire, seuls certains médicaments de chimiothérapie étant capables de traverser la barrière hémato-

encéphalique. (41) Les résultats de la chimiothérapie CHOP y sont médiocres. Des résultats prometteurs ont été obtenus avec le protocole MATRix, une combinaison de méthotrexate, de cytosine arabinoside et de thiotapec à haute dose avec du rituximab, qui traversent tous la barrière hémato-encéphalique. Une bonne réponse à ce traitement peut être consolidée soit par une thérapie à haute dose et un sauvetage par cellules souches, soit par une radiothérapie du cerveau entier.

### **2.3.5. CAR-T cells**

Ces dernières années, une thérapie cellulaire innovante a été mise au point : les cellules T chimériques modifiées par des récepteurs d'antigène (CAR T cells). Pour les fabriquer, les cellules T sont d'abord prélevées sur le patient par aphérèse, ce qui implique de prélever du sang total, d'en séparer un constituant, puis de retransfuser le sang restant. Les cellules T sont ensuite modifiées génétiquement pour fabriquer un récepteur à la surface de la cellule qui reconnaît le lymphome (actuellement, la cible est généralement CD19, une protéine que l'on trouve sur la plupart des lymphomes à cellules B). Les cellules modifiées sont ensuite cultivées et réinjectées au patient.

Des taux de réponse élevés ont été observés dans les cas de LDGCB récidivants et réfractaires, et ces réponses semblent durables chez 30 à 40 % des patients.(42) Certains effets secondaires graves peuvent survenir, tels que le syndrome de libération de cytokines (résultant de la libération de substances chimiques par les cellules CAR T lorsqu'elles répondent au lymphome) et des ICANS (type spécifiques de neurotoxicité) mal comprises dans laquelle les patients peuvent souffrir de symptômes tels que des crises d'épilepsie et le coma, bien que ces effets soient généralement réversibles. Néanmoins, grâce aux résultats d'essais cliniques récents, les CAR-T cells sont devenus le standard de traitement en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement dans le LDGCB. Nous allons développer dans la seconde partie comment y sont-ils parvenus.

## 2.3.6. Bilan

Nous pouvons donc retrouver tous les traitements potentiellement existants pour cette pathologie dans le schéma ci-après : (43)

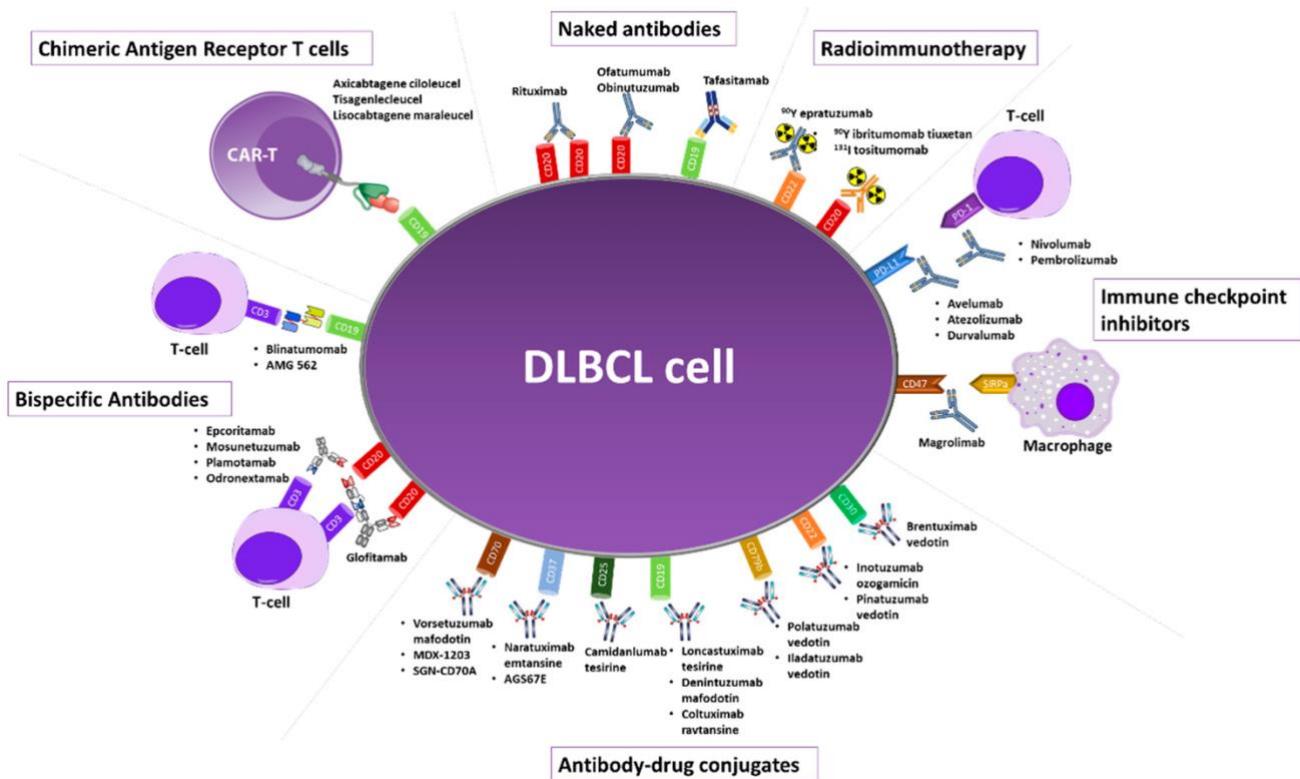


Figure 12 : Classes thérapeutiques disponibles dans le LDGCB

De plus, nous pouvons regrouper tous les traitements dans un arbre décisionnel pour les patients atteint de LDGCB. A noter que cet algorithme de traitement a été établi avant l'arrivée de la thérapie cellulaire par Car-T en deuxième ligne : (44)

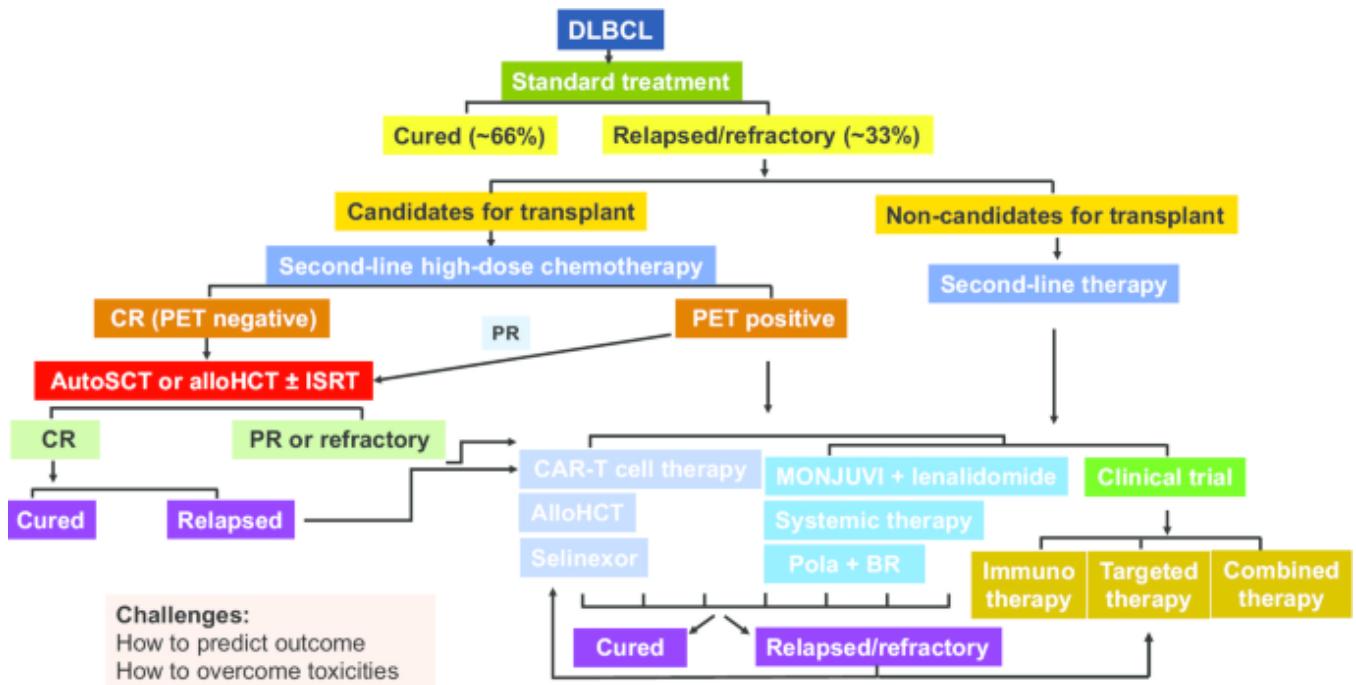


Figure 13 : Arbre de décision résumé pour un patient atteint de LDGCB

La thérapie par CAR-T cell se retrouve donc dans cet arsenal thérapeutique contre le LDGCB mais seulement depuis quelques années. Cette innovation thérapeutique majeure va permettre d'offrir de nouvelles solutions aux patients, notamment en rechute ou réfractaire à la chimiothérapie.

### **3. Les thérapies par CAR-T cell : Arrivée et révolution dans le LDGCB**

#### **3.1. Que veut dire « thérapie par CAR-T cell » ?**

##### **3.1.1. Rappel sur le fonctionnement cellulaire du SI**

Dans des circonstances normales, le système immunitaire adaptatif, composé de cellules B et de cellules T, reconnaît et élimine spécifiquement les infections et forme une mémoire immunologique pour protéger l'organisme contre les infections répétées. Bien que les cellules B et les cellules T présentent de nombreuses similitudes, elles reconnaissent leurs cibles (antigènes) de différentes manières. Le récepteur des cellules B (BCR), qui devient un anticorps lorsqu'il est sécrété, reconnaît et se lie à de grosses molécules, interagissant directement avec les agents pathogènes et leurs produits toxiques. Le récepteur des cellules T (TCR), quant à lui, ne reconnaît que les antigènes peptidiques étrangers présents à la surface des cellules de l'organisme. De minuscules fragments de protéines - les peptides - sont traités à l'intérieur de la cellule hôte et présentés à la surface de la cellule dans une molécule en forme de coupe appelée complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Grâce à ce processus, la cellule hôte peut alerter le système immunitaire, par exemple de la présence d'un virus, qui attire alors un lymphocyte T pour tuer la cellule infectée. (45)

Grâce au réarrangement et à la mutation des gènes, les cellules T produisent collectivement des millions de récepteurs uniques qui reconnaissent une vaste gamme d'antigènes. Chaque cellule T produit de nombreuses copies d'un récepteur unique mais génétiquement unique. Au cours du développement des cellules T dans le thymus, un mécanisme de contrôle garantit que les cellules T ne reconnaissent pas les peptides dérivés des protéines de l'organisme (autoprotéines). Comme le développement d'une réponse anticorps nécessite des cellules T, ce système empêche également la production d'anticorps fortement autoréactifs.

Toutefois, pour que la réponse immunitaire contre le cancer soit efficace, les propres cellules de l'organisme doivent être ciblées et détruites. Dans la

réponse immunitaire anti-infectieuse (46), les cellules T reconnaissent relativement rapidement les peptides dérivés des agents pathogènes, car ils sont très différents des peptides dérivés des protéines du soi. Cependant, comme les cellules cancéreuses sont très semblables aux cellules saines, la reconnaissance et l'élimination sont beaucoup plus difficiles. Le développement de thérapies anticancéreuses à base de cellules T a donc été un immense défi, et ces difficultés ont entravé le processus d'identification de cibles spécifiques au cancer et exprimées sur toutes les cellules d'une tumeur.

Néanmoins, des thérapies à base d'anticorps ont été développées avec succès contre divers cancers (47). Ces anticorps ciblent les protéines intactes exprimées sur les cellules cancéreuses, qui sont communes à tous les types de cancer. Cependant, ils ne sont souvent pas spécifiques aux cellules cancéreuses et ne les tuent généralement pas directement. Par conséquent, ils nuisent aux cellules saines et, en raison de la destruction indirecte, leur puissance est bien inférieure à celle d'un lymphocyte T. En tant que tels, les traitements à base d'anticorps constituent rarement un remède en soi et leur utilisation est compliquée par les réactions allergiques et la nécessité de doses répétées.

### **3.1.2. Développement des premiers CAR-T cell**

Les progrès rapides réalisés à la fin des années 2000 ont rapidement conduit à des essais cliniques de cellules CAR-T ciblant le CD19 (48). Le CD19 est une protéine présente à la surface des lymphocytes B immatures jusqu'à ce qu'ils deviennent des plasmocytes matures. Le BCR (récepteur cellule B) joue un rôle essentiel dans le développement du lymphocyte B. Dans des circonstances appropriées, lorsque le BCR reconnaît un antigène, le lymphocyte B se développe et se divise pour devenir un plasmocyte, à partir duquel il commence à sécréter son BCR sous la forme d'un anticorps soluble. Les cancers des cellules B peuvent survenir à n'importe quel moment du développement des cellules B : par exemple, les leucémies peuvent survenir à partir de cellules à un stade précoce et les lymphomes

à partir de cellules à un stade plus avancé. En général, les cancers se développent plus rapidement s'ils proviennent de cellules immatures.

La plupart des cellules B cancéreuses expriment le CD19 à leur surface ; en fait, il est probablement crucial pour leur survie. Chez les individus sains, à l'instar de la protéine CD3ζ dans les cellules T, le CD19 transmet le message à la cellule B que le BCR a reconnu un antigène. Dans le cas du cancer, ce processus de signalisation est déréglé, c'est-à-dire que la transmission du message se fait sans liaison avec l'antigène. Il en résulte une activation inappropriée et des signaux de survie et de croissance pour la cellule. Le CD19 est donc une excellente cible pour les cellules CAR-T, car les cellules cancéreuses semblent avoir du mal à survivre sans lui. En outre, il n'est présent que sur les cellules B immatures et non sur les cellules matures productrices d'anticorps, les cellules souches hématopoïétiques ou d'autres tissus.

Comme le CD19 n'est pas spécifique au cancer, les cellules CAR-T ciblant le CD19 éliminent toutes les cellules B saines ainsi que les cellules cancéreuses. Cependant, contrairement aux cellules T, les cellules B ne sont pas aussi résistantes que les cellules cancéreuses. Les cellules B ne sont pas aussi cruciales pour la santé, en particulier parce que les plasmocytes ne sont pas affectés. Dans certaines situations, des anticorps provenant de donneurs sains, c'est-à-dire des immunoglobulines intraveineuses, sont perfusés.

Les cellules CAR-T ont été développées pour combiner le pouvoir de destruction d'une cellule T avec la reconnaissance de l'antigène d'un anticorps. Ce sont des médicaments vivants qui peuvent se répliquer rapidement et persister *in vivo*, exerçant une activité anticancéreuse pendant des mois, voire des années, après une seule perfusion. Bien que leur développement en soit encore à ses débuts, les essais cliniques sur les cellules CAR T ont déjà donné des résultats impressionnantes chez des patients atteints de lymphomes agressifs.

### 3.1.3. Structure spécifique des CAR-T cells

Le CAR des cellules CAR-T est un hybride de la région de reconnaissance de l'antigène d'un anticorps combinée à la machinerie sous-jacente d'une cellule T. Pour comprendre le CAR, il faut d'abord comprendre la structure des anticorps et des TCR.

#### a) Les anticorps

Les anticorps sont des protéines de 10 à 15 nm de long. Ils ont quatre parties principales : deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques qui sont codées par des gènes situés sur des chromosomes différents. Chacune de ces parties est constituée d'éléments plus petits appelés domaines.

La partie de l'anticorps qui reconnaît un antigène est constituée de deux domaines, le domaine variable de la chaîne légère et le domaine variable de la chaîne lourde. Ensemble, ces deux domaines forment une forme 3D unique qui permet à l'anticorps de se lier sélectivement à un antigène s'il a une forme complémentaire. Ensemble, ils sont connus sous le nom de région Fv (fragment variable).

Sous les domaines variables se trouvent d'autres éléments de construction appelés domaines constants : un dans la chaîne légère et un dans la chaîne lourde. Ces domaines constants, ainsi que la région Fv, constituent la région Fab (fragment antigen-binding).

Une charnière relie la région Fab à une autre région Fab identique, puis aux autres domaines de la chaîne lourde, connus sous le nom de région Fc (fragment cristallisable). Une fois que l'anticorps est lié à sa cible, la région Fc est reconnue par les cellules de l'immunité innée, qui éliminent alors ce à quoi l'anticorps est lié, qu'il s'agisse d'un virus, d'une bactérie ou d'autre chose.

#### b) Le récepteur de cellule T

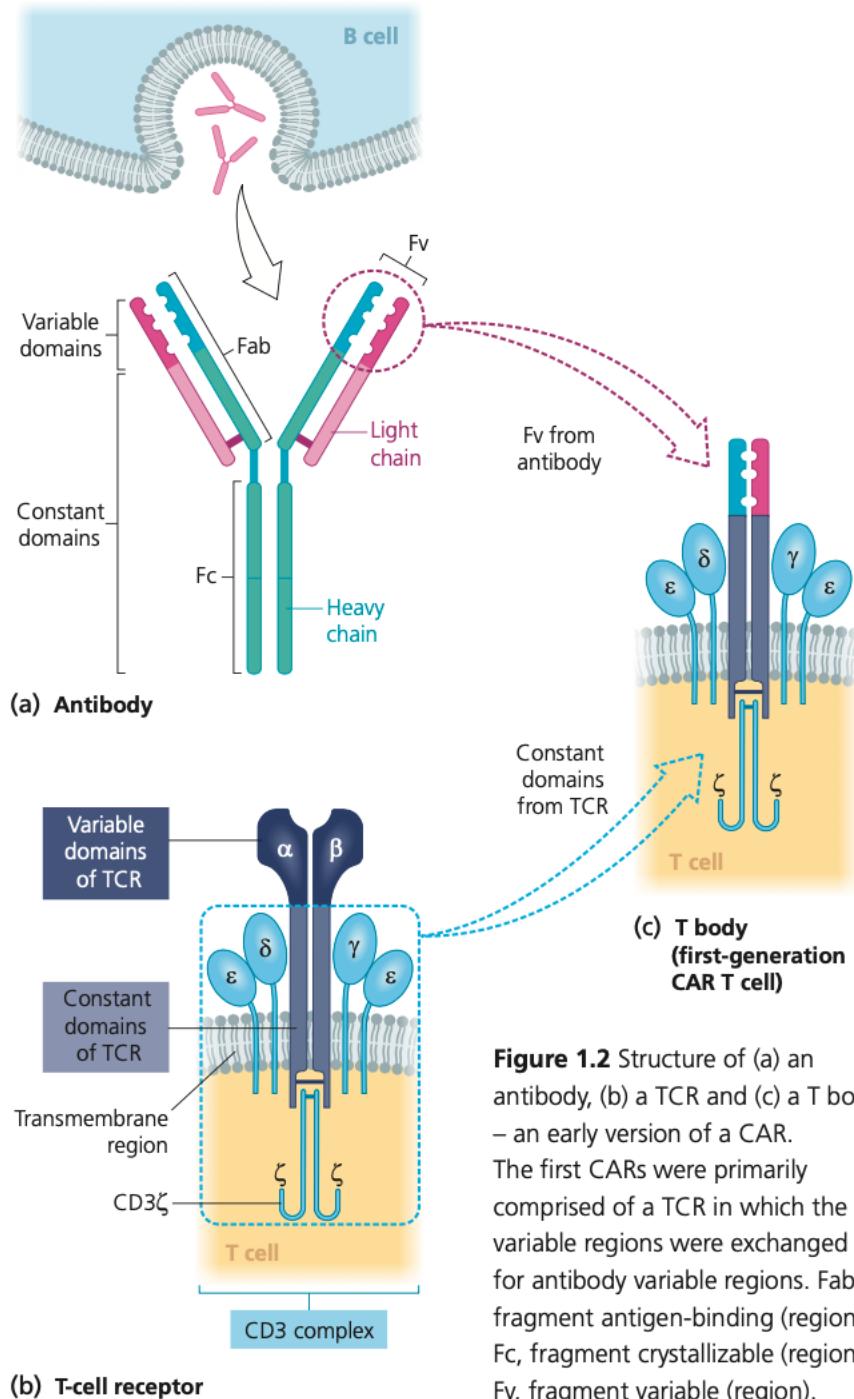
Les récepteurs des cellules T sont très semblables aux anticorps, avec des mécanismes génétiques similaires qui entraînent un degré de diversité

similaire. Pour cette partie, le type de cellule T le plus important est la cellule T alpha-bêta ( $\alpha\beta$ ). Comme pour les anticorps, il possède deux chaînes, mais au lieu de chaînes légères et lourdes, il possède des chaînes alpha ( $\alpha$ ) et bêta ( $\beta$ ), qui sont de taille comparable et se combinent pour former un site de liaison à l'antigène. Ces deux chaînes distinctes sont codées par des gènes différents (comme les chaînes lourdes et légères). L'ensemble du TCR est à peu près identique à la région Fab d'un anticorps ; cependant, le TCR est lié à la surface de la cellule par une région transmembranaire.

À la base du TCR, six protéines constituent collectivement le système de soutien du complexe CD3 - CD3delta ( $\delta$ ), CD3gamma ( $\gamma$ ), deux chaînes CD3epsilon ( $\epsilon$ ) et deux chaînes CD3zeta ( $\zeta$ ).

La liaison du TCR à un antigène entraîne la phosphorylation des acides aminés tyrosine dans chacune des chaînes CD3. CD3 $\zeta$  possède le plus grand nombre de tyrosines et est donc la protéine la plus importante dans la médiation de la signalisation. La phosphorylation de la tyrosine déclenche alors une cascade d'interactions entre les protéines CD3 et d'autres molécules, ce qui entraîne la transmission de messages au reste de la cellule. Si les conditions sont réunies, ces signaux conduisent à l'activation du lymphocyte T par laquelle la machinerie interne de la cellule se modifie, transformant les lymphocytes T en cellules capables de changer de forme, de tuer une cible et de se répliquer.

Autour du TCR se trouvent d'autres protéines qui l'aident à reconnaître et à se lier à l'antigène, puis à transmettre des signaux à l'intérieur de la cellule. La division générale des cellules T  $\alpha\beta$  est basée sur la présence de l'une des deux molécules, CD4 ou CD8. Les cellules T qui possèdent le CD8 sont classiquement connues comme des cellules T cytotoxiques qui peuvent reconnaître les antigènes et tuer les cellules cibles, tandis que les cellules T CD4 aident les cellules B à fabriquer des anticorps.



**Figure 1.2** Structure of (a) an antibody, (b) a TCR and (c) a T body – an early version of a CAR. The first CARs were primarily comprised of a TCR in which the variable regions were exchanged for antibody variable regions. Fab, fragment antigen-binding (region); Fc, fragment crystallizable (region); Fv, fragment variable (region).

*Figure 14 : CAR-T cell de première génération*

### c) Transfert génique

La création d'une cellule CAR T nécessite la capacité d'ajouter des gènes de notre choix dans les cellules T. Certains virus ont développé la capacité de traverser la membrane cellulaire dans les cellules et d'intégrer leurs propres gènes dans notre génome. Certains virus ayant acquis la capacité de traverser la membrane cellulaire et d'intégrer leurs propres gènes dans

notre génome, ils peuvent être modifiés puis utilisés pour insérer de nouveaux gènes dans les cellules cibles sélectionnées (figure 1.3). Ces virus sont connus sous le nom de rétrovirus, dont le VIH est peut-être l'exemple le plus célèbre. Actuellement, nous utilisons des rétrovirus et des lentivirus (un sous-type de rétrovirus) dans les technologies de transfert de gènes.

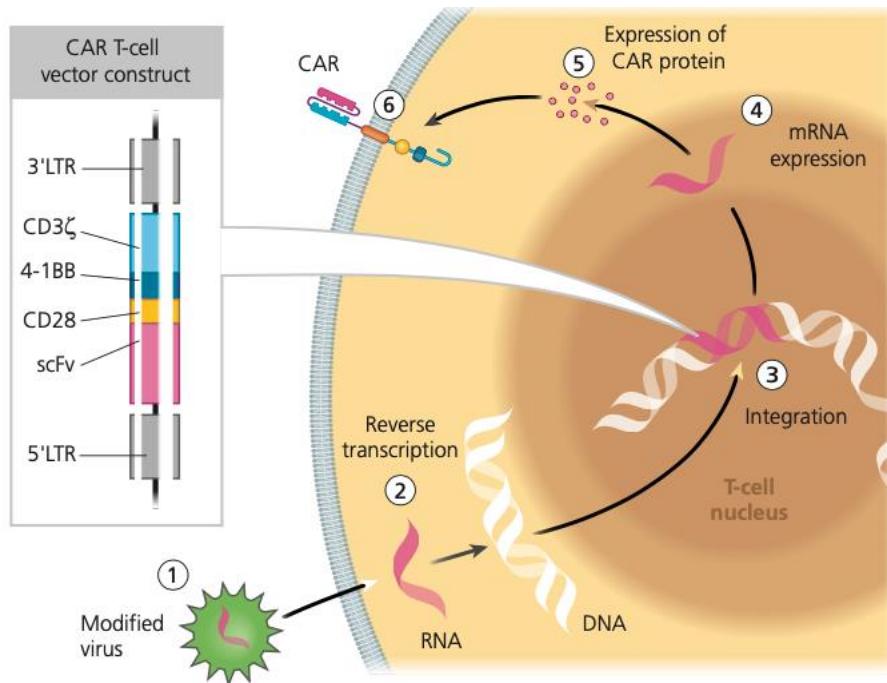


Figure 15 : Processus d'un transfert génique rétroviral dans un lymphocyte T

(1) L'ARN codant pour le gène pénètre dans la cellule T dans un vecteur lentivirus modifié, où il est (2) transcrit en ADN par inversion et (3) intégré dans le génome de la cellule T. (4) Ce "nouvel" ADN est transcrit en ARN messager (ARNm), qui dirige alors (5) la synthèse d'une protéine fonctionnelle qui permet (6) à la cellule T d'exprimer le CAR spécifique de l'antigène.

Au début du développement des cellules CAR T, le transfert de gènes était possible mais difficile et très inefficace. Comme les TCR sont composés de deux protéines distinctes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) codées par deux gènes différents, le processus était encore plus difficile. Pour résoudre ces problèmes, les scientifiques ont conçu un nouveau gène artificiel unique produisant une

protéine fonctionnelle capable à la fois de reconnaître l'antigène et de transmettre des signaux à la cellule. Ils y sont parvenus en connectant les gènes variables à chaîne lourde et à chaîne légère, auparavant séparés, en un seul gène relié par un linker. Ces constructions sont aujourd'hui appelées cellules CAR-T de première génération. Grâce à ces modifications, les cellules T ont pu reconnaître les cibles de la même manière que les anticorps standard à partir desquels le gène a été dupliqué.

Cependant, bien que ces cellules CAR-T de première génération puissent reconnaître et tuer les cellules cibles *in vitro*, elles ne persistaient pas *in vivo* et n'étaient pas cliniquement efficaces. (49) Pour devenir réellement actives et persister *in vivo*, les cellules CAR-T ont besoin d'une co-stimulation.

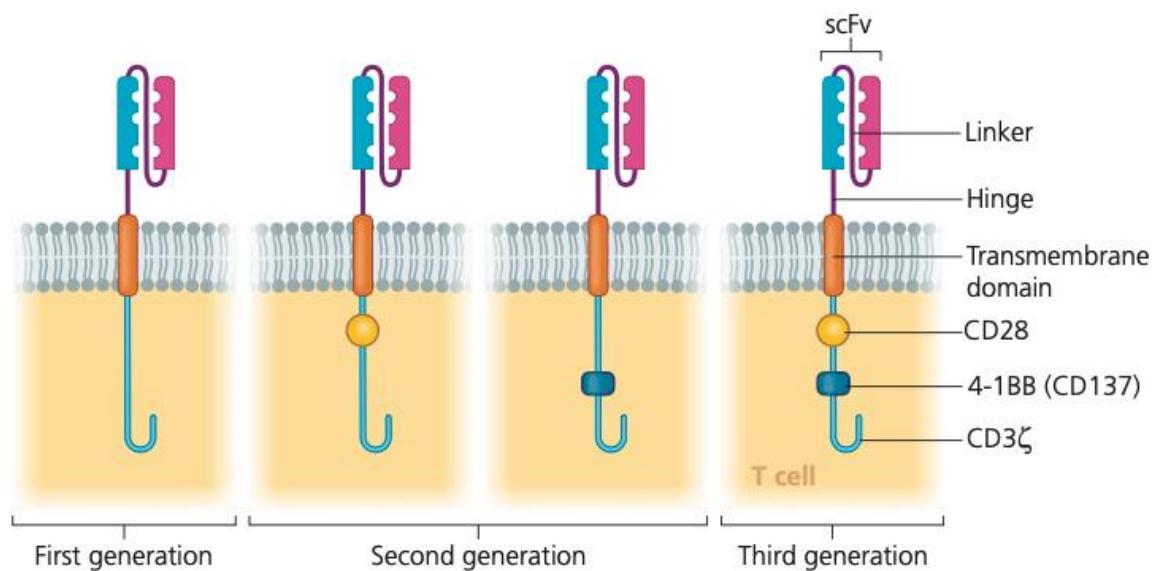


Figure 16 : Différences structurelles entre les générations de CAR-T cell

Dans les cellules CAR-T de première génération, les domaines variables des chaînes lourdes et légères, auparavant séparés, ont été reliés entre eux par un pont flexible mais solide appelé linker, créant ainsi un fragment variable à chaîne unique (scFv). Le scFv est ensuite relié à une chaîne CD3 $\zeta$  à l'intérieur de la cellule par une autre région de liaison flexible appelée charnière et un domaine transmembranaire qui traverse la membrane. Les cellules CAR-T de deuxième et troisième génération incorporent également

une ou deux molécules co-stimulatrices intracellulaires (CD28, 4-1BB), respectivement.

#### **d) Domaine de co-stimulation**

Pour éviter une activation inappropriée des cellules T, un second signal est nécessaire, qui permet l'activation et la destruction des cellules T. Ce second signal est fourni par l'interaction entre les molécules de costimulation exprimées sur la cellule présentatrice d'antigène et la cellule T. Lorsque les cellules sont infectées, elles augmentent la quantité de molécules de costimulation qui se lient aux récepteurs de costimulation. À l'inverse, la liaison au TCR en l'absence de co-stimulation entraîne l'arrêt des cellules T (anergie) ou leur mort. (50)(51) Ce mécanisme protège l'organisme contre l'activation inappropriée des cellules T et l'auto-immunité.

Pour échapper à la détection immunitaire, les cellules cancéreuses diminuent souvent la quantité de molécules de co-stimulation et augmentent les molécules qui réduisent davantage l'activation des lymphocytes T (en freinant le système immunitaire). Le ciblage de ces processus (les points de contrôle) par des anticorps qui bloquent les points de contrôle immunitaires a connu un succès clinique considérable et ces traitements sont désormais utilisés dans la pratique clinique courante pour divers cancers.

Les cellules CAR-T de deuxième génération surmontent le problème de la nécessité d'un second signal de stimulation de la part des cellules cancéreuses en incorporant une molécule de co-stimulation dans la construction CAR elle-même. Cette modification de la construction des cellules CAR-T permet d'éviter d'avoir recours à des gènes ou des médicaments supplémentaires pour fournir le second signal. Au lieu de cela, la liaison TCR-antigène délivre à la fois le premier et le second signal, ce qui permet d'éviter la nécessité d'une co-stimulation séparée. Cette

modification de la structure des CAR-T augmente de manière significative l'efficacité et la persistance des CAR-T.

Il existe de nombreuses molécules de costimulation, mais celles qui sont pertinentes pour les technologies CAR T actuelles sont le CD28 et le 4-1BB. La plupart des études ont utilisé des CAR de 2e génération. Les cellules CAR-T ont des profils cytotoxiques et métaboliques différents selon leur construction. Par exemple, la conformation de la zone charnière entre le domaine scFv et le domaine transmembranaire peut avoir un impact sur l'activité des cellules CAR-T, et les cellules CAR de 2e génération avec 4-1BB semblent avoir une activité cytotoxique inférieure mais une meilleure longévité par rapport aux cellules CAR-T portant le domaine CD28. (52) En incorporant ces molécules de co-stimulation dans la construction CAR, les cellules CAR-T de deuxième génération peuvent reconnaître indépendamment les antigènes, s'activer, tuer, s'auto-répliquer et persister.

Les CAR de 3<sup>ème</sup> génération quant à eux, possèdent un ou plusieurs domaines de co-stimulation supplémentaires par rapport à la génération précédente. Pas d'essais cliniques n'ont pour le moment démontré une supériorité d'efficacité ou de persistance vis-à-vis des CAR de 2<sup>ème</sup> génération.

### e) Cible thérapeutique : le CD19

Les progrès rapides réalisés à la fin des années 2000 ont rapidement débouché sur des essais cliniques de cellules CAR T ciblant le CD19. Le CD19 est une protéine présente à la surface des lymphocytes B immatures qui reste présente jusqu'à ce qu'ils deviennent des plasmocytes matures. Le BCR joue un rôle essentiel dans le développement des lymphocytes B. Dans des circonstances appropriées, lorsque le BCR est activé, il est possible d'obtenir un résultat positif. Dans des circonstances appropriées, lorsque le BCR reconnaît un antigène, le lymphocyte B se développe et se divise pour devenir un plasmocyte, à partir duquel il commence à sécréter son BCR sous forme d'anticorps soluble. Les cancers des cellules B peuvent

survenir à n'importe quel moment du développement des cellules B : par exemple, les leucémies peuvent survenir à partir de cellules à un stade précoce et les lymphomes à partir de cellules à un stade plus avancé. En général, les cancers se développent plus rapidement s'ils proviennent de cellules immatures.

La plupart des cellules B cancéreuses expriment le CD19 à leur surface ; en fait, il est probablement crucial pour leur survie. Chez les individus sains, à l'instar de la protéine CD3ζ dans les cellules T, le CD19 transmet le message à la cellule B que le BCR a reconnu un antigène. Dans le cas du cancer, ce processus de signalisation est déréglé, c'est-à-dire que la transmission du message se fait sans liaison avec l'antigène. Il en résulte une activation inappropriée et des signaux de survie et de croissance pour la cellule. Le CD19 est donc une excellente cible pour les cellules CAR-T, car les cellules cancéreuses semblent avoir du mal à survivre sans lui. De plus, il n'est présent que sur les cellules B immatures et non sur les cellules matures productrices d'anticorps, les cellules souches hématopoïétiques ou d'autres tissus.

Comme le CD19 n'est pas spécifique au cancer, les cellules CAR-T ciblant le CD19 éliminent toutes les cellules B saines ainsi que les cellules cancéreuses. Cependant, contrairement aux cellules T, les cellules B ne sont pas aussi cruciales pour la santé, en particulier parce que les cellules plasmatiques ne sont pas affectées.

### **3.2. Parcours de soin par CAR-T cell : une prise en charge particulière**

#### **3.2.1. Sélection des patients et éligibilité (53)**

Le processus de sélection des patients pour la thérapie CAR-T commerciale diffère aux États-Unis et en Europe. Aux États-Unis, les centres CAR-T sont responsables de la sélection des patients, tandis qu'en Europe, le processus dépend de l'État membre. En France, le centre référent prend la décision de réaliser un traitement CAR T-cell en réunion de concertation pluridisciplinaire sur la base d'une fiche de screening envoyée par le

médecin hématologue du centre en charge du patient. Les antécédents et l'histoire de la maladie doivent être résumés dans cette fiche, accompagnés d'un compte rendu des examens complémentaires importants (histologie, imagerie, biologie).

Pour éviter toute contre-indication, une mesure de la fonction cardiaque doit être effectuée à l'aide d'une échographie cardiaque ou d'une mesure isotopique récente.

Le médecin du centre référent valide l'éligibilité du patient et le patient signe un consentement spécifique à chaque produit après avoir été informé de la nature du produit, de la procédure et des principaux effets indésirables. (54)(55) Pour évaluer la possibilité de mesures invasives de réanimation, l'avis d'un réanimateur peut être intéressant chez les sujets âgés avec de multiples comorbidités.

Après avoir signé un consentement, le patient est ensuite inscrit dans la base d'enregistrement spécialisée du laboratoire pharmaceutique. Le calendrier de la leucaphérèse est établi en fonction des possibilités locales du centre d'aphérèse. Le bon de commande définitif est délivré par la pharmacie hospitalière.

### **3.2.2. Entrée dans le parcours thérapeutique**

Comme tisagenlecleucel (tisa-cel), lisocabtagene maraleucel (liso-cel) et axicabtagene ciloleucel (axi-cel) sont des produits autologues (dérivés des propres cellules immunitaires du patient), le patient subit ensuite une leucaphérèse au cours de laquelle les globules blancs sont retirés du sang lors de son passage dans une machine. Les globules blancs séparés sont ensuite envoyés au centre de fabrication, où les cellules T sont isolées et transduites avec le gène CAR. Les cellules CAR-T sont ensuite traitées pour les activer et cultivées de manière à ce qu'elles se développent. Cette dernière étape occupe la majeure partie des 3 à 5 semaines de fabrication des cellules CAR-T.

Après l'expansion, le produit subit plusieurs étapes d'évaluation de la qualité, notamment l'évaluation de la viabilité des cellules, l'analyse de la

proportion de cellules CAR-T et le criblage bactérien. Le produit final, qui contient de 0,2 à 5 millions de cellules par kg de poids du patient, est ensuite formulé, congelé et expédié au centre de traitement, où il est contrôlé, décongelé et administré au patient sous forme de perfusion unique. Les patients reçoivent une seule perfusion de CAR-T cells.

Pendant que les cellules CAR-T sont fabriquées, le patient reçoit généralement une bridging thérapie, c'est-à-dire un traitement pour maintenir la maladie sous contrôle. Juste avant la perfusion de cellules CAR-T, une chimiothérapie de déplétion lymphatique est administrée pour désactiver le système immunitaire du patient afin que les lymphocytes T modifiés restent dans l'organisme du patient et agissent sur le lymphome. La chimiothérapie favorise le développement des cellules CAR-T dans le corps du patient en créant un environnement favorable pour l'activité et la survie de ces lymphocytes modifiés.(56)

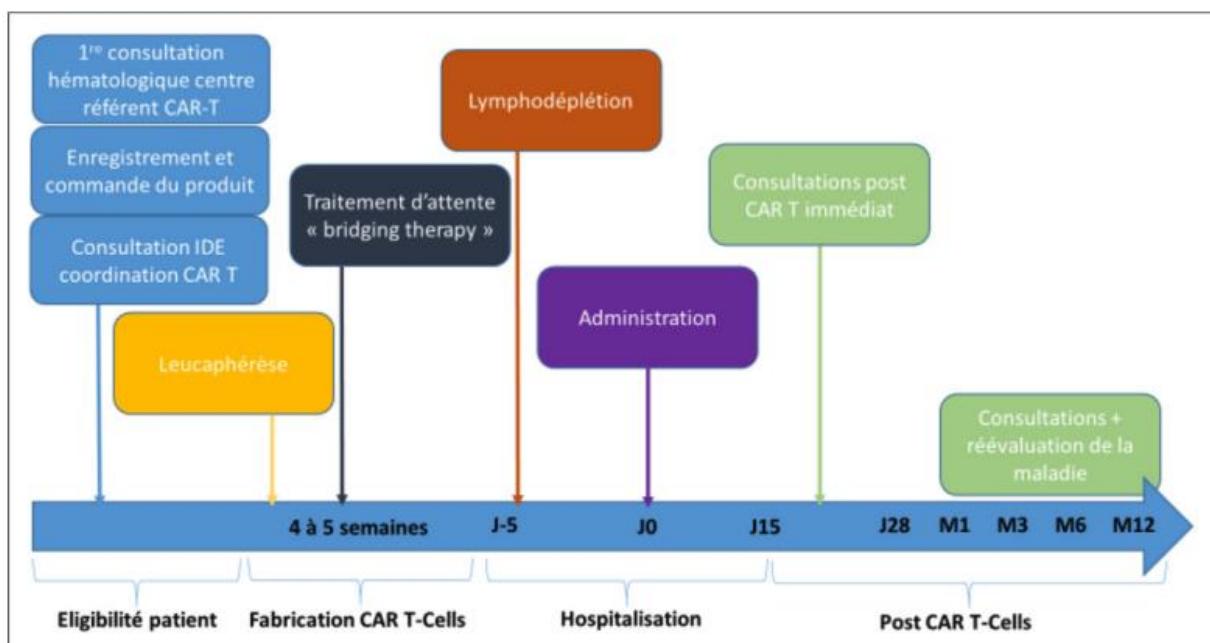


Figure 17 : Parcours du patient CAR-T en France

En plus de ces étapes cliniques, l'organisation de la prise en charge des patients qui reçoivent des traitements CAR-T en France comprend également un suivi rigoureux des résultats du traitement. Par exemple, le Centre d'Excellence en Immunothérapie Cellulaire Peter MacCallum (Australie) organise une réunion nationale hebdomadaire de priorisation

des patients CAR-T, où de nouvelles références de patients sont discutées à l'échelle nationale pour garantir un accès équitable aux thérapies CAR-T standard de soins, ainsi qu'aux essais cliniques disponibles.(57)

### **3.2.3. Effets indésirables**

En fonction du type de thérapie CAR-T et de la maladie sous-jacente, plus de 90 % des patients présentent un certain degré de toxicité liée à la thérapie CAR-T. Ces toxicités ont constitué une limitation majeure de la thérapie CAR-T, et ont même conduit à l'arrêt de la recherche sur les CAR-T au début de leur cycle de développement. Des travaux importants sont en cours pour développer de nouvelles générations de produits CAR-T plus efficaces et moins toxiques.

#### **a) Syndrome de relargage en cytokines (SRC)**

Le syndrome de libération de cytokines est souvent l'effet toxique le plus important de la thérapie CAR-T. Il se produit lorsqu'un grand nombre de cytokines inflammatoires sont libérées lors de l'engagement des cellules CAR-T.

##### **— Présentation clinique**

Le SRC débute généralement par de la fièvre (les cliniciens doivent donc traiter et/ou exclure une infection), mais il peut évoluer vers une atteinte cardio-respiratoire (hypotension, tachycardie, dyspnée), un choc et une défaillance de plusieurs organes. (58) L'apparition du SRC survient généralement entre 1 et 14 jours (médiane, 2 à 3 jours) après le début de la thérapie CAR-T. (59)(60)

##### **— Incidence**

L'incidence du SRC se situe entre 50 et 100 %, 13 à 48 % des receveurs de cellules CAR-T développant un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital. (61) Les patients qui risquent de développer le SRC le plus grave sont ceux qui présentent une charge tumorale élevée, des comorbidités et une apparition précoce du SRC moins de 3 jours après la perfusion. (62)(63)

## — Classification

Plusieurs systèmes de notation ont été mis au point pour classer le SRC, et c'est ce classement qui oriente la prise en charge. L'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) a publié des critères de consensus simplifiés pour le SRC, basés sur un certain nombre de systèmes de classification proposés.(58) Ces critères divisent le SRC en quatre catégories (léger, modéré, sévère et menaçant le pronostic vital) en fonction des symptômes et du traitement de soutien nécessaire

CRS parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever*	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$
With				
Hypotension	None	Not requiring vasopressors	Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
And/or†				
Hypoxia	None	Requiring low-flow nasal cannula or blow-by	Requiring high-flow nasal cannula, face mask, non-rebreather mask, or venturi mask	Requiring positive pressure CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation

*Figure 18 : Classification des SRC en fonction de leur gravité et des symptômes associés*

## — Prise en charge

La prise en charge du SRC léger consiste à soulager les symptômes, tandis que le traitement de base du SRC grave est une intervention pharmacologique avec un antagoniste du récepteur de l'interleukine (IL)-6 et des glucocorticoïdes.

Le traitement initial du SRC léger est un traitement de soutien, avec une prise en charge des symptômes, y compris des antipyrétiques et des antiémétiques.

Lorsque le SRC s'aggrave, les soins de soutien doivent être intensifiés et inclure de l'oxygène, des fluides et des vasopresseurs. L'intensité requise de ces traitements est utilisée pour la classification.

Sur la base d'observations de taux élevés de cytokines, en particulier d'IL-1, d'IL-6 et d'interféron-gamma (IFN $\gamma$ )(64), on a constaté que l'anticorps

monoclonal neutralisant l'IL-6, le tocilizumab, entraînait une amélioration clinique en quelques heures. Le tocilizumab a été développé à l'origine pour le traitement de l'arthrite inflammatoire, mais il est désormais autorisé pour le traitement du SRC.

Bien que l'approbation du tocilizumab pour le SRC soit basée sur de petites analyses rétrospectives (65) plutôt que sur des essais cliniques randomisés, le tocilizumab est aujourd'hui essentiel dans la prise en charge du SRC. La posologie et le schéma de prise ne sont pas encore clairs et la pratique varie d'un centre à l'autre. Néanmoins, il semble être très efficace et, contrairement aux corticostéroïdes, le tocilizumab ne semble pas avoir d'effet néfaste sur la fonction des cellules CAR-T. (63)(66)

Jusqu'à récemment, la pratique consistait à ne traiter par le tocilizumab que les SRC établis et plus graves (67), mais on observe aujourd'hui une tendance à une utilisation plus précoce, c'est-à-dire pour les SRC de moindre importance (par exemple, lorsque les besoins en oxygène du patient augmentent ou lorsque le patient ne reçoit que de très faibles doses de vasopresseurs). L'utilisation prophylactique du tocilizumab a également été suggérée mais n'est pas encore une option établie.

Une fois qu'un patient a reçu du tocilizumab, il peut avoir besoin de doses supplémentaires jusqu'à toutes les 8 heures car l'effet peut être de courte durée. Il convient également de noter qu'une fois que le tocilizumab a été administré, il n'est plus nécessaire d'avoir de la fièvre pour classer un SRC ultérieur, car les températures peuvent être masquées.

### **b) Toxicité neurologique**

La toxicité neurologique est l'autre effet indésirable notable des cellules CAR-T. Également connue sous le nom de syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), la toxicité neurologique peut survenir avec le SRC, après sa résolution ou en l'absence de SRC. (68)

## — **Physiopathologie**

Les mécanismes de développement de la toxicité neurologique ne sont pas entièrement compris. On ne pense pas qu'ils soient associés à la présence de leucémie dans le système nerveux central, (69) mais les cellules CAR--T traversent la barrière hémato-encéphalique (70) et des niveaux élevés d'IL-6 ont été trouvés dans le liquide céphalo-rachidien de patients souffrant de neurotoxicité. Il est probable qu'une combinaison de niveaux élevés de cytokines circulantes, de dysfonctionnement endothérial des vaisseaux sanguins et de dommages à la barrière hémato-encéphalique joue un rôle. (71)

## — **Épidémiologie**

Les estimations de l'incidence de la toxicité neurologique varient entre 23 % et 67 % des patients recevant de cellules CAR-T et selon les molécules injectées. (72)

## — **Présentation clinique**

Les symptômes peuvent inclure léthargie, difficultés cognitives, agitation, tremblements, aphacie, délire, encéphalopathie, crises d'épilepsie et œdème cérébral.

## — **Classification**

L'ASTCT a également publié une classification consensuelle de l'ICANS, qui repose sur plusieurs paramètres, dont le score d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (ICE). Le score ICE évalue les aspects de la fonction cognitive. Ce système de notation peut ne pas être applicable aux enfants de moins de 12 ans.

## — **Prise en charge**

Les patients présentant une neurotoxicité légère (grades ICANS 1 et 2) reçoivent généralement des soins de soutien et sont mis en observation pendant que les examens de base - par exemple, un scanner ou une IRM de la tête et un électroencéphalogramme pour rechercher une activité

convulsive - sont effectués. Le lévétiracétam, un médicament contre les crises d'épilepsie, est généralement administré pour prévenir les crises chez les patients présentant une toxicité neurologique précoce, bien que certains centres l'utilisent à titre prophylactique chez tous les patients. Le tocilizumab est une molécule plus grosse et il est donc peu probable qu'elle puisse traverser la barrière hémato-encéphalique ; c'est pourquoi elle est réservée aux patients présentant un SRC concomitant. Les patients présentant une toxicité neurologique plus sévère (> ICANS de grade 3) sont donc traités avec de fortes doses de corticostéroïdes, en augmentant la dose en fonction de la sévérité. L'ICANS de grade 3 est traité par la dexaméthasone, 10-20 mg quatre fois par jour, et l'ICANS de grade 4 est traité par la méthylprednisolone, 1g par jour. Certains de ces patients auront probablement besoin d'être traités dans une unité de soins intensifs, d'une protection des voies respiratoires par intubation et ventilation, et d'une gestion intensive des crises d'épilepsie. En cas d'oedème cérébral, les patients peuvent avoir besoin de techniques pour abaisser la pression intracrânienne, y compris la neurochirurgie dans les cas extrêmes. (67)(73)

### **c) En cas d'échec**

L'infrastructure des cellules CAR-T n'en est qu'à ses débuts et les traitements actuels reposent sur un faible nombre d'unités de production. Le processus de fabrication peut être inefficace et il arrive même qu'il ne génère pas suffisamment de cellules CAR-T pour un patient donné. La fabrication de cellules CAR-T est un processus long, qui prend généralement plusieurs semaines entre la leucaphérèse et l'injection. Les patients risquent donc de voir leur maladie progresser pendant la période de production avec notamment un risque accru de développer des cytopénies prolongées. Cet effet indésirable est particulièrement surveillé par les hémato-oncologues car ils peuvent dégrader de manière assez rapide l'état général du patient.

### **3.2.4. Logistique**

#### **— États-Unis**

Aux États-Unis, la logistique de la thérapie CAR-T varie considérablement d'un État à l'autre et d'un centre à l'autre. Il existe deux principaux processus de certification : l'un effectué par la société de fabrication de cellules CAR-T et l'autre par l'agence de réglementation. Les entreprises de fabrication de cellules CAR-T évaluent la capacité de chaque site à réaliser la thérapie cellulaire et fournissent une formation à la stratégie d'évaluation et de gestion des risques (REMS) exigée par la FDA. Les agences réglementaires, dont la Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT), délivrent aux centres individuels une certification non spécifique à un produit. Actuellement, la plupart des centres qui proposent la thérapie CAR-T aux États-Unis sont également ceux qui proposent la greffe de cellules souches, une situation qui a entraîné un accès sous-optimal à la thérapie CAR-T dans tout le pays.

Les centres individuels sont les principaux décideurs lorsqu'il s'agit de sélectionner les patients pour la thérapie CAR-T. La plupart des centres CAR-T aux États-Unis ont une capacité d'accueil limitée. La plupart des centres CAR-T aux États-Unis disposent d'une équipe multidisciplinaire composée de médecins oncologues, d'infirmières, de pharmaciens, d'assistants sociaux, de coordinateurs de thérapie cellulaire et d'autres décideurs clés qui examinent à la fois la morbidité/mortalité liée à la maladie et les facteurs liés au patient ainsi que les options de traitement alternatives avant de prendre la décision finale sur la réalisation d'une thérapie CAR-T. (74)

#### **— Europe et Royaume-Uni**

Ces dernières années, le nombre de centres éligibles à l'utilisation de CAR-T cell augmente progressivement, notamment en France. En effet, un centre hospitalier peut accueillir la thérapie par CAR-T cell seulement s'il dispose des équipements obligatoires (qualification) et s'il obtient l'accréditation du laboratoire fabriquant les CAR-T cell (accréditation). Sans ces deux autorisations, un centre européen ne peut délivrer des CAR-T cell.

Par ailleurs, le traitement CAR-T nécessite non seulement un séjour à l'hôpital de plusieurs semaines, mais aussi des visites fréquentes avant et après la perfusion, ce qui entraîne une longue période d'absence du domicile. De plus, les patients doivent rester à moins d'une heure du centre de cellules CAR-T pendant 30 jours après leur sortie de l'hôpital. Cela signifie que si le traitement ne fonctionne pas, le patient passera la plupart de ses derniers jours loin de ses proches et de sa famille.

L'utilisation de produits CAR-T commerciaux a connu une forte croissance dans la plupart des pays d'Europe occidentale. En France, plus de 2000 patients ont été traités par CAR-T cell en 2023.

### **3.3. Résultats en essais cliniques**

Au cours des trois dernières décennies, l'utilisation de cellules autologues génétiquement modifiées pour traiter le cancer est passée du concept à l'essai clinique, puis à la clinique. La technique la plus réussie à ce jour est l'introduction d'un récepteur de cellule T modifié dans les cellules T autologues afin de cibler des molécules spécifiques de la surface cellulaire sur les cellules malignes et de faciliter leur élimination. Les récepteurs antigéniques chimériques (CAR) qui ciblent l'antigène CD19 sur les cellules B ont démontré une efficacité significative et une sécurité raisonnable chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (r/r), de lymphome à cellules B de haut grade (LCBHG), de LDGCB provenant d'un lymphome folliculaire transformé (LFT) et de lymphome médiastinal primaire à grandes cellules B (LMPGCB). (75)

En effet, ce bénéfice prometteur a été démontré tout d'abord par des études en 3<sup>ème</sup> du LDGCB en rechute ou réfractaire aux lignes précédentes. Trois laboratoires ont développé leurs CAR-T cells dans cette indication :

- tisagenlecleucel (KYMRIAH®, Novartis) dans l'étude JULIET
- axicabtagene ciloleucel (YESCARTA®, Gilead) dans l'étude ZUMA-1
- lisocabtagene maraleucel (BREYANZI®, Bristol-Myers Squibb) dans l'étude TRANSCEND NHL 001

Nous allons analyser les résultats des études de 3ème ligne de ces trois produits, avec une attention particulière à l'étude du liso-cel (TRANSCEND).

### **3.3.1. Développement clinique en 3ème ligne (76)(77)(78)**

#### **a) Similarités de ces 3 études clés et éléments de différenciation**

Les trois produits partagent une structure CAR de base : un domaine extracellulaire de liaison anti-CD19 (dérivé de l'anticorps monoclonal murin FMC63), une région transmembranaire, un domaine intracellulaire de co-stimulation et un domaine intracellulaire de signalisation du récepteur CD3 $\zeta$  des cellules T. Axi-cel utilise un domaine de costimulation CD28, tandis que tisa-cel et liso-cel utilisent tous deux 4-1BB.

Après la liaison du CD19 par le domaine extracellulaire, les éléments CD28 ou 4-1BB fournissent effectivement le second signal avec CD3 $\zeta$  pour initier la signalisation intracellulaire des cellules T. La costimulation CD28 entraîne une expansion rapide et précoce des cellules CAR-T, mais une persistance relativement limitée des cellules CAR-T à long terme. (79)

Des études *in vitro* ont montré que CD28 médiait l'activité antitumorale immédiate ; la costimulation 4-1BB conduit à un temps plus graduel d'expansion maximale et à une persistance plus longue des cellules CAR-T qui, *in vitro*, est associée à une différenciation accrue des cellules T mémoires centrales, à une destruction durable des cellules tumorales. (80)

Les patients recrutés dans les trois essais cliniques enregistrés sur les cellules CAR-T étaient lourdement prétraités, en rechute après un minimum de deux lignes de traitement systémique standard ou réfractaires à ce traitement. La plupart des patients étaient réfractaires à la chimiothérapie et avaient soit rechuté, soit n'étaient pas éligibles pour une autogreffe, principalement en raison d'une réponse insuffisante à la chimiothérapie de rattrapage. (81)

CAR constructs and trial design

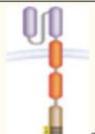
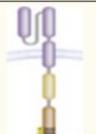
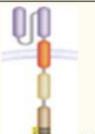
	Axicabtagene ciloleucel ZUMA-1 <sup>4</sup>	Tisagenlecleucel JULIET <sup>2, 10, 11</sup>	Lisocabtagene maraleucel TRANSCEND <sup>6</sup>
CAR			
Transmembrane domain	CD28	CD8	CD28
Co-stimulatory domain	CD28	4-1BB	4-1BB
T-cell activation domain	CD3ζ	CD3ζ	CD3ζ
Leukapheresis	Fresh product direct to manufacturing (within US)	Cryopreserved product (could be stored before manufacturing)	Fresh product direct to manufacturing (within US)
Conditioning therapy	Cyclophosphamide-fludarabine (500 mg/m <sup>2</sup> , 30 mg/m <sup>2</sup> daily × 3 days)	Cyclophosphamide-fludarabine (250 mg/m <sup>2</sup> , 25 mg/m <sup>2</sup> daily × 3 days) or Bendamustine (90 mg/m <sup>2</sup> daily × 2 days) <sup>a</sup>	Cyclophosphamide-fludarabine (300 mg/m <sup>2</sup> , 30 mg/m <sup>2</sup> daily × 3 days)
CAR-T cell target dose	2 × 10 <sup>6</sup> /kg; max dose was 2 × 10 <sup>8</sup> /kg	0.1 × 10 <sup>8</sup> to 6 × 10 <sup>8</sup> flat dose	0.5 × 10 <sup>8</sup> to 1.5 × 10 <sup>8</sup> each of CD4+ and CD8+ CAR-T cells at 1:1 dose ratio
CNS disease	No history of, or active, CNS disease allowed	No active CNS disease allowed	Secondary CNS allowed
Prior anti-CD19 therapy	Not allowed	Not allowed	Allowed, if CD19+ tumor present
Bridging therapy	Not permitted	Permitted <sup>b</sup>	Permitted <sup>b</sup>
Outpatient	Not allowed	Allowed	Allowed

Figure 19 : Construction des CAR-T cell et design des essais de 3ème ligne

En plus des LDGCB r/r, toutes les études ont également inclus des patients atteints de LCBHG, avec ou sans translocations de MYC et BCL2 et/ou BCL6 (lymphome double/triple-hit), et de LFt. ZUMA-1 et TRANSCEND ont également inclus des patients atteints de LMPGCB r/r. Seule l'étude TRANSCEND incluait des patients atteints de LDGCB transformé provenant d'histologies indolentes autres que FL et LF3B (figure 20). TRANSCEND est donc la seule étude à avoir inclus des patients présentant une atteinte secondaire du système nerveux central ou une allogreffe antérieure.(75)

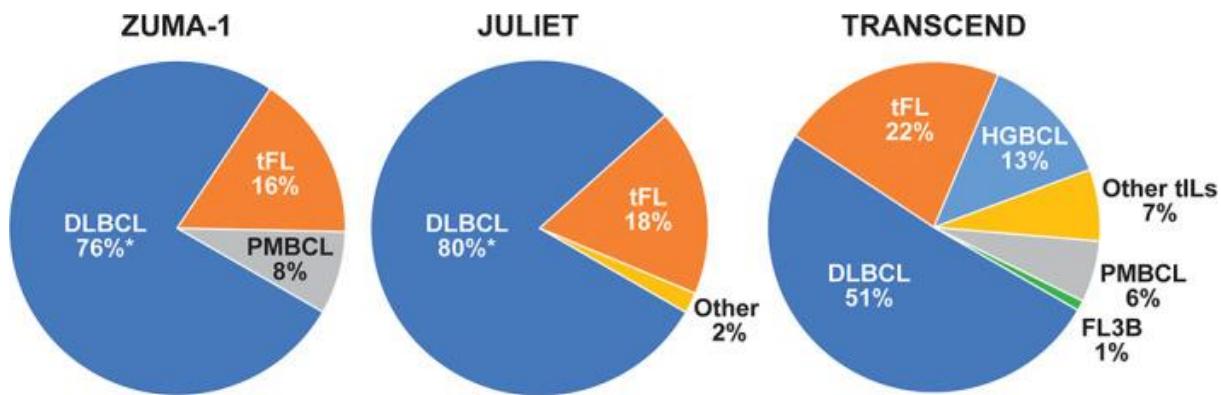


Figure 20 : Répartition des populations de patients LNH dans ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND

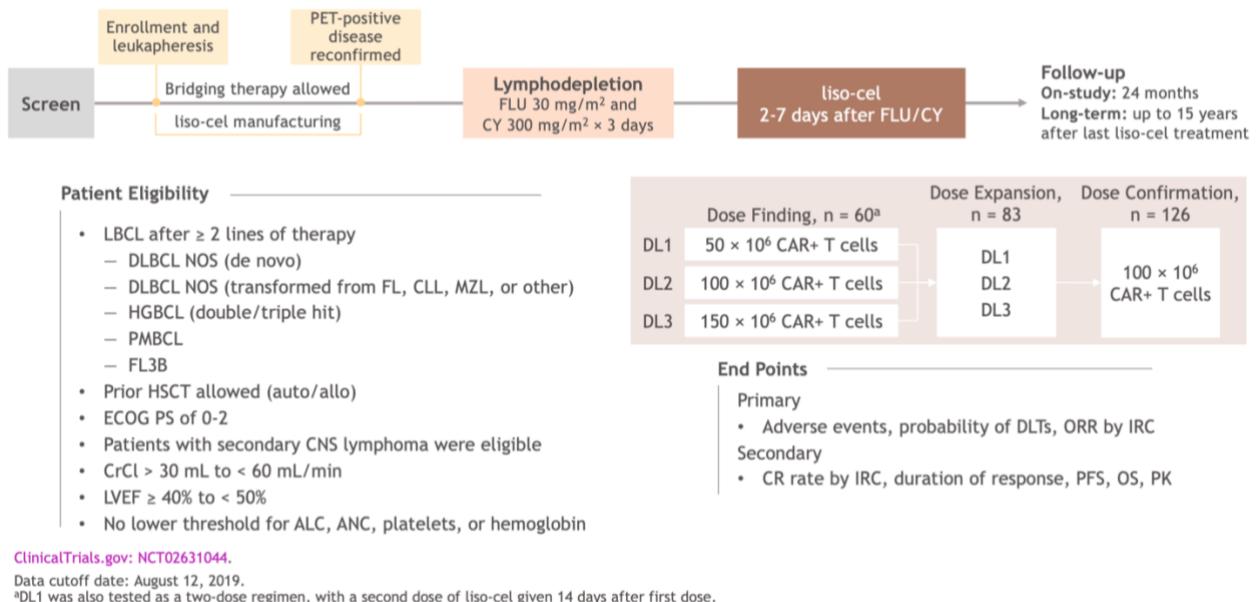
Les principales caractéristiques initiales des patients, y compris les taux de facteurs à haut risque, pour les populations recrutées dans chaque essai sont résumés dans l'annexe 4. A noter que dans les trois études, la plupart des patients présentaient un ou plusieurs facteurs de risque de mauvais pronostic.

Les patients atteints de LDGCB chimioréfractaire traités par des thérapies conventionnelles ont un taux de RC de 7%, une survie globale médiane de 6 mois et un taux de survie globale à un an de 28%. Les trois essais pivotaux CAR-T ont recruté des patients lourdement prétraités, dont la majorité était chimioréfractaire (76% dans ZUMA-1, 55% dans JULIET et 67% dans TRANSCEND). Les taux de réponse globale (TRG) variaient de 52% à 74%, avec des taux de survie à un an de 48% à 59% (annexe 5), ce qui démontre que les thérapies cellulaires CAR-T ont modifié l'histoire naturelle des LDGCB chimioréfractaires, par rapport à des témoins historiques non randomisés.

### b) Etude TRANSCEND NHL 001 (76)(82)

Ainsi, TRANSCEND-NHL-001 (TRANSCEND) a été l'essai pivotal de phase 1 se déroulant aux États-Unis, avec liso-cel sur un total de 269 patients âgés de 18 ans et plus atteints de LDGCB, LFt, LMPGCB, LCBHG, LF3B, et d'autres histologies indolentes transformées qui avaient rechuté ou progressé après au moins deux lignes de traitement antérieures avec un statut de performance ECOG de 0 à 2. Au total, 344 patients ont subi une

leucaphérèse et 294 d'entre eux ont reçu du liso-cel. Les patients présentant une atteinte secondaire du SNC par un lymphome étaient éligibles à l'inclusion à condition qu'un lymphome systémique soit également présent, qu'une alloGCSH (allogreffe de cellules souche hématopoïétiques) antérieure soit autorisée en l'absence de maladie du greffon contre l'hôte ou d'immunosuppression continue si au moins 90 jours s'étaient écoulés entre la greffe et la leucaphérèse, et qu'un traitement anti-CD19 antérieur soit autorisé si le CD19 était encore détectable sur les cellules tumorales.



*Figure 21 : Design de l'étude TRANSCEND NHL 001*

Dans l'étude TRANSCEND, 67% des patients étaient réfractaires à leur dernière chimiothérapie, 44% n'avaient pas obtenu de réponse complète (RC) avec un traitement antérieur et 13% étaient atteints de LCBHG (double/triple hit). Les patients avaient reçu en moyenne trois lignes de traitement antérieures (de 1 à 8) et 26% d'entre eux avaient reçu au moins quatre lignes de traitement antérieures.

Entre le 11 janvier 2016 et le 5 juillet 2019, 344 patients ont subi une leucaphérèse pour la fabrication de cellules CAR-T. Les patients traités par

liso-cel ont fait l'objet du suivi le plus court versus ZUMA-1 et JULIET, avec des données rapportées après un suivi médian de 18,8 mois.

L'âge médian était de 63 ans ; 112 (42 %) patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Les patients étaient lourdement prétraités, avec une médiane de trois lignes précédentes de traitement systémique ; 181 (67%) patients avaient une maladie réfractaire à la chimiothérapie (définie comme une absence de réponse ou une maladie progressive après leur dernier régime contenant de la chimiothérapie, ou une rechute <12 mois après une greffe de cellules souches autologues) et 119 (44%) n'avaient jamais obtenu une réponse complète avec un traitement précédent. Un traitement de transition a été administré à 159 (59%) patients à la discrédition de l'investigateur. Le traitement de transition n'a pas permis de réduire la charge tumorale chez la plupart des patients. Les sous-groupes histologiques les plus fréquents étaient le lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié ailleurs chez 137 (51%) patients, le lymphome diffus à grandes cellules B transformé à partir de lymphomes indolents chez 78 (29%) patients, et le lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangements génétiques de MYC et BCL2, BCL6, ou les deux (lymphome double hit ou triple hit) chez 36 (13%) patients.

	Patients (n=256)
Objective response rate	186 (73%, 66.8-78.0)
Complete response	136 (53%, 46.8-59.4)
Partial response	50 (20%, 14.9-24.9)
Stable disease*	32 (13%)
Progressive disease	28 (11%)
Not evaluable	10 (4%)
Median (range) time to first complete response or partial response, months	1.0 (0.7-8.9)
Median (95% CI) duration of response, months	NR (8.6-NR)
Duration of response (95% CI) at 6 months, %	60.4% (52.6-67.3)
Duration of response (95% CI) at 12 months, %	54.7% (46.7-62.0)
Median (95% CI) progression-free survival, months	6.8 (3.3-14.1)
Progression-free survival (95% CI) at 6 months, %	51.4% (44.6-57.7)
Progression-free survival (95% CI) at 12 months, %	44.1% (37.3-50.7)
Median (95% CI) overall survival, months	21.1 (13.3-NR)
Overall survival (95% CI) at 6 months, %	74.7% (68.9-79.6)
Overall survival (95% CI) at 12 months, %	57.9% (51.3-63.8)

Data are n (%), 95% CI or n (%), unless otherwise specified. The efficacy-evaluable set included all patients who received at least one dose of liso-cel and had confirmed PET-positive disease before liso-cel administration, based on IRC assessment. IRC=independent review committee. liso-cel=lisocabtagene maraleucel. NR=not reached. \*Includes patients with IRC-assessed best overall response of stable disease and non-progressive disease. Non-progressive disease could be assigned as a best overall response by the IRC when PET was not evaluable or not done for all the post-baseline assessment timepoints and the best response based on a CT-staging evaluation was complete response, partial response, or stable disease.

*Figure 22 : Résultats d'efficacité des patients dans l'étude TRANSCEND*

256 patients ont été monitorés pour les critères d'efficacité, qui comprenait les patients ayant reçu au moins une dose de liso-cel et dont la maladie était positive en TEP selon l'évaluation du comité d'examen indépendant. Une réponse objective a été obtenue chez 186 (73%) patients et une réponse complète chez 136 (53%) patients. Le critère d'évaluation principal, à savoir le taux de réponse objective, a été atteint dans l'ensemble d'analyse primaire (qui comprenait les patients évaluables pour l'efficacité ayant reçu le niveau de dose 2), 99 (74%) des 133 patients ayant obtenu une réponse objective ; une réponse complète a été obtenue par 72 (54 %) patients.

Des réponses objectives ont été obtenues dans tous les sous-groupes, y compris chez les patients présentant des caractéristiques à haut risque telles qu'un lymphome à cellules B de haut grade, les patients âgés de 65

ans ou plus, les patients atteints d'une maladie réfractaire à la chimiothérapie et les patients recevant une thérapie de bridge.

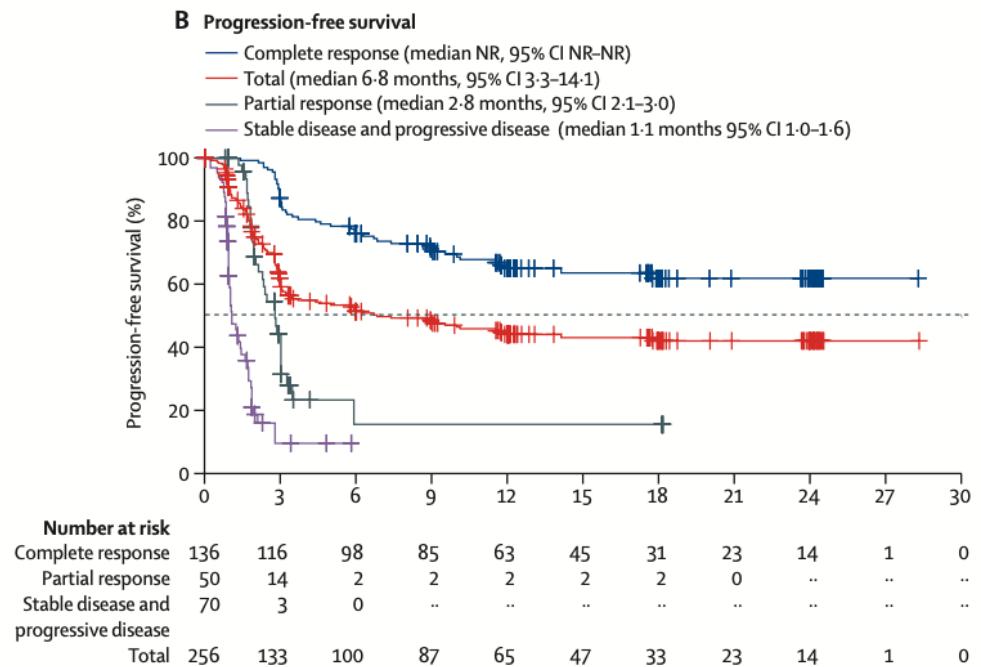


Figure 23 : Résultats de Survie sans Progression des patients de l'étude TRANSCEND

Après 1 an de suivi, la médiane de la DRG n'a pas été atteinte. La SG et la SSP médianes étaient respectivement de 21,1 mois et de 6,8 mois.

Patients (n=269)	
Cytokine release syndrome, neurological events, or both	127 (47%)
Cytokine release syndrome*	
Any grade	113 (42%)
Grade 3	4 (1%)
Grade 4	2 (1%)
Time to onset, days	5 (1-14)
Time to resolution, days	5 (1-17)
Neurological events†	
Any grade	80 (30%)
Grade 3	23 (9%)
Grade 4	4 (1%)
Time to onset, days	9 (1-66)
Time to resolution, days	11 (1-86)

*Figure 24 : Effets indésirables d'intérêt dans l'étude TRANSCEND*

Parmi les 269 patients de la population tolérance, 127 (47%) ont développé un syndrome de libération de cytokines, des événements neurologiques ou les deux (figure 23). Un syndrome de libération de cytokines de tout grade a été rapporté chez 113 (42%) patients, avec une médiane d'apparition de 5 jours. Un syndrome de libération de cytokines de grade 3 ou pire a été rapporté chez six (2 %) patients.

Aucun patient n'est décédé des suites du syndrome de libération de cytokines.

Des événements neurologiques de tout grade sont survenus chez 80 (30 %) patients, avec un délai médian d'apparition de 9 jours (figure 23). Les événements neurologiques sont survenus pendant ou après le syndrome de libération de cytokines chez 58 (73%) patients. Des événements neurologiques de grade 3 ou pire sont survenus chez 27 (10%) patients (figure 23). Parmi les sept patients atteints d'un lymphome secondaire du SNC, deux (29%) ont présenté des événements neurologiques (tous deux

de grade 3). Aucun patient n'est décédé des suites d'événements neurologiques.

### c) Bilan

Ensemble, ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND démontrent la faisabilité de la fabrication et de l'administration d'un médicament de thérapie cellulaire aux patients atteint de LDGCB après 2 lignes de traitement précédentes. Les résultats d'efficacité et de sécurité obtenus avec axi-cel, tisa-cel et liso-cel confirment l'utilité des cellules CAR-T en tant qu'option thérapeutique pour de nombreux patients atteints de lymphomes agressifs à cellules B r/r. Nous disposons de près de 6 ans de données sur l'efficacité et la sécurité de la thérapie par cellules CAR-T chez plus de 500 patients atteints de LNH à cellules B r/r. (83) Cette approche collective a permis de définir le profil de sécurité de la thérapie cellulaire CAR-T et contribue à l'élaboration d'outils de classification et de prise en charge consensuels. Ces facteurs importants favorisent la mise en œuvre réussie de la thérapie cellulaire CAR-T dans la pratique clinique.

Les trois essais étaient portés sur des patients présentant des histologies variées. De plus, le délai entre l'aphérèse et la perfusion de cellules, l'utilisation d'un traitement de transition et les régimes de déplétion lymphatique utilisés varient d'une étude à l'autre. Ces différences compliquent la comparaison directe des trois essais. Néanmoins, ces comparaisons fournissent le niveau de preuve le plus élevé actuellement disponible en l'absence d'études prospectives en tête-à-tête, qui sont peu susceptibles de se produire. Nous pensons que les essais randomisés sur le traitement de deuxième intention (chimiothérapie standard et transplantation vs thérapie cellulaire CAR-T) présenteront suffisamment de similitudes pour permettre des comparaisons plus fiables.

En conclusion, la thérapie cellulaire CAR-T est une nouvelle stratégie thérapeutique pour les patients adultes atteints de LDGCB r/r et de

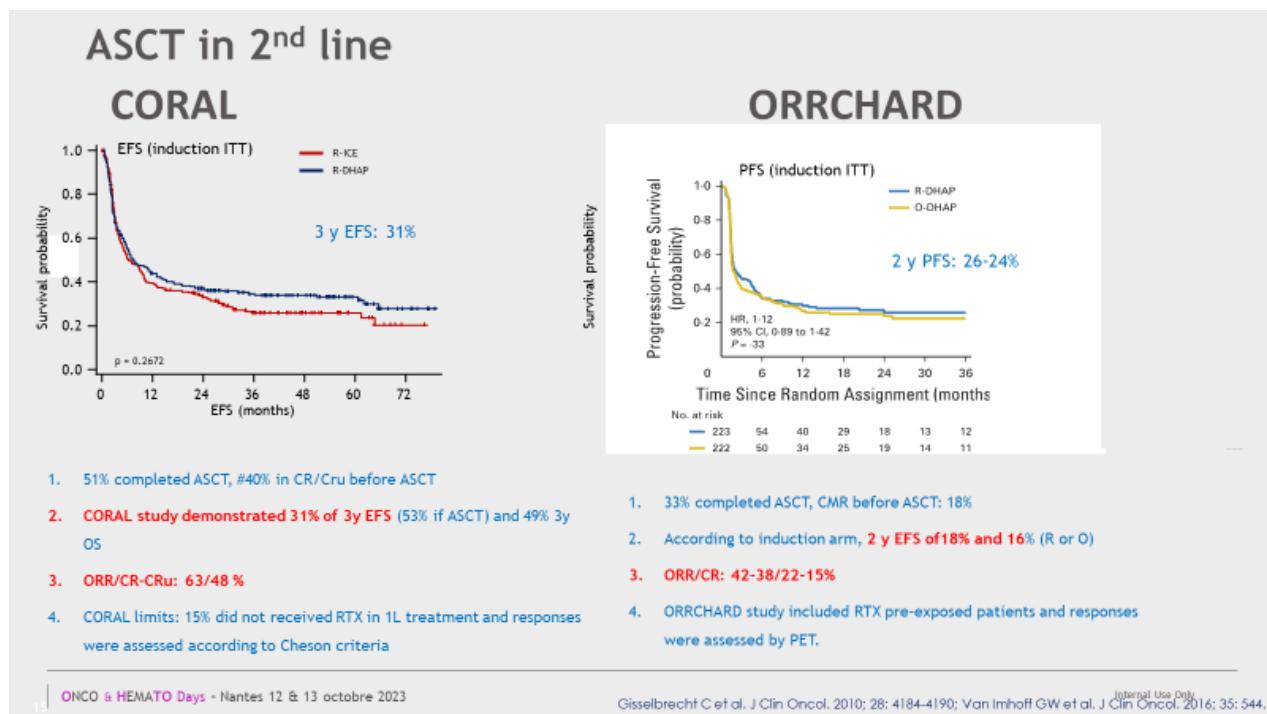
lymphomes agressifs à cellules B qui n'avaient jusqu'à présent que peu d'options thérapeutiques. Les essais pivots JULIET, ZUMA-1 et TRANSCEND ont démontré l'efficacité et la sécurité acceptable des thérapies cellulaires CAR-T. Les données du monde réel confirment que ces essais ont été couronnés de succès. (84)(85) Les données réelles confirment que les résultats de ces essais cliniques peuvent être transposés à la clinique.

### **3.3.2. Développement clinique en 2<sup>ème</sup> ligne – Patients éligibles à l'autogreffe**

Bien que 50 à 60 % des patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaires soient candidats à une immunochimiothérapie de sauvetage de deuxième intention et devraient théoriquement bénéficier d'une greffe, seulement environ 30 % d'entre eux reçoivent une greffe de cellules souches et seule une partie de ces patients obtiennent une rémission à long terme. Les patients qui ne répondent pas à la chimiothérapie de ratrapage et ceux qui ne sont pas considérés comme des candidats à une chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches autologues ont des résultats médiocres.

En effet, avant l'arrivée des essais sur les CAR-T cells, deux études cliniques ont démontré une faible efficacité de la chimiothérapie combinée à l'autogreffe dans le LDGCB en rechute :

- **CORAL (86)** : « Etude comparative randomisée de l'efficacité de 2 modalités thérapeutiques ICE plus rituximab (R-ICE) versus DHAP plus rituximab (R-DHAP) chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B antérieurement traités, candidats à un traitement intensif avec autogreffe, suivi d'une randomisation déterminant le traitement d'entretien par rituximab”
- **ORRCHARD (87)**: « Étude comparative de l'efficacité de l'ofatumumab par rapport au rituximab en association avec le cisplatine, la cytarabine et la dexaméthasone (DHAP) dans le cadre d'un traitement de sauvetage, suivi d'une autogreffe de cellules souches (ASCT) chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire. »



*Figure 25 : Résultats principaux des études CORAL et ORRCHARD avec un traitement par chimiothérapie combinée à une ASCH en 2ème ligne*

Au regard de ces résultats respectivement en SSE (CORAL) ou SSP (ORRCHARD), ces patients peuvent bénéficier de thérapies de deuxième intention qui ont des mécanismes d'action différents.

De plus, avec les résultats plus que prometteurs dans les essais cliniques randomisés en troisième ligne, des nouveaux essais randomisés de phase 3 contre une chimiothérapie de rattrapage standard suivie d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe chez les patients répondant au traitement de première ligne, sont développés. Il s'agit notamment de ZUMA-7 (NCT03391466), un essai randomisé de phase 3 d'axi-cel par rapport au traitement standard ; BELINDA (NCT03570892), un essai randomisé de phase 3 de tisa-cel par rapport au traitement standard ; et TRANSFORM (NCT03575351), un essai randomisé de phase 3 de liso-cel par rapport au traitement standard.

### a) ZUMA-7 (88)

L'étude ZUMA-7, une étude internationale de phase 3, randomisée, comparant axi-cel au traitement standard comme traitement de deuxième

intention chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'axi-cel versus le traitement de référence (chimiothérapie à haute dose puis autogreffe de cellules souches).

## Design

Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 18 ans et souffraient d'un lymphome à grandes cellules B confirmé histologiquement, selon les critères de classification (2016) de l'Organisation mondiale de la santé, qui était réfractaire au traitement de première ligne ou qui avait rechuté après une rémission complète au plus tard 12 mois après la fin d'une chimio-immunothérapie de première ligne comprenant un anticorps monoclonal anti-CD20 et un régime contenant des anthracyclines.

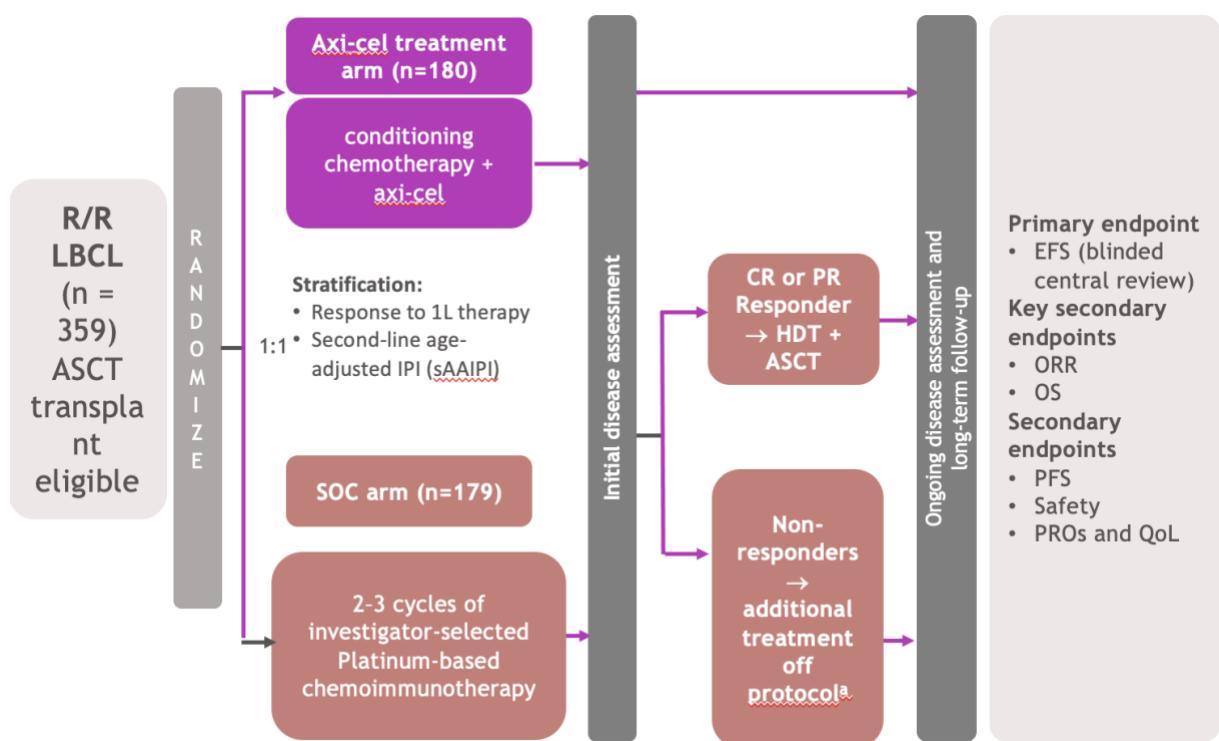


Figure 26 : Design de l'étude ZUMA-7

Après sélection, les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir axi-cel ou une chimio-immunothérapie standard choisie par l'investigateur. La randomisation a été stratifiée en fonction de la réponse au traitement de première ligne (maladie réfractaire ou récidive) et de l'IPI

de deuxième ligne ajustée à l'âge. Les patients du groupe axi-cel ont subi une leucaphérèse, suivie d'une chimiothérapie de conditionnement à base de cyclophosphamide et de fludarabine à -5, -4 et -3 jours avant de recevoir une perfusion unique d'axi-cel. La thérapie de bridge facultatif était limitée aux glucocorticoïdes. Les patients du groupe de traitement standard ont reçu deux ou trois cycles de chimio-immunothérapie à base de platine, définie par le protocole et choisie par l'investigateur. Les patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle ont reçu une chimiothérapie à haute dose accompagnée d'une autogreffe de cellules souches.

Bien que le croisement entre les groupes de traitement n'ait pas été prévu, les patients n'ayant pas obtenu de réponse au traitement standard pouvaient recevoir une immunothérapie cellulaire en dehors du protocole (changement de traitement).

Le principal critère d'évaluation était la survie sans événement (définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la première date de progression de la maladie selon la classification de Lugano, le début d'une nouvelle thérapie pour le lymphome, le décès, quelle qu'en soit la cause, ou une meilleure réponse de maladie stable jusqu'à et y compris la réponse lors de l'évaluation du 150e jour après la randomisation). Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la réponse, la survie globale, la survie sans progression (définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause) et l'incidence des événements indésirables. Les tests statistiques des critères d'évaluation primaires et secondaires ont été effectués de manière hiérarchique.

## — Résultats

Au 18 mars 2021, le suivi médian entre la randomisation et la date de collecte des données était de 24,9 mois. L'âge médian des patients était de 59 ans.

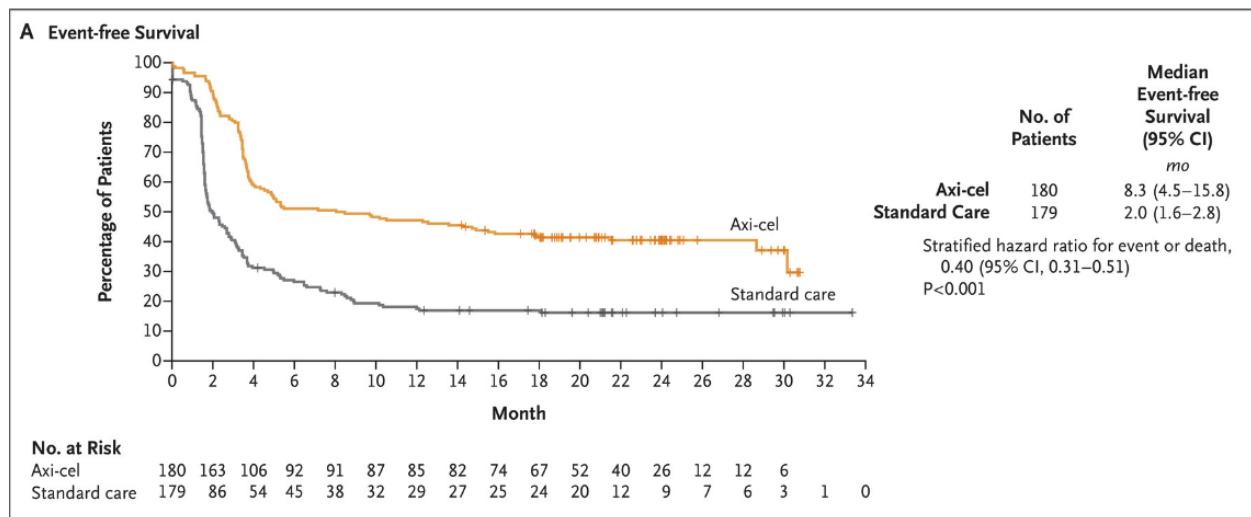


Figure 27 : Résultat du critère principal de l'étude ZUMA-7 : Survie sans progression

La survie médiane sans événement était significativement plus longue dans le groupe axi-cel (8,3 mois) que dans le groupe de traitement standard (2,0 mois). La survie estimée sans événement à 24 mois était de 41 % dans le groupe axi-cel, contre 16 % dans le groupe de traitement standard.

Les courbes de survie sans événement démontrent donc que le traitement par axi-cel était plus efficace par rapport au traitement standard.

Un syndrome de libération de cytokines est survenu chez 157 patients (92%) ayant reçu axi-cel, avec un événement de grade 3 ou plus chez 11 patients (6%). Aucun décès lié au syndrome de libération de cytokines n'est survenu.

Des événements neurologiques sont survenus chez 102 patients (60 %) ayant reçu axi-cel et chez 33 (20 %) ayant reçu le traitement standard ; des événements neurologiques de grade 3 ou plus sont survenus chez 36 patients (21 %) et 1 patient (1 %), respectivement. Aucun décès lié à des événements neurologiques n'est survenu.

## b) TRANSFORM (89)(90)

TRANSFORM est une étude pivotale de phase 3, globale, randomisée, ouverte, sur le liso-cel chez des adultes atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire.

L'objectif de l'essai était de comparer l'efficacité et la sécurité du liso-cel avec le traitement standard actuel (trois cycles d'immunochimiothérapie de sauvetage à base de platine suivis d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients en réponse complète ou partielle après le traitement de sauvetage) en tant que traitement de deuxième intention chez les patients atteints de LDGCB primaire réfractaire ou en rechute précoce destinés à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

## — Design

Les patients éligibles étaient âgés de 18 à 75 ans, considérés comme éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, présentant un LDGCB réfractaire à un traitement de première intention comprenant une anthracycline et un anticorps monoclonal anti-CD20, ou en rechute dans les 12 mois suivant la réponse initiale à ce traitement.

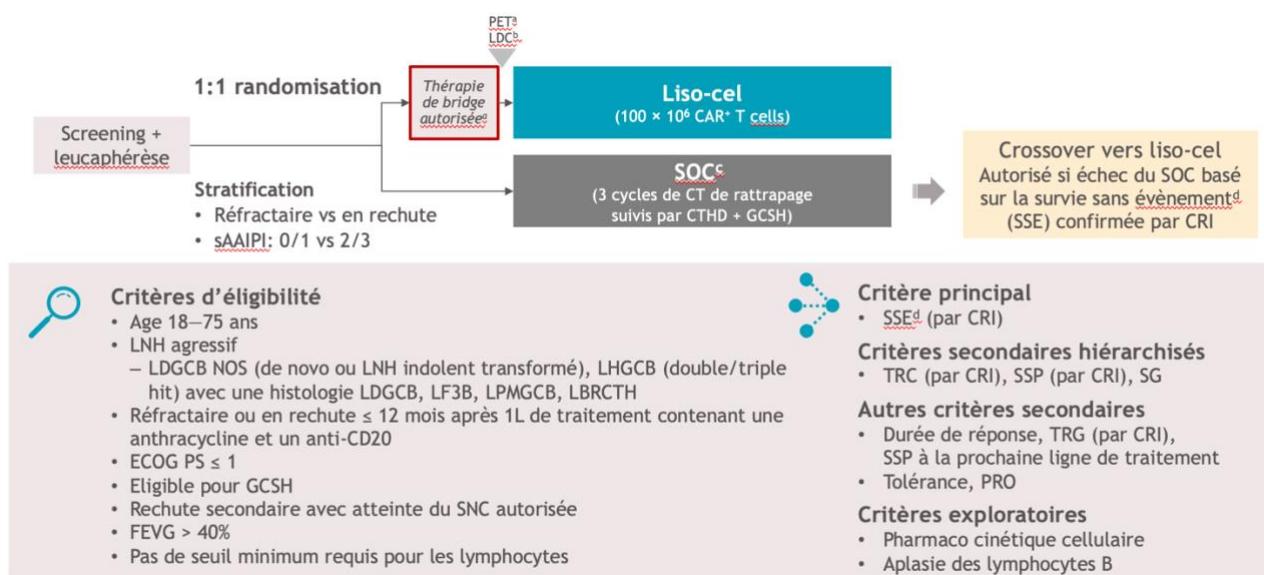


Figure 28 : Design de l'étude TRANSFORM

Tous les patients ont subi une leucaphérèse avant d'être assignés de manière aléatoire, avec un rapport de 1:1, au bras liso-cel ou au bras SOC. Les patients randomisés dans le groupe liso-cel ont reçu une chimiothérapie de déplétion lymphatique (fludarabine, 30 mg/m<sup>2</sup> et cyclophosphamide, 300 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 3 jours), suivie d'une perfusion de liso-cel. La

thérapie de bridge avec un cycle unique de l'un des régimes de chimiothérapie à base de platine SOC définis par le protocole a été autorisé à la discrétion de l'investigateur pendant la fabrication de liso-cel.

Les patients randomisés dans le groupe SOC ont reçu 3 cycles d'immunochimiothérapie (au choix de l'investigateur : R-DHAP ; R-ICE ; ou R-GDP [rituximab, gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine]), la réponse étant évaluée par TEP/tomographie assistée par ordinateur après 3 cycles. Les patients en réponse (RC ou RP) ont été soumis à une chimiothérapie à haute dose (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan) et à une GCSA. Les patients du groupe SOC ont été autorisés à passer d'un groupe à l'autre et à recevoir liso-cel. Les patients du groupe SOC ont été autorisés à passer d'un groupe à l'autre et à recevoir liso-cel à condition d'une réponse insuffisante après 3 cycles de SOC, d'une progression de la maladie à tout moment ou de l'absence de RC 18 semaines après la randomisation.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie sans événement (SSE) basée sur l'évaluation de l'IRC selon les critères de Lugano 2014 , définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause, la progression de la maladie, l'absence de RC ou de RP 9 semaines après la randomisation (évaluée après 3 cycles de SOC et 5 semaines après la perfusion de liso-cel), ou le début d'un nouveau traitement antinéoplasique en raison de problèmes d'efficacité, selon ce qui survient en premier lieu. Les principaux critères secondaires d'efficacité étaient le taux de RC, la survie sans progression (SSP) et la SG.

Les critères d'évaluation de la sécurité comprenaient le type, la fréquence et la gravité des événements indésirables (EI) et des EI graves.

## — Résultats

À la date de collecte des données de l'analyse primaire, le 13 mai 2022, le suivi médian était de 17,5 mois. Au total, 184 patients ont été répartis de manière aléatoire, avec 92 patients dans chaque bras.

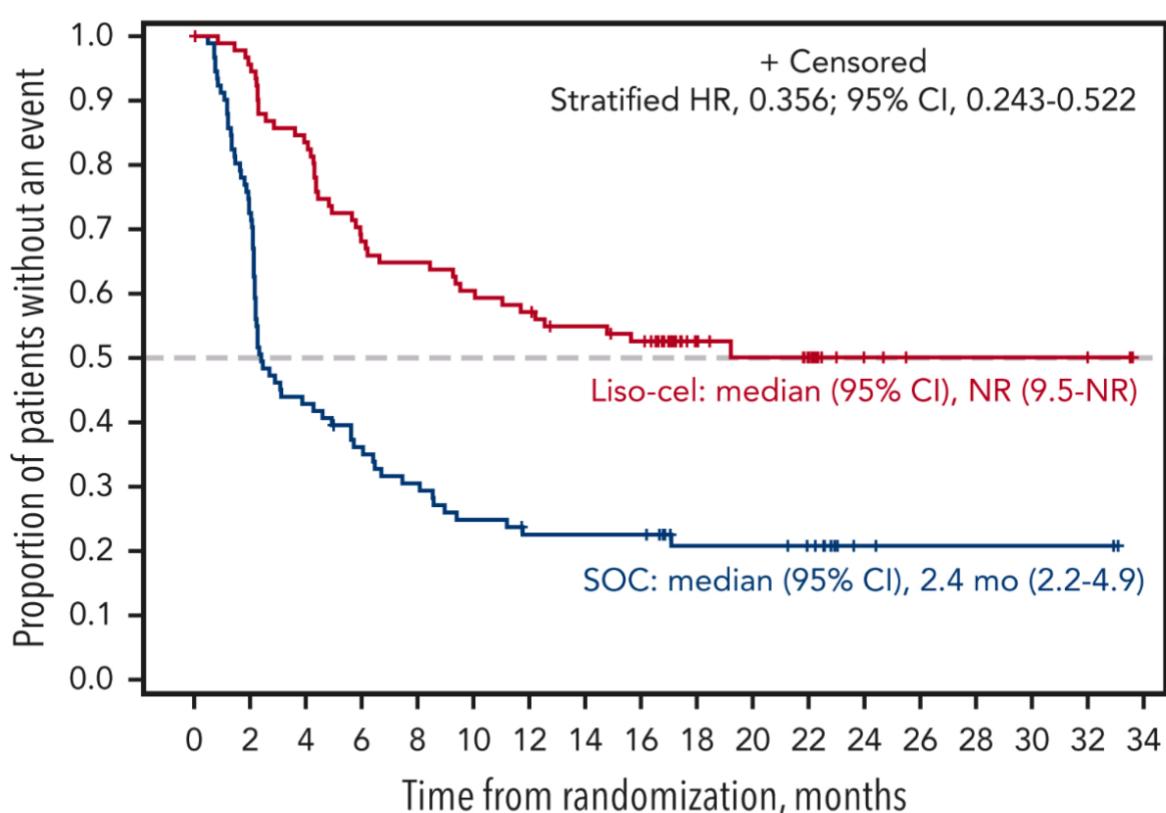
**A**

Figure 29 : Résultat du critère primaire (SSE) de l'étude TRANSFORM

La médiane de l'SSE n'a pas été atteinte pour liso-cel contre 2,4 mois pour SOC. Les taux d'SSE à 18 mois étaient de 52,6 % pour le liso-cel contre 20,8 % pour le SOC.

Les principaux critères d'évaluation secondaires, à savoir le taux de RC et la SSP, ont été atteints, démontrant la supériorité du liso-cel par rapport au SOC. Le taux de RC était de 74 % pour le liso-cel contre 43 % pour le SOC.

Au niveau de la tolérance spécifique CAR-T, les taux de SRC et de neurotoxicités de tout grade étaient respectivement de 49 % et 11 %, les SRC et neurotoxicités de grade 3 n'étant que de 1 % et 4 % respectivement ; il n'y a pas eu d'événements de grade 4 ou 5.

Avec un suivi médian de 17,5 mois, l'analyse primaire de l'étude TRANSFORM a confirmé la supériorité du liso-cel sur le SOC. Le traitement par liso-cel a entraîné des améliorations significatives de la SSE, du taux de RC et de la SSP. Conformément aux études précédentes sur le liso-cel, les taux de SRC et de neurotoxicités de tous grades et sévères étaient relativement faibles.

### **c) BELINDA (91)**

BELINDA est un essai international de phase 3, randomisé, qui compare l'efficacité et la sécurité du tisagenlecleucel à celles des stratégies actuelles de traitement de deuxième ligne standard, qui sont la chimio-immunothérapie de sauvetage suivie d'une thérapie à haute dose et l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints d'un lymphome agressif réfractaire ou en rechute dans les 12 mois.

#### **— Design**

Les patients éligibles étaient âgés de 18 ans ou plus et souffraient d'un lymphome agressif à cellules B confirmé histologiquement, réfractaire (absence de réponse complète) ou en rechute après avoir reçu un anticorps anti-CD20 de première intention et un traitement contenant de l'anthracycline dans les 12 mois suivant la dernière dose. Les patients devaient être éligibles pour une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Après la leucaphérèse, les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 et ont été répartis dans un groupe de traitement. La stratégie de traitement par tisagenlecleucel consistait en un traitement de transition facultatif, une chimiothérapie de déplétion lymphatique et une perfusion intraveineuse unique de cellules CAR-T. La stratégie de traitement standard consistait en un choix par l'investigateur de quatre schémas de chimiothérapie préspécifiés (identique au traitement de pont) suivis, chez les patients présentant une réponse, d'une chimiothérapie à haute dose et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

Le principal critère d'évaluation était la survie sans événement, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et l'apparition d'une maladie stable ou progressive à la semaine 12 ou après l'évaluation par le comité d'examen indépendant selon les critères de Lugano ou le décès à tout moment. Le critère d'évaluation secondaire, la survie globale, ne devait être testé formellement entre les groupes de traitement que si les résultats du critère d'évaluation primaire étaient significatifs.

## Résultats

Au 6 mai 2021, 322 patients au total avaient été randomisés, 162 dans le groupe tisagenlecleucel et 160 dans le groupe de traitement standard.

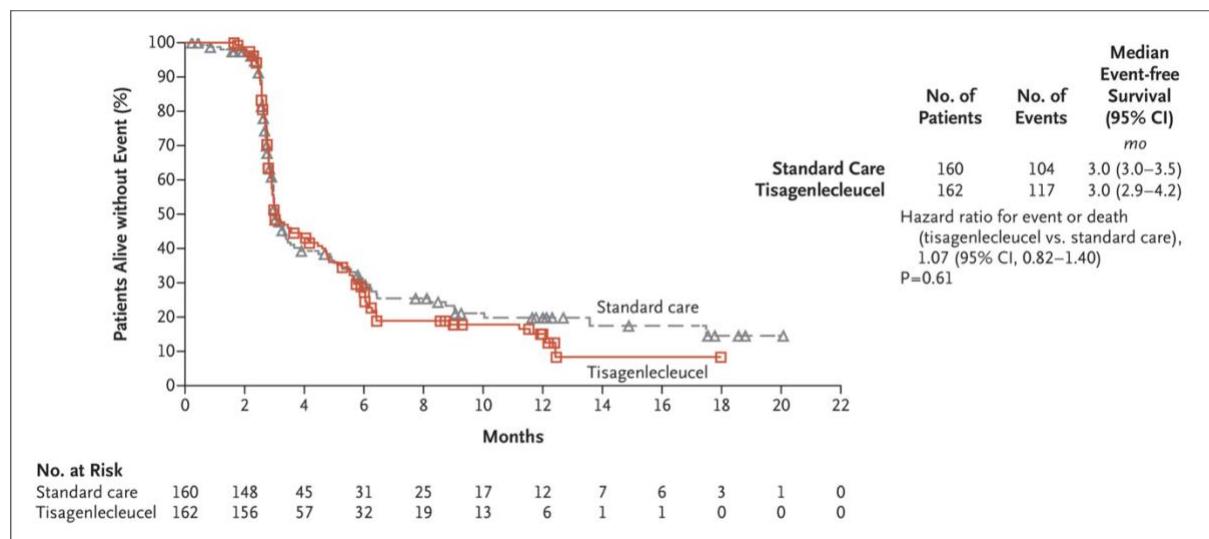


Figure 30 : Résultat du critère primaire SSE de l'étude BELINDA

La survie sans événement n'a pas été significativement différente entre les groupes de traitement (tisagenlecleucel vs. soins standards). La survie médiane sans événement dans les deux groupes était de 3,0 mois.

Dans le groupe tisagenlecleucel, 95 des 155 patients (61,3 %) ayant reçu une perfusion ont présenté un syndrome de libération de cytokines ; 8 patients (5,2 %) ont présenté un syndrome de libération de cytokines de grade 3 ou plus.

Au total, 16 patients (10,3 %) du groupe tisagenlecleucel ont présenté des événements neurologiques après la perfusion ; 3 patients (1,9 %) ont présenté un événement neurologique de grade 3 ou supérieur.

L'essai a été conçu dans l'espoir que la stratégie de traitement par tisagenlecleucel donnerait des résultats supérieurs à ceux du traitement standard actuel dans le cadre d'une thérapie de deuxième ligne, en particulier chez les patients dont la maladie est réfractaire à la chimiothérapie. Cependant, cela n'a pas été observé en termes de survie sans événement entre les deux stratégies de traitement contrairement aux deux autres études de phase 3 présentées précédemment.

### **3.3.3. Développement clinique en 2<sup>ème</sup> ligne – Patients non-éligibles à l'autogreffe**

#### **a) ALYCANTE (92)**

Bien qu'axi-cel n'ait pas été évalué en tant que thérapie de seconde ligne chez les patients atteints de LDGCB R/R qui ne sont pas éligibles pour une HDCT/ASCT, les données des essais cliniques et les données réelles ont montré que la thérapie cellulaire CAR-T est faisable dans un sous-ensemble de patients non éligibles pour une transplantation. Dans ce contexte, l'étude de phase 2 (ALYCANTE) pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'une perfusion unique d'axi-cel comme traitement de seconde ligne chez des patients atteints de LDGCB R/R à haut risque jugés inéligibles pour une GSCH mais éligibles pour une thérapie cellulaire CAR-T.

ALYCANTE est un essai de phase 2, prospectif, monocentrique, ouvert et en cours. Les participants à l'étude ont été recrutés dans 18 centres en France.

#### **— Design**

Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 18 ans ou plus et souffraient d'un lymphome non hodgkinien agressif à cellules B confirmé histologiquement, diagnostiqué selon les critères de classification de l'Organisation mondiale de la santé de 2016, comme LDGCB, lymphome à cellules B de haut grade ou lymphome folliculaire de grade 3B. La maladie devait être réfractaire ou avoir rechuté pas plus de 12 mois après la fin

d'une chimio-immunothérapie de première ligne contenant un anticorps monoclonal CD20 et un traitement contenant des anthracyclines (CHOP). Le critère d'évaluation principal était la réponse métabolique complète (RMC) évaluée par l'investigateur à 3 mois de la perfusion d'axi-cel. Les critères d'évaluation secondaires étaient le taux de réponse global (TRG) à 3 mois de la perfusion d'axi-cel, la RMC à 6 mois de la perfusion d'axi-cel et la tolérance entre autres.

### — **Résultats**

La RMC à 3 mois de l'infusion d'axi-cel, telle qu'évaluée par l'investigateur selon les critères de réponse de Lugano, était de 71,0 %. Trois mois après l'injection d'axi-cel, le TRG évalué par l'investigateur était de 75,8%.

Un syndrome de libération de cytokines a été observé chez 93,5 % des patients, avec un SRC de grade 3 ou plus chez 8,1 % d'entre eux.

Un syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) a été observé chez 51,6 % des patients, avec un ICANS de grade 3 ou plus chez 14,5 % des patients.

Dans cette étude prospective, multicentrique, ouverte et de phase 2, une perfusion unique d'axi-cel a été associée à un profil de sécurité gérable et à une activité antitumorale élevée.

### **b) PILOT (93)**

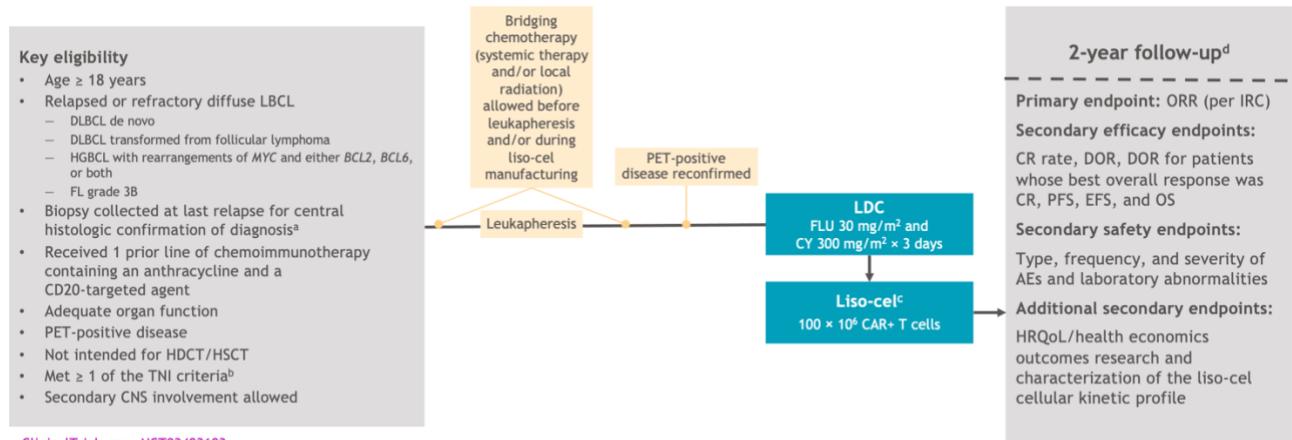
L'objectif recherché est d'évaluer l'activité et la sécurité du liso-cel chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire non destiné à une GCSH après une ligne de traitement précédente.

PILOT est une étude ouverte de phase 2 qui a recruté des patients dans 18 centres hospitaliers aux États-Unis.

### — **Design**

Les patients éligibles étaient âgés de 18 ans ou plus et présentaient un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (de novo ou transformé à partir d'un lymphome folliculaire) ; un lymphome à cellules B

de haut grade avec réarrangements de MYC et de BCL2, BCL6, ou des deux (lymphome à double ou triple hit), ou un lymphome folliculaire de grade 3B ; et une maladie positive au TEP-scan. Ils devaient également répondre à au moins un des critères de transplantation non prévue suivants : âge de 70 ans ou plus, statut de performance ECOG de 2 ou autres anomalies des fonctions organiques. Les critères d'inéligibilité à la greffe ont été établis à partir des définitions institutionnelles d'inéligibilité à la greffe dans 25 centres de recherche aux États-Unis et en Europe, sur la base d'un questionnaire du promoteur.



ClinicalTrials.gov: NCT03483103.

Data cutoff date: September 24, 2021.

Figure 31 : Design de l'étude PILOT

Les patients ont reçu une chimiothérapie de déplétion lymphatique (fludarabine intraveineuse 30 mg/m<sup>2</sup> et cyclophosphamide intraveineux 300 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 3 jours) suivie, 2 à 7 jours plus tard, de deux perfusions séquentielles de liso-cel (doses cibles égales de cellules CAR-T+ CD8+ et CD4+).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse global et a été évalué chez tous les patients qui ont reçu le liso-cel et dont la maladie était confirmée positive par TEP avant l'administration du liso-cel sur la base d'un comité d'examen indépendant selon les critères de Lugano 2014. La sécurité a été évaluée chez tous les patients ayant reçu du liso-cel.

## Résultats

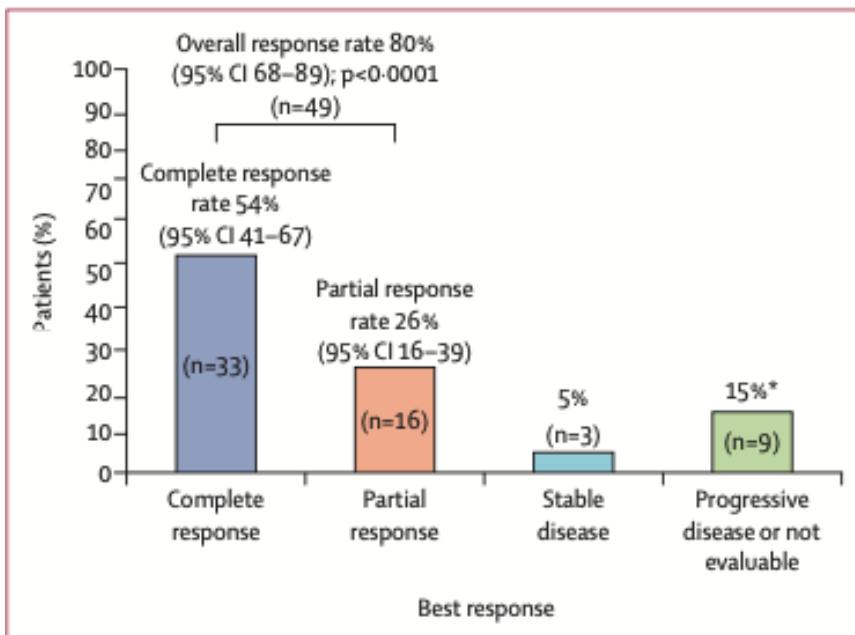


Figure 32 : Résultats des taux de réponse des patients de l'étude PILOT

Au niveau des résultats, 61 patients ont reçu le liso-cel ; l'âge médian était de 74 ans. Le suivi médian pendant l'étude a été de 12,3 mois et 49 (80%) patients ont eu une réponse globale.

Il n'y a eu aucun décès lié au traitement. Un syndrome de libération de cytokines est survenu chez 23 patients (38% ; grade 3 chez un patient) et des événements neurologiques chez 19 patients (31% ; grade 3 chez trois patients), mais aucun événement de grade 4 ou décès n'a été enregistré.

Liso-cel a permis d'obtenir des réponses cliniquement significatives et durables dans une population de patients dont le pronostic était historiquement mauvais et qui ne disposaient d'aucune option thérapeutique curative. La perfusion de liso-cel a permis d'obtenir des taux élevés de réponse globale (80 %) et de réponse complète (54 %), ainsi que des réponses durables chez les patients ayant obtenu une réponse complète. Des réponses ont été observées dans tous les sous-groupes préspécifiés, y compris chez les patients présentant des caractéristiques à haut risque.

Dans cette population plus âgée et présentant davantage de comorbidités, le profil de sécurité du liso-cel était cohérent avec les études précédentes, et aucun signal de sécurité nouveau ou accru n'a été observé.

### **3.3.4. Bilan**

Dans les récentes études de phase 3 portant sur ces trois thérapies par CAR-T cell, de nombreuses données se sont ajoutées dans des populations de patients similaires atteints de LDGCB de deuxième ligne. L'étude ZUMA-7, avec un suivi médian de 24,9 mois, a démontré qu'axi-cel a conduit à une amélioration significative de la SSE (SSE médiane, 8,3 vs 2,0 mois) et du taux de RC (65% vs 32%) par rapport au SOC. Les taux de SRC de tout grade et de SRC sévère étaient respectivement de 92 % et 6 %, et les taux de neurotoxicité de tout grade et de neurotoxicité sévère étaient respectivement de 60 % et 21 %.

En revanche, le tisa-cel ne s'est pas révélé supérieur au SOC dans l'étude BELINDA, avec une SSE médiane de 3,0 mois et un taux de RC de 28 % dans les deux groupes. La SSE médiane pour liso-cel dans TRANSFORM n'a pas été atteinte après un suivi médian de 17,5 mois, et le taux de RC était de 74%. L'incidence des SRC et des neurotoxicités de tous grades et sévères a également été notablement plus faible avec le liso-cel qu'avec le axi-cel dans l'étude ZUMA-7. Dans l'étude TRANSFORM, 63% des patients du groupe SOC ont reçu le liso-cel comme traitement de troisième ligne, alors que dans l'étude ZUMA-7, 56% des patients du groupe SOC ont reçu une thérapie par CAR-T cell commerciale comme traitement de troisième ligne. Les principales différences étaient qu'un cycle de thérapie de bridge avec l'un des schémas SOC définis par le protocole était autorisé dans TRANSFORM, alors que la thérapie de bridge était limité aux glucocorticoïdes dans ZUMA-7 ; cependant, TRANSFORM comprenait un crossover intégré, permettant un traitement immédiat par liso-cel (médiane, 15 jours), ce qui ne serait pas applicable dans un contexte réel.

Ces résultats soutiennent l'utilisation de la thérapie CAR-T comme traitement de seconde ligne pour les patients atteints de LDGCB. Il est

intéressant de noter que les patients du groupe liso-cel ont eu une SSE plus longue et des taux de réponse plus élevés que ceux qui sont passés au liso-cel en tant que traitement de troisième ligne. Ce résultat suggère que les patients qui ont connu un échec avec la deuxième ligne d'immunochimiothérapie avant le traitement par cellules CAR-T pourraient avoir développé une maladie plus résistante ou rapidement progressive. Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés pour les patients du bras SOC de l'étude ZUMA-7, qui ont reçu un traitement par cellules CAR-T en troisième intention. Dans l'ensemble, ces données confirment l'importance d'un traitement plus précoce avec la thérapie CAR T-cell.

Elles complètent également les données de l'étude PILOT, qui a démontré un bénéfice clinique du liso-cel chez les patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaires qui n'étaient pas destinés à subir une greffe, ce qui confirme l'efficacité du liso-cel en tant que traitement de deuxième intention dans une large population de patients atteints de LDGCB.

### **3.3.5. Indications et accès au marché (94)(16)**

Au cours de l'été 2018, deux médicaments à base de cellules CAR-T ont reçu leur première autorisation de mise sur le marché en Europe dans le traitement du lymphome à cellules B (3e ligne de traitement ou plus) :

- tisagenlecleucel (KYMRIAH®, Novartis)
- axicabtagene ciloleucel (YESCARTA®, Gilead).

Depuis, d'autres entreprises ont rejoint le marché des cellules CAR-T et/ou développent actuellement leurs propres produits mais dans le LDGCB, nous observons l'arrivée du lisocabtagene maraleucel (BREYANZI®, Bristol Myers Squibb).

Aujourd'hui, seul axi-cel et liso-cel ont obtenu respectivement, une autorisation de mise sur le marché dans l'indication « le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome à cellules B de haut grade ayant rechuté dans les 12 mois après

la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires » et « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LCBHG) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) ».

Ces deux médicaments sont actuellement disponibles en accès précoce, qui vient d'être renouvelé respectivement en juillet 2023 pour axi-cel et septembre 2023.

### **3.3.6. Implémentation des CAR-T cell dans la pratique clinique**

#### **a) Utilisation de la thérapie cellulaire dans les centres**

Comme nous l'avons démontré, les essais cliniques incluant des thérapies cellulaires par CAR-T ont démontré des bénéfices cliniques dans le LDGCB en 3<sup>ème</sup> ligne puis en 2<sup>ème</sup> ligne en R/R. Ces résultats ont permis d'obtenir l'autorisation d'accès précoce de ces produits dès la deuxième ligne chez des patients éligible à l'autogreffe. Les résultats des études de troisième et de deuxième ligne en rechute démontrent que les CAR-T cell sont désormais le meilleur traitement disponible chez les patients éligibles à ces produits.

De plus, ces découvertes ont été complétés par des résultats prometteurs chez des patients non-éligibles à cette autogreffe.

En effet, de nombreux patients ne sont pas éligibles à l'autogreffe en raison de leur faible réponse, de leur âge avancé, de leurs comorbidités ou de l'absence de donneur. Une nouvelle approche thérapeutique, telle que la thérapie cellulaire CAR-T, est donc nécessaire pour traiter la fraction chimioréfractaire et inéligible à l'ASCH des patients atteints de LDGCB r/r. Que ce soit la thérapie par CAR-T cell ou l'autogreffe, ce sont deux thérapies intensives et potentiellement curatives, mais dont l'efficacité et la toxicité diffèrent. La GSCH peut être proposée aux patients "fit" (c'est-à-dire généralement "jeunes" avec peu de comorbidités) présentant une maladie chimiosensible. D'autre part, des études en situation réelle ont montré que

les cellules CAR-T peuvent être administrées en toute sécurité à des patients moins en forme et plus âgés. Il existe donc une population potentiellement importante de patients à qui l'on peut proposer une thérapie par cellules CAR-T bien qu'ils ne soient pas éligibles pour une GSCH. Au fur et à mesure que le rôle relatif de la GSCH et des CAR-T cells évolue, la reconnaissance et la définition de cette population peuvent s'avérer de plus en plus pertinentes.(95)

Nous pouvons retrouver ci-dessous un tableau récapitulatif des profils patient en fonction des critères d'éligibilité à la GSCH ou aux CAR-T cells.

Group		Double eligible	Single eligible	Ineligible
Transplant-eligible		+	-	-
CAR T-eligible		+	+	-
Eligibility criteria				
Patient	Fitness	Fit	Not fit but not frail	Frail
	Age (years)	≤65-70	>65-70	-
	Performance status	Good	Intermediate	Poor
	Organ functions	Good	Intermediate	Poor
	Comorbidities	Low	Intermediate	High
Treatment	Prior ASCT	No	Yes	-
Graft	Stem cell collection	Successful	Failure	-
Tumor	Tumour response	Remission	Refractory	-

*Figure 33 : Groupes de patients et critères basés sur l'éligibilité à la GSCH et aux CAR-T cells*

Les essais cliniques ont montré que la thérapie par cellules CAR-T est réalisable chez des patients qui ne sont pas éligibles pour une GSCH (Voir Annexe). Il est donc important d'identifier cette population "subtile mais réelle" de patients qui ne sont pas éligibles à un ASCT mais qui sont éligibles aux CAR T-cells. Cette population de patients sera mieux définie au fur et à mesure que les experts acquièrent de l'expérience avec la thérapie par CAR-T cell. En particulier, il sera important d'avoir plus de connaissances en matière de morbidité et de mortalité liées au traitement et, si possible, de développer des scores capables de prédire le risque de toxicités

graves/létales (aiguës et différées) après l'administration de CAR T-cells. Enfin, les critères d'éligibilité aux CAR-T cell offrent plus de flexibilité aux experts par rapport aux critères de l'autogreffe ce qui permet également une utilisation plus large de cette thérapie cellulaire.

### **b) Données en vie réelle**

En France, LYSA-LYSARC est une société savante qui a monté un projet visant à collecter des données sur les patients qui peuvent recevoir des cellules CAR-T. De cette volonté commune découle le dispositif DESCAR-T, qui permet l'enregistrement et le suivi des patients traités par des cellules CAR-T. (96)

Le registre de vie réelle multicentrique DESCAR-T vise à expliquer le parcours CAR-T Cells des patients atteints d'hémopathie. Les adultes et les enfants traités par CAR-T Cells sont inclus dans le recueil des données à partir du 1 juillet 2018. Les patients qui répondent aux critères AMM des CAR-T cells sont acceptés. Les patients sont traités conformément aux pratiques de leur centre qualifié pour réaliser des CAR-T cells, et les données cliniques sont directement issues des dossiers médicaux.

Les données centralisées de DESCAR-T sont collectées par des centres qui peuvent être utilisées à des fins académiques et médicales.

Le but du recueil de données d'efficacité via un registre était de caractériser le profil d'efficacité et de tolérance à court et long terme de ces nouveaux médicaments dans les conditions réelles d'utilisation. De plus, une collaboration a été mise en place avec les départements d'information médicale des hôpitaux afin qu'ils puissent utiliser les données extraites du registre DESCAR-T comme base pour le remboursement des CAR-T cells et des séjours hospitaliers. En ce qui concerne l'organisation des soins, les patients éligibles pour un traitement par CAR-T cells sont présentés lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre qualifié, conformément à l'arrêté ministériel du 8 août 2019.(97) Les données cliniques sont directement collectées à partir des dossiers médicaux et les patients sont traités selon les pratiques habituelles des centres.

TABLEAU I  
objectifs de DESCAR-T

Objectif principal	Évaluer la survie globale des patients éligibles aux cellules CAR-T
Objectifs secondaires	<p>Évaluer l'efficacité des cellules CAR-T en vie réelle sur le taux de réponse objective, la survie sans progression, la durée de la réponse</p> <p>Évaluer la survie globale depuis l'administration des cellules CAR-T pour les patients traités</p> <p>Décrire le profil de sécurité à court et long terme des patients traités par cellules CAR-T</p> <p>Décrire la population éligible à un traitement par cellules CAR-T, dont les lignes de traitement antérieures précédant l'éligibilité à un traitement par cellules CAR-T</p> <p>Décrire les délais relatifs aux différentes étapes entre l'éligibilité et l'injection</p> <p>Évaluer l'impact du délai d'administration sur le contrôle de la maladie en mesurant le taux d'échec d'administration des cellules CAR-T après commande</p> <p>Décrire les causes de non-éligibilité aux cellules CAR-T post RCP</p>
Objectifs exploratoires	<p>Identifier des facteurs prédictifs d'efficacité dont les traitements de « bridging » (traitement de contrôle de la maladie entre l'aphérese et l'administration du traitement par cellules CAR-T) et les données biologiques collectées dans la biobanque LYSA/LYSARC</p> <p>Décrire et évaluer l'impact éventuel des traitements de « bridging » administrés entre l'aphérese et l'administration du traitement par cellules CAR-T (traitements de « bridging »)</p> <p>Décrire les autres traitements utilisés avant et après l'injection du traitement par cellules CAR-T, y compris tocilizumab, immunoglobulines polyvalentes (Ig IV ou Ig SC) et corticostéroïdes</p> <p>Décrire la persistance des cellules CAR-T sur la base des données disponibles (<i>note: aussitôt qu'une technique standardisée sera disponible, elle pourra être déployée dans les centres, et le recueil des données sera possible dans le Registre</i>)</p> <p>Décrire la prise en charge ultérieure (y compris les éventuelles nouvelles administrations de traitements par cellules CAR-T)</p>

Figure 34 : Objectifs de l'élaboration du registre DESCAR-T

Grâce à ce registre de données, des études en vie réelle ont pu être menées et donnent des tendances sur l'impact des CAR-T cell dans son utilisation dans les centres français et ainsi, avoir des données plus matures d'efficacité permettant de mesurer la survie globale des patients dans le registre.

En effet, des investigateurs français ont pu mener une étude sur les patients atteints de lymphome agressif à cellules B après l'échec de la thérapie CAR-T anti-CD19 grâce aux données du registre. (98) En effet, les CAR-T cell anti-CD19 représentent une avancée majeure dans le traitement des lymphomes agressifs à cellules B récidivants/réfractaires. Cependant, un nombre important de patients sont en situation d'échec (rechute ou ne répondent pas aux CAR-T cells).

Dans cette étude, parmi les 550 patients enregistrés dans le registre français DESCAR-T, 238 (43,3 %) ont connu une progression/récidive, avec un suivi médian de 7,9 mois.

Au moment de l'injection, 66% des patients présentaient une maladie progressive. L'échec du traitement par cellules CAR-T est survenu après une durée médiane de 2,7 mois. Cinquante-quatre patients (22,7 %) ont présenté un échec très précoce (jour [J] 0-D30) ; 102 (42,9 %) ont présenté un échec précoce (J31-D90), et 82 (34,5 %) ont présenté un échec tardif (>D90).

La survie médiane sans progression était de 2,8 mois et la survie globale médiane de 5,2 mois. La SG médiane pour les patients en échec pendant D0-D30 par rapport à après D30 était de 1,7 vs 3,0 mois, respectivement. Dans l'ensemble, 47,9 % des patients étaient en vie à 6 mois, mais seulement 18,9 % étaient en vie après un échec très précoce.

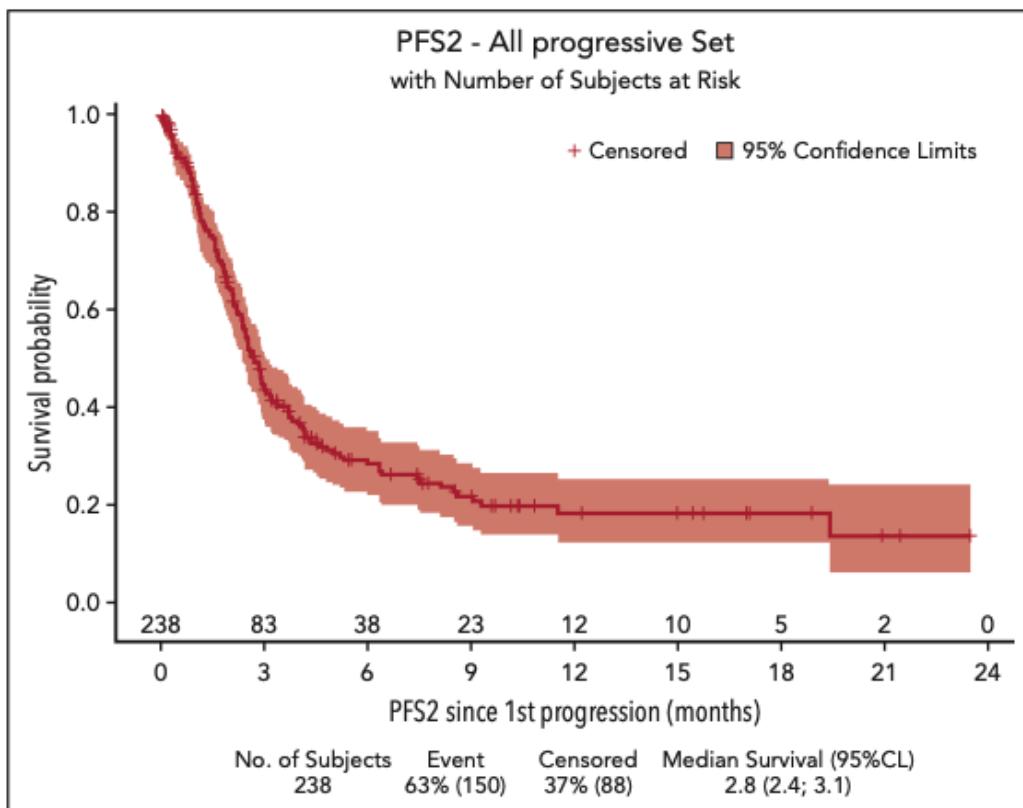


Figure 35 : Survie sans progression des patients LDGCB après échec du traitement par CAR-T cell anti-CD19

Beaucoup d'efforts ont été fourni pour définir les caractéristiques des patients à haut risque de rechute, reflétant les éléments cliniques et biologiques correspondant à une maladie non contrôlée, et ceux qui sont potentiellement pertinents (y compris le volume tumoral métabolique total, la LDH, et le statut CD19).

D'autres stratégies thérapeutiques (immunothérapie par anticorps bispécifiques, lénalidomide) peuvent améliorer la SSP chez ces patients. Néanmoins, le traitement des patients atteints de LNH agressif R/R après l'échec d'une cellule CAR T anti-CD-19 constitue un besoin médical non satisfait, et d'autres stratégies innovantes sont nécessaires pour améliorer les résultats pour ces patients. Malgré tout, les résultats démontrés en termes d'efficacité des CAR-T cell pour les patients en deuxième ligne du LDGCB et les autorisations d'accès précoce du médicament permettront aux CAR-T cell d'être utilisé plus largement et d'avoir de meilleurs résultats.

Cette étude française est un exemple de ce que peut apporter le registre DESCAR-T en termes de données afin de répondre aux nombreuses questions encore en suspens dans la prise en charge thérapeutique par CAR-T cell et surtout, son suivi à moyen et long terme.

### **c) Limites et questions en suspens**

Beaucoup d'attentes sont émises dans cette thérapie innovante mais il reste plusieurs freins à son utilisation en pratique clinique.

Par exemple, le prochain défi de la thérapie par CAR-T cell est la prise en compte des besoins à long terme des patients traités par la thérapie cellulaire CAR-T. En raison de la nature unique des cellules CAR-T, le suivi des réponses en cours et l'évaluation du risque de rechute constituent de nouveaux défis. Les données pharmacocinétiques cellulaires recueillies jusqu'à présent suggèrent que les aspects structurels des produits CAR (domaines co-stimulateurs en particulier) peuvent influencer certains aspects de la cinétique cellulaire, de la persistance du transgène et de l'aplasie des lymphocytes B. Il est toutefois nécessaire de poursuivre les

recherches afin de déterminer si les cellules CAR-T sont capables de répondre aux besoins des patients.

Le succès de ces essais CAR-T de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne dans le LDGCB a conduit à une augmentation majeure des essais cliniques incluant cette thérapie. Ces efforts tenteront de répondre à des questions clés, telles que : les thérapies combinées amélioreront-elles les résultats obtenus jusqu'à présent ? Le traitement par cellules CAR-T peut-il être étendu à d'autres groupes de patients atteints d'autres types de lymphomes avec le même succès ? Peut-être dans d'autres pathologies lymphoïdes ? Les cellules CAR-T peuvent-elles être utilisées plus tôt dans le paradigme de traitement ?

Enfin, il est clair que la thérapie cellulaire par CAR-T ne pourra pas soigner tous les patients et pour plusieurs raisons. Une première raison évidente est la capacité de production des industriels. Il faut en moyenne 40 à 50 jours entre le prélèvement de lymphocytes au patient, la fabrication du médicament personnalisé que représente le CAR-T cell puis sa réinjection finale. La deuxième est son coût (environ 350 000€/injection unique)(99) qui reste très élevé même si un protocole thérapeutique en oncologie sur plusieurs années peut aisément dépasser ce prix. En France, environ 5000 nouveaux cas de LDGCB sont répertoriés chaque année dont 60% à 70% sont guéris en première ligne de traitement. D'après les avis de la Commission de la Transparence de YESCARTA® et BREYANZI®, la population cible que chacun de ces produits pourrait couvrir par an est seulement de 850 patients. C'est sans compter les différents facteurs sur l'état général du patient et ses critères d'éligibilité à recevoir un tel produit. Cela laisse une marge assez importante entre le nombre de patients à traiter chaque année dans le monde et les capacités de productions des laboratoires pharmaceutiques. D'autant plus que cet écart met en avant une certaine perte de chances pour les patients éligibles aux CAR-T cell en rechute ou réfractaire aux traitements précédents.

Une autre raison est son coût (environ 350 000€/injection unique)(99) qui reste très élevé même si un protocole thérapeutique en oncologie sur plusieurs années peut aisément dépasser ce prix. La complexité du processus de fabrication des CAR-T cells, qui nécessite une infrastructure spécialisée et une main-d'œuvre qualifiée, contribue à ce coût élevé.

## 4. Conclusion

L'émergence des CAR-T cells, ou cellules T à récepteur antigénique chimérique, a révolutionné la prise en charge des lymphomes diffus à grandes cellules B. Ces cellules T génétiquement modifiées ont permis d'apporter une nouvelle dimension à la lutte contre cette maladie, offrant une option thérapeutique prometteuse pour les patients r/r après une deuxième ligne ou plus. Mais également puis plus récemment, pour les patients r/r dans les 12 mois suivants la première ligne de traitement.(100)

En effet, les résultats des études cliniques de phase III sont sans appel. Un bénéfice en termes d'efficacité global (SSE, SSP) est démontré pour l'utilisation de liso-cel et d'axi-cel versus la chimiothérapie à haute dose, combinée à l'autogreffe en deuxième ligne de traitement du LDGCB.

Ces résultats ont permis d'inscrire ces CAR-T cells anti-CD19 comme le standard de traitement de cette indication chez les patients éligibles à recevoir cette thérapie cellulaire. Cependant, un suivi rapproché de la tolérance doit tout de même être effectué chez les patients, notamment à cause de l'incidence des syndromes de relargage en cytokines et des ICANS. Ces effets indésirables liés aux CAR-T cells nécessitent une surveillance étroite et une prise en charge appropriée par l'équipe médicale de thérapie cellulaire.

La prise en charge des patients traités par CAR-T est pluridisciplinaire et implique une évaluation approfondie de l'éligibilité du patient, une procédure de leucaphérèse, une modification génétique des cellules T du patient, et un suivi rigoureux du traitement. Cette prise en charge est organisée autour de centres de référence. En France, on compte 38 centres hospitaliers qualifiés pour dispenser des CAR-T cells dont 23 d'entre eux participaient activement au registre DESCAR-T en 2021.

L'objectif principal est d'activer tous les sites français qualifiés pour les CAR-T cells.(101) Les hôpitaux participants collaborent avec le registre pour

collecter et utiliser les données sur l'efficacité et la sécurité des CAR-T cells. Les patients éligibles pour un traitement par CAR-T cells sont présentés lors d'une RCP d'un centre qualifié et sont traités selon les pratiques habituelles des centres. Cette activation territoriale des centres améliore l'accès au soin des patients en incitant les centres à se développer et à se structurer (ressources humaines et techniques) pour accueillir la thérapie cellulaire par CAR-T cells.

Néanmoins, certaines limites d'utilisation persistent pour ce traitement. En effet, la production de CAR-T cells est un processus complexe et coûteux qui nécessite une infrastructure spécialisée, pouvant à la fois entraîner des retards dans la mise à disposition du traitement et rendre leur accès difficile pour certains patients.(102) De plus, du fait d'une utilisation relativement récente des CAR-T cells et d'un manque de données à long terme sur leur efficacité et leur sécurité, certaines questions émergent notamment quant à la persistance de leurs effets contre les cellules cancéreuses. (103)

Malgré ces défis, l'arrivée des CAR-T cells a indéniablement transformé le paysage thérapeutique des LDGCB. En offrant une nouvelle option de traitement pour les patients réfractaires ou en rechute, les CAR-T cells ont ouvert de nouveaux espoirs dans la lutte contre cette maladie agressive. Les recherches se poursuivent pour améliorer l'efficacité et la sécurité des CAR-T cells, afin d'étendre leur utilisation à d'autres types de cancer.

Pour conclure, les CAR-T cells ont été principalement utilisées dans le traitement des malignités hématologiques dont le LDGCB, mais aussi dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), la leucémie lymphoïde chronique et le myélome multiple. De plus, leur autorisation a été approuvé pour le traitement de :

- Leucémie aiguë lymphoblastique réfractaire ou en rechute chez les enfants et les jeunes adultes (104)(105)
- Myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un

inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement (106)

Des études sont en cours sur de nouvelles cibles comme les CD20, CD30, CD38 et les CD138.(107)

Les CAR-T cells ont également montré un grand potentiel dans la recherche et le développement pour le traitement des tumeurs solides, y compris le mélanome, le cancer du sein et le sarcome.(108) Des études ont démontré que les CAR-T cells sont très efficaces pour tuer les cellules tumorales du cancer du sein triple négatif (TNBC) de manière spécifique à tMUC1.(109) Cependant, le développement de cette thérapie dans le traitement des tumeurs solides est complexe, principalement en raison des défis associés à l'identification des antigènes se situant à la surface des tumeurs solides. D'autres applications des CAR-T cells existent comme leur indication dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM), une forme de cancer du sang difficile à traiter pour laquelle les chercheurs ont eu du mal à développer des immunothérapies efficaces.(110)

Des recherches récentes ont montré que les CAR-T cells pourraient être utilisées pour traiter certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique et la dermatomyosite. Dans ces cas, les CAR-T cells ciblent les cellules B autoréactives, qui jouent un rôle clé dans la pathogenèse de ces maladies.(111)

De nombreuses recherches sont encore en cours pour étendre l'utilisation des CAR-T cells. Ainsi, cette thérapie cellulaire prometteuse dans le LDGCB pourrait bien continuer à bousculer les pratiques cliniques actuelles, notamment dans le traitement des cancers hématologiques et des maladies auto-immunes.

# Bibliographie

1. Lymphome Folliculaire Guide pour les Patients.
2. Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
3. StudySmarter FR [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Lymphocytes B : définition, rôle et schéma | StudySmarter. Disponible sur: <https://www.studysmarter.fr/resumes/biologie/corps-humain/lymphocytes-b/>
4. Système lymphatique [Internet]. Lymphoma Canada. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.lymphoma.ca/fr/le-lymphome/lymphome-101/systeme-lymphatique/>
5. Küppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 11 nov 1999;341(20):1520-9.
6. ue29\_michallet\_hemopathies\_lymphoides\_b.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.ifsi-annecy.fr/documents-pdf/2-9-s5/ue29\\_michallet\\_hemopathies\\_lymphoides\\_b.pdf](https://www.ifsi-annecy.fr/documents-pdf/2-9-s5/ue29_michallet_hemopathies_lymphoides_b.pdf)
7. Introduction-to-the-Cellular-and-Molecular-Biology-of-Cancer.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://codongeneticgroup.com/wp-content/uploads/2013/04/Introduction-to-the-Cellular-and-Molecular-Biology-of-Cancer.pdf>
8. Solary É, Bettaieb A, Dubrez-Daloz L, Garrido C. Implications physiopathologiques des altérations des gènes impliqués dans la régulation de la mort cellulaire. médecine/sciences. 1 août 2002;18(8-9):861-73.
9. Cheung KJJ, Horsman DE, Gascoyne RD. The significance of TP53 in lymphoid malignancies: mutation prevalence, regulation, prognostic impact and potential as a therapeutic target. *Br J Haematol.* août 2009;146(3):257-69.
10. Lunning MA, Green MR. Mutation of chromatin modifiers; an emerging hallmark of germinal center B-cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 16 oct 2015;5(10):e361.
11. Table - PMC [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874220/table/T2/?report=objectonly>
12. Classification des lymphomes non hodgkiniens [Internet]. Lymphoma Canada. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.lymphoma.ca/fr/le-lymphome/les-differentes-types-de-lymphomes-non-hodgkiniens/classification-des-lymphomes-non-hodgkiniens/>
13. Lymphome et facteurs de risque • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement.

- [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/lymphome/>
14. Cancer Research UK [Internet]. 2015 [cité 25 juill 2023]. Non-Hodgkin lymphoma incidence statistics. Disponible sur: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/incidence>
15. Lymphome non hodgkinien : points clés - Lymphome non hodgkinien [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Lymphome-non-hodgkinien/Points-cles>
16. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 26 sept 2023]. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982978/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982978/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel)
17. Shiels MS, Engels EA, Linet MS, Clarke CA, Li J, Hall HI, et al. The Epidemic of Non-Hodgkin Lymphoma in the United States: Disentangling the Effect of HIV, 1992–2009. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. juin 2013;22(6):1069-78.
18. Lee S. Société canadienne du cancer. [cité 9 sept 2023]. Symptômes du lymphome non hodgkinien. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/non-hodgkin-lymphoma/signs-and-symptoms>
19. Bonnet C, De Prijck B, Lejeune M, Fassotte MF, Beguin Y, Van Den Neste E. Prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules en 2012. *Rev Med Suisse*. 29 août 2012;351(29):1582-90.
20. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 1 mars 2007;109(5):1857-61.
21. Recommendations | Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2016 [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/chapter/recommendations#management-of-diffuse-large-bcell-lymphoma>
22. de Tute RM. Flow cytometry and its use in the diagnosis and management of mature lymphoid malignancies. *Histopathology*. janv 2011;58(1):90-105.
23. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 20 juin 2002;346(25):1937-47.
24. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 13 avr 2020;37(4):551-568.e14.

25. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* mai 2018;24(5):679-90.
26. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2014;32(27):3059-68.
27. LC-editor. Classification d'Ann Arbor modifiée par Lugano [Internet]. Lymphoma Care. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/classification-dann-arbor-modifiee-par-lugano/>
28. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2375-90.
29. Reddy A, Zhang J, Davis NS, Moffitt AB, Love CL, Waldrop A, et al. Genetic and Functional Drivers of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cell.* 5 oct 2017;171(2):481-494.e15.
30. LDGCB : le schéma avec ajustement de la dose EPOCH-R s'avère plus toxique que R-CHOP | Univadis [Internet]. [cité 16 oct 2023]. LDGCB : le schéma avec ajustement de la dose EPOCH-R s'avère plus toxique que R-CHOP. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/ldgcb-le-schema-avec-ajustement-de-la-dose-epoch-r-s-avere-plus-toxique-que-r-chop-665234>
31. Tilly H, Gomes Da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* sept 2015;26:v116-25.
32. Melchardt T, Egle A, Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open* [Internet]. 1 févr 2023 [cité 9 sept 2023];8(1). Disponible sur: <https://www.esmopen.com/article/S2059-7029%2822%2900384-2/fulltext>
33. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. [cité 9 sept 2023]. Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Related Entities (28.04.2023). Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=230809>
34. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 23 sept 2010;116(12):2040-5.
35. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 20 juill

2019;37(21):1790-9.

36. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 24 janv 2002;346(4):235-42.
37. Fields PA, Townsend W, Webb A, Counsell N, Pocock C, Smith P, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2014;32(4):282-7.
38. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma | NEJM [Internet]. [cité 4 août 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115304>
39. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 7 déc 1995;333(23):1540-5.
40. McMillan A, Ardeshta KM, Cwynarski K, Lyttelton M, McKay P, Montoto S, et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* oct 2013;163(2):168-81.
41. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotapec, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 1 mai 2016;3(5):e217-27.
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.* 28 déc 2017;377(26):2531-44.
43. Papageorgiou SG, Thomopoulos TP, Liaskas A, Vassilakopoulos TP. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Moving beyond Rituximab. *Cancers.* janv 2022;14(8):1917.
44. Wang L, Li L rong, Young KH. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma. *J Hematol OncolJ Hematol Oncol.* 14 déc 2020;13(1):175.
45. CEA. CEA/Découvrir & Comprendre. CEA; 2015 [cité 11 sept 2023]. Le système immunitaire. Disponible sur: <https://www.cea.fr/comprendre/Pages/sante-sciences-du-vivant/essentiel-sur-systeme-immunitaire.aspx>
46. Cartographie du développement des cellules immunitaires anti-infectieuses [Internet]. Salk Institute for Biological Studies. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur:

- <https://www.salk.edu/fr/communiqu%C3%A9-de-presse/cartographier-le-d%C3%A9veloppement-des-cellules-immunitaires-combattant-les-infections/>
47. Inserm [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Immunothérapie des cancers · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>
48. Numbenjapon T, Serrano LM, Chang WC, Forman SJ, Jensen MC, Cooper LJN. Antigen-independent and antigen-dependent methods to numerically expand CD19-specific CD8+ T cells. *Exp Hematol*. juill 2007;35(7):1083-90.
49. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 janv 1993;90(2):720-4.
50. Harding FA, McArthur JG, Gross JA, Raulet DH, Allison JP. CD28-mediated signalling co-stimulates murine T cells and prevents induction of anergy in T-cell clones. *Nature*. 16 avr 1992;356(6370):607-9.
51. Ward SG. CD28: a signalling perspective. *Biochem J*. 1 sept 1996;318(Pt 2):361-77.
52. Rubio MT, Galaine J, Borg C, Daguindau É. Biologie, concepts et principes des CAR-T cells. 2018;
53. Beauvais D, Andrianne 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)*. déc 2020;107(12):S170-7.
54. ANSM [Internet]. [cité 19 sept 2023]. MARR - Axicabtagène ciloleucel. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/axicabtagene-ciloleucel>
55. ANSM [Internet]. [cité 19 sept 2023]. MARR - Tisagenlecleucel. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/tisagenlecleucel>
56. santé log [Internet]. 2017 [cité 17 oct 2023]. LYMPHOME: L'immunothérapie par CAR T-cells, une voie prometteuse vers la rémission. Disponible sur: <https://www.santelog.com/actualites/lymphome-immunotherapy-par-car-t-cells-une-voie-prometteuse-vers-la-remission>
57. Joulian N. Standard of Care in CAR T-Cell Therapy - Peter MacCallum Cancer Centre [Internet]. [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.petermac.org/research/research-centres-and-centres-of-excellence/centre-of-excellence-in-cellular-immunotherapy/standard-of-care-in-car-t-cell-therapy>
58. 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*. avr

2019;25(4):625-38.

59. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma | NEJM [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1804980>
60. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 28 déc 2017;377(26):2531-44.
61. Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2 déc 2016;2016(1):567-72.
62. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia | NEJM [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1407222>
63. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 19 févr 2014;6(224):224ra25.
64. 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.* juin 2016;6(6):664-79.
65. 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.* août 2018;23(8):943-7.
66. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med.* 2 sept 2015;7(303):303ra139.
67. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* janv 2018;15(1):47-62.
68. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 16 oct 2014;371(16):1507-17.
69. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Lond Engl.* 7 févr 2015;385(9967):517-28.
70. 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.* 18 avr 2013;368(16):1509-18.
71. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/124/2/188/32896/Current-concepts-in-the-diagnosis-and->

management

72. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 1 févr 2018;378(5):449-59.
73. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy - PubMed [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187535/>
74. Kansagra A, Farnia S, Majhail N. Expanding Access to Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies: Challenges and Opportunities. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* mars 2020;40:1-8.
75. Westin JR, Kersten MJ, Salles G, Abramson JS, Schuster SJ, Locke FL, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am J Hematol.* oct 2021;96(10):1295-312.
76. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet.* sept 2020;396(10254):839-52.
77. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* janv 2019;20(1):31-42.
78. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 1 oct 2021;22(10):1403-15.
79. Milone MC, Fish JD, Carpenito C, Carroll RG, Binder GK, Teachey D, et al. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* août 2009;17(8):1453-64.
80. Kawalekar OU, O' Connor RS, Fraietta JA, Guo L, McGettigan SE, Posey AD, et al. Distinct Signaling of Coreceptors Regulates Specific Metabolism Pathways and Impacts Memory Development in CAR T Cells. *Immunity.* 15 mars 2016;44(3):712.
81. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 19 oct 2017;130(16):1800-8.
82. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang ML, Arnason JE, et al. Pivotal Safety and Efficacy Results from Transcend NHL 001, a Multicenter Phase 1 Study of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Relapsed/Refractory (R/R) Large B Cell Lymphomas. *Blood.* 13 nov

2019;134:241.

83. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy | NEJM [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2030164?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2030164?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed)
84. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 20 sept 2020;38(27):3119-28.
85. Riedell PA, Hwang WT, Nastoupil LJ, Pennisi M, McGuirk JP, Maziarz RT, et al. Patterns of Use, Outcomes, and Resource Utilization among Recipients of Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas. *Transplant Cell Ther*. 1 oct 2022;28(10):669-76.
86. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 20 sept 2010;28(27):4184-90.
87. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshta KM, Kuliczkowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2017;35(5):544-51.
88. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 17 févr 2022;386(7):640-54.
89. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 18 juin 2022;399(10343):2294-308.
90. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 6 avr 2023;141(14):1675-84.
91. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 17 févr 2022;386(7):629-39.
92. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros FX, Morschhauser F, Oberic L, et al. Axicabtagene ciloleucel in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: the phase 2

ALYCANTE trial. *Nat Med.* 14 sept 2023;1-9.

93. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* août 2022;23(8):1066-77.
94. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 26 sept 2023]. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3368515/fr/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3368515/fr/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel)
95. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. *Eur J Cancer.* nov 2022;175:246-53.
96. Broussais F, Bay JO, Boissel N, Baruchel A, Arnulf B, Morschhauser F, et al. DESCAR-T, le registre national des patients traités par CAR-T Cells. *Bull Cancer (Paris).* oct 2021;108(10):S143-54.
97. The Lymphoma Academic Research Organisation. French Register Of Patients With Hemopathy Eligible For CAR-T Cell Treatment (DESCAR-T) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 sept [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT04328298. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04328298>
98. Di Blasi R, Le Gouill S, Bachy E, Cartron G, Beauvais D, Le Bras F, et al. Outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma after failure of anti-CD19 CAR T-cell therapy: a DESCAR-T analysis. *Blood.* 15 déc 2022;140(24):2584-93.
99. Humeur du jour : Le premier accord fixe à 327 000 euros le prix plafond des Car-T cells – SMPF [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.smpf.info/a-la-une/le-premier-accord-fixe-a-327-000-euros-le-prix-plafond-des-car-t-cells/>
100. Boardman AP, Salles G. CAR T-cell therapy in large B cell lymphoma. *Hematol Oncol.* juin 2023;41 Suppl 1(Suppl 1):112-8.
101. iPAAC Roadmap on Implementation and Sustainability of Cancer Control Actions - DESCAR-T: a French Nationwide Registry for Patients Treated by Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) cells [Internet]. [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ipaac.eu/roadmap/detail/50>
102. Yescarta for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma - NCI [Internet]. 2023 [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2023/large-b-cell-lymphoma-axi-cel-zuma-7-trial>
103. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 1 févr 2020;105(2):297-316.

104. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [cité 19 oct 2023]. FDA approval brings first gene therapy to the United States. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>
105. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 oct 2023]. KYMRIAH (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LAL). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2891689/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-lal](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891689/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-lal)
106. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 oct 2023]. ABECMA (idécabtagène vicleucel) - Myélome multiple. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3449177/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3449177/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple)
107. CAR T Cells: Engineering Immune Cells to Treat Cancer - NCI [Internet]. 2013 [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
108. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, Zhang Y, Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B*. juill 2018;8(4):539-51.
109. Jogalekar MP, Rajendran RL, Khan F, Dmello C, Gangadaran P, Ahn BC. CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments. *Front Immunol*. 22 juill 2022;13:925985.
110. One CAR T-Cell Therapy for Blood Cancers? - NCI [Internet]. 2023 [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2023/universal-car-t-cell-blood-cancer>
111. Schett G, Mackensen A, Mougakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet Lond Engl*. 22 sept 2023;S0140-6736(23)01126-1.
112. Themes UFO. AIGUËS – PROTOCOLE D’INDUCTION | Medicine Key [Internet]. [cité 4 août 2023]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/aigues-protocole-dinduction/>

## Table des illustrations

Figure 1 : Immunoglobuline (anticorps) .....	16
Figure 2 : Récepteur T membranaire d'une cellule .....	16
Figure 3 : Développement d'une cellule B antigène-dépendant .....	19
Figure 4 : Structure d'un ganglion lymphatique normal .....	21
Figure 5 : Classification des Lymphomes depuis le centre germinatif.....	22
Figure 6 : Classification de Ann-Arbor des LNH .....	30
Figure 7 : Tableau pronostique de score IPI.....	31
Figure 8 : Arbre décisionnel options thérapeutiques ESMO 2023.....	41
Figure 9 : Recommandations NCCN 2022 chez le patient LDGCB R/R .....	42
Figure 10 : Consensus scientifique autour des recommandations de traitement chez un patient LDGCB en première ligne en fonction de l'âge .....	43
Figure 11 : Consensus scientifique autour des recommandations de traitement chez un patient LDGCB R/R .....	44
Figure 12 : Classes thérapeutiques disponibles dans le LDGCB.....	56
Figure 13 : Arbre de décision résumé pour un patient atteint de LDGCB .....	57
Figure 14 : CAR-T cell de première génération .....	63
Figure 15 : Processus d'un transfert génique rétroviral dans un lymphocyte T64	
Figure 16 : Différences structurelles entre les générations de CAR-T cell .....	65
Figure 17 : Parcours du patient CAR-T en France.....	70
Figure 18 : Classification des SRC en fonction de leur gravité et des symptômes associés .....	72
Figure 19 : Construction des CAR-T cell et design des essais de 3ème ligne ..	79
Figure 20 : Répartition des populations de patients LNH dans ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND .....	80
Figure 21 : Design de l'étude TRANSCEND NHL 001.....	81
Figure 22 : Résultats d'efficacité des patients dans l'étude TRANSCEND .....	83
Figure 23 : Résultats de Survie sans Progression des patients de l'étude TRANSCEND .....	84
Figure 24 : Effets indésirables d'intérêt dans l'étude TRANSCEND.....	85
Figure 25 : Résultats principaux des études CORAL et ORRCHARD avec un traitement par chimiothérapie combinée à une ASCH en 2ème ligne .....	88
Figure 26 : Design de l'étude ZUMA-7 .....	89

Figure 27 : Résultat du critère principal de l'étude ZUMA-7 : Survie sans progression .....	91
Figure 28 : Design de l'étude TRANSFORM .....	92
Figure 29 : Résultat du critère primaire (SSE) de l'étude TRANSFORM.....	94
Figure 30 : Résultat du critère primaire SSE de l'étude BELINDA.....	96
Figure 31 : Design de l'étude PILOT .....	99
Figure 32 : Résultats des taux de réponse des patients de l'étude PILOT ....	100
Figure 33 : Groupes de patients et critères basés sur l'éligibilité à la GSCH et aux CAR-T cells .....	104
Figure 34 : Objectifs de l'élaboration du registre DESCAR-T .....	106
Figure 35 : Survie sans progression des patients LDGCB après échec du traitement par CAR-T cell anti-CD19 .....	107

## Annexes

### Annexe 1 : Classification 2016 des lymphomes non-hodgkiniens par l'OMS

Entity/category	Change
CLL/SLL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cytopenias or disease-related symptoms are now insufficient to make a diagnosis of CLL with <math>&lt;5 \times 10^9/L</math> PB CLL cells.</li><li>• Large/confluent and/or highly proliferative proliferation centers are adverse prognostic indicators.</li><li>• Mutations of potential clinical relevance, such as <i>TP53</i>, <i>NOTCH1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>ATM</i>, and <i>BIRC3</i>, have been recognized.</li></ul>
Monoclonal B-cell lymphocytosis	<ul style="list-style-type: none"><li>• Must distinguish low-count from high-count MBL.</li><li>• A lymph node equivalent of MBL exists.</li></ul>
Hairy cell leukemia	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>BRAF</i> V600E mutations in vast majority of cases with <i>MAP2K1</i> mutations in most cases that use IGHV4-34 and lack <i>BRAF</i> mutation.</li></ul>
Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>MYD88</i> L265P mutation in vast majority of cases impacting diagnostic criteria even though finding is not specific for LPL.</li><li>• IgM MGUS is more closely related to LPL and other B-cell lymphomas than to myeloma.</li></ul>
Follicular lymphoma (FL)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mutational landscape better understood but clinical impact remains to be determined.</li></ul>
In situ follicular neoplasia	<ul style="list-style-type: none"><li>• New name for in situ follicular lymphoma reflects low risk of progression to lymphoma.</li></ul>
Pediatric-type FL	<ul style="list-style-type: none"><li>• A localized clonal proliferation with excellent prognosis; conservative therapeutic approach may be sufficient.</li><li>• Occurs in children and young adults, rarely in older individuals.</li></ul>
Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement	<ul style="list-style-type: none"><li>• New provisional entity to distinguish from pediatric-type FL and other DLBCL.</li></ul>
Duodenal-type FL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Localized disease, often involves cervical lymph nodes or Waldeyer ring.</li></ul>
Predominantly diffuse FL with 1p36 deletion	<ul style="list-style-type: none"><li>• Localized process with low risk for dissemination.</li><li>• Accounts for some cases of diffuse FL, lacks <i>BCL2</i> rearrangement; presents as localized mass, often inguinal.</li></ul>
Mantle cell lymphoma (MCL)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Two MCL subtypes recognized with different clinicopathological manifestations and molecular pathogenetic pathways: one largely with unmutated/minimally mutated IGHV and mostly SOX11<sup>+</sup> and the other largely with mutated IGHV and mostly SOX11<sup>-</sup> (indolent leukemic nonnodal MCL with PB, bone marrow (BM), ±splenic involvement, may become more aggressive).</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutations of potential clinical importance, such as <i>TP53</i>, <i>NOTCH 1/2</i>, recognized in small proportion of cases.</li> <li>• <i>CCND2</i> rearrangements in approximately half of cyclin D1<sup>+</sup> MCL.</li> <li>• New name for <i>in situ</i> MCL, reflecting low clinical risk.</li> <li>• Distinction of GCB vs ABC/non-GC type required with use of immunohistochemical algorithm acceptable, may affect therapy.</li> <li>• Coexpression of <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> considered new prognostic marker (double-expressor lymphoma).</li> <li>• Mutational landscape better understood but clinical impact remains to be determined.</li> </ul>
<i>In situ</i> mantle cell neoplasia	
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
EBV <sup>+</sup> DLBCL, NOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• This term replaces EBV<sup>+</sup> DLBCL of the elderly because it may occur in younger patients.</li> <li>• Does not include EBV<sup>+</sup> B-cell lymphomas that can be given a more specific diagnosis.</li> <li>• Newly recognized entity associated with iatrogenic immunosuppression or age-related immunosenescence.</li> </ul>
EBV <sup>+</sup> mucocutaneous ulcer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>TCF3</i> or <i>ID3</i> mutations in up to ~70% of cases.</li> <li>• New provisional entity that closely resembles Burkitt lymphoma but lacks <i>MYC</i> rearrangement and has some other distinctive features.</li> </ul>
Burkitt lymphoma	
Burkitt-like lymphoma with 11q aberration	
High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> translocations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• New category for all “double-/triple-hit” lymphomas other than FL or lymphoblastic lymphomas.</li> <li>• Together with the new category for the “double-/triple-hit” lymphomas, replaces the 2008 category of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma (BCLU).</li> <li>• Includes blastoid-appearing large B-cell lymphomas and cases lacking <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> or <i>BCL6</i> translocations that would formerly have been called BCLU.</li> <li>• New subtypes recognized with clinicopathologic associations.</li> <li>• <i>STAT3</i> and <i>STAT5B</i> mutations in a subset, latter associated with more clinically aggressive disease.</li> </ul>
High-grade B-cell lymphoma, NOS	
T-cell large granular lymphocyte leukemia	
Systemic EBV <sup>+</sup> T-cell lymphoma of childhood	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Name changed from lymphoproliferative disorder to lymphoma due to its fulminant clinical course and desire to clearly distinguish it from chronic active EBV infection.</li> </ul>
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Name changed from lymphoma to lymphoproliferative disorder due to its relationship with chronic active EBV infection and a spectrum in terms of its clinical course.</li> </ul>

Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosis only to be used for cases formerly known as type I EATL, typically associated with celiac disease.</li> </ul>
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formerly type II EATL; segregated from type I EATL and given a new name due to its distinctive nature and lack of association with celiac disease.</li> </ul>
Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract	<ul style="list-style-type: none"> <li>New indolent provisional entity with superficial monoclonal intestinal T-cell infiltrate, some cases show progression.</li> </ul>
Lymphomatoid papulosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>New subtypes described with similar clinical behavior but atypical histologic/immunophenotypic features.</li> </ul>
Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Important to exclude other cutaneous T-cell lymphomas/lymphoproliferative disorders that may also be derived from <math>\gamma\delta</math> T cells such as mycosis fungoides or lymphomatoid papulosis.</li> </ul>
Primary cutaneous acral CD8 $^{+}$ T-cell lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>New indolent provisional entity, originally described as originating in the ear.</li> </ul>
Primary cutaneous CD4 $^{+}$ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder	<ul style="list-style-type: none"> <li>No longer to be diagnosed as an overt lymphoma due to limited clinical risk, localized disease, and similarity to clonal drug reactions.</li> <li>Remains a provisional entity.</li> </ul>
Peripheral T-cell lymphoma (PTCL), NOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subsets based on phenotype and molecular abnormalities being recognized that may have clinical implications but are mostly not a part of routine practice at this time.</li> </ul>
Nodal T-cell lymphomas with T-follicular helper (TFH) phenotype	<ul style="list-style-type: none"> <li>An umbrella category created to highlight the spectrum of nodal lymphomas with a TFH phenotype including angioimmunoblastic T-cell lymphoma, follicular T-cell lymphoma, and other nodal PTCL with a TFH phenotype (specific diagnoses to be used due to clinicopathologic differences).</li> <li>Overlapping recurrent molecular/cytogenetic abnormalities recognized that potentially could impact therapy.</li> </ul>
ALK $^{-}$ anaplastic large-cell lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Now a definite entity that includes cytogenetic subsets that appear to have prognostic implications (eg, 6p25 rearrangements at <i>IRF4/DUSP22</i> locus).</li> </ul>
Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>New provisional entity distinguished from other ALK<math>^{-}</math> ALCL; noninvasive disease associated with excellent outcome.</li> </ul>
Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variant growth patterns, if present, should be noted in diagnostic report, due to their clinicopathologic associations.</li> <li>Cases associated with synchronous or subsequent sites that are indistinguishable from T-cell histiocyte-rich large B-cell lymphoma (THRLBCL) without a nodular component should be designated THRLBCL-like transformation.</li> </ul>
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Features recognized that are intermediate between NLPHL and other types of classical Hodgkin lymphoma.</li> </ul>

**Annexe 2 : Schéma posologique du protocole R-CHOP dans un LDGCB (112)**

**Protocole R-CHOP**

MÉDICAMENTS	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES UNITAIRE	RYTHME
<b>Rituximab</b>	IV en perfusion	375 mg/m <sup>2</sup>	J1
<b>Cyclophosphamide</b>	IV	750 mg/m <sup>2</sup>	J1
<b>Doxorubicine</b>	IV En injection lente dans la tubulure d'une perfusion de 250 mL de soluté salé isotonique ou en glucosé à 5 % l'un après l'autre, séparément dans l'ordre et après un autre de 100 mL : - doxorubicine - cyclophosphamide - vincristine	50 mg/m <sup>2</sup>	Puis J21
<b>Vincristine</b>	1,4 mg/m <sup>2</sup>	Puis J42	de J1 à J7
<b>Prednisolone</b>	orale	40 mg/m <sup>2</sup>	

## Annexe 3 : Recommandations de prise en charge ESMO dans le LDGCB (2015)

**Table 3.** Recommended treatment strategies in diffuse large B-cell lymphoma

<b>Patients ≤60 years</b>		
IPI low risk (aaIPI = 0) and no bulk	IPI low risk (aaIPI = 0) with bulk or IPI low-intermediate risk (aaIPI = 1)	IPI intermediate-high risk or IPI high risk (aaIPI = 2, 3)
R-CHOP21 × 6	R-ACVBP and sequential consolidation or R-CHOP21 × 6 + IF-RT on bulk	R-CHOP21 × 6–8 or R-CHOP14 × 6 with 8 R Consider more intensive regimens in selected patients: R-CHOEP14 × 6 or R-CHOP or R-ACVBP plus HDCT with ASCT
Consider CNS prophylaxis in patients at risk for CNS progression		
<b>Elderly &gt;60 years</b>		
Fit, 60–80 years	>80 years without cardiac dysfunction	Unfit or frail or >60 years with cardiac dysfunction
R-CHOP21 × 6–8 (R-CHOP21 × 6 for IPI low risk) or R-CHOP14 × 6 with 8 R	Attenuated regimens: R-miniCHOP21 × 6	Doxorubicin substitution with gemcitabine, etoposide or liposomal doxorubicin or others: R-C(X)OP21 × 6 or palliative care
Consider CNS prophylaxis in patients at risk		
<b>First relapse/progress</b>		
Eligible for transplant	Not eligible for transplant	
Platinum-based chemotherapy regimens (i.e. R-DHAP, R-ICE, R-GDP) as salvage treatment	Platinum- and/or gemcitabine-based regimens	
For chemosensitive patients: R-HDCT with ASCT as remission consolidation	Clinical trials with novel drugs	
Consider allogeneic transplantation in patients relapsed after R-HDCT with ASCT or in patients with poor-risk factors at relapse		
<b>&gt;2 relapse/progress</b>		
Eligible for transplant	Not eligible for transplant	
Allogeneic transplantation	Clinical trials with novel drugs	
Clinical trials with novel drugs	Palliative care	
IPI, International Prognostic Index; aaIPI, age-adjusted IPI; R, rituximab; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; ACVBP, doxorubicin, vindesine, cyclophosphamide, bleomycin and prednisolone; IF-RT, involved-field radiotherapy; HDCT, high-dose chemotherapy; ASCT, autologous stem-cell transplantation; DHAP, cisplatin, cytarabine, dexamethasone; ICE, ifosfamide, carboplatin, etoposide; GDP, cisplatin, gemcitabine, dexamethasone; CNS, central nervous system; CHOEP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisolone; R-C(X)OP, R-CHOP with substitution of doxorubicin.		

## Annexe 4 : Caractéristiques des patients recrutés dans ZUMA-1, JULIET, TRANSCEND

Characteristics of patients enrolled in key CAR-T cell therapy clinical trials

Patient characteristics	ZUMA-1 <sup>4, 5</sup> (N = 101) <sup>a</sup>	JULIET <sup>2, 10</sup> (N = 115)	TRANSCEND <sup>6, 12</sup> (N = 269)
Median age, years (range)	58 (23–76)	56 (22–76)	63 (18–86)
Patients ≥65 years, %	24	23	42
HGBCL/double/triple hit, %	6	17	13
Stage III/IV, %	85	76	–
	ECOG PS, %		
0–1	100	100	99
2+	0	0	1
Refractory to last line of therapy, %	98 <sup>b, c</sup>	55	67 <sup>c</sup>
Previous autoSCT, %	21	49	33
Previous lines of therapy, median (range)	3 (IQR 2–4)	3 (1–6)	3 (1–8)
1 line, %	3	5	–
2 lines, %	28	44	–
≥3 lines, %	69	51	–
≥4 lines, %	–	20	26
Received bridging therapy, %	0	90	59

[Open in a separate window](#)

*Note:* The purpose of this table is to summarize data. Head-to-head studies have not been performed and no comparisons can be made.

Abbreviations: autoSCT, autologous stem cell transplant; CAR, chimeric antigen receptor; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HGBCL, high grade B-cell lymphoma; IQR, inter quartile range.

– refers to not reported.

<sup>a</sup> Phase 2 cohort.

<sup>b</sup> Refractory to second-line or later; 2% were primary refractory.

<sup>c</sup> Relapsed < 12 months after autoSCT.

## Annexe 5 : Résultats d'efficacité (DOR, OS,PFS) des patients participant à ZUMA-1, JULIET, TRANSCEND

Time-to-event outcomes of patients in CAR-T cell therapy clinical trials

	ZUMA-1 <sup>4</sup> (N = 101)	JULIET <sup>2, 10, 11</sup> (N = 115)	TRANSCEND <sup>6</sup> (N = 256)
Median DOR, (95% CI)	NR (10.9-NE)	NR (10.0-NE)	NR (8.6-NR)
DOR at month 12, % (95% CI)	–	65 (49–78)	54.7 (46.7–62.0)
DOR at month 24, % (95% CI)	–	–	52.1 (43.6–49.8)
Median OS, months (95% CI)	NR (12.8-NE) <sup>a</sup>	11.1 (6.6–23.9)	21.1 (13.3-NR)
OS at month 12, % (95% CI)	59 (49–68) <sup>5</sup>	48.2 (38.6–57.1)	57.9 (51.3–63.8)
OS at month 24, % (95% CI)	50.5 (40.2–59.7)	40.0 (30.7–49.1)	44.9 (36.5–52.9)
Median PFS, months (95% CI)	5.9 (3.3–15.0) <sup>a</sup>	NR	6.8 (3.3–14.1)
PFS at month 12, % (95% CI)	44 (34–53) <sup>5</sup>	– <sup>b</sup>	44.1 (37.3–50.7)
PFS at month 24, % (95% CI)	– <sup>c</sup>	–	42.1 (35.0–48.9)
Follow-up, months	27.1	32.6	12.0–17.5 <sup>d</sup>

[Open in a separate window](#)

Note: The purpose of this table is to summarize data. Head-to-head studies have not been performed and no comparisons can be made.

Abbreviations: CAR, chimeric antigen receptor; DOR, duration of response; NE, not estimable; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

- refers to not reported or known values; CAR, chimeric antigen receptor.

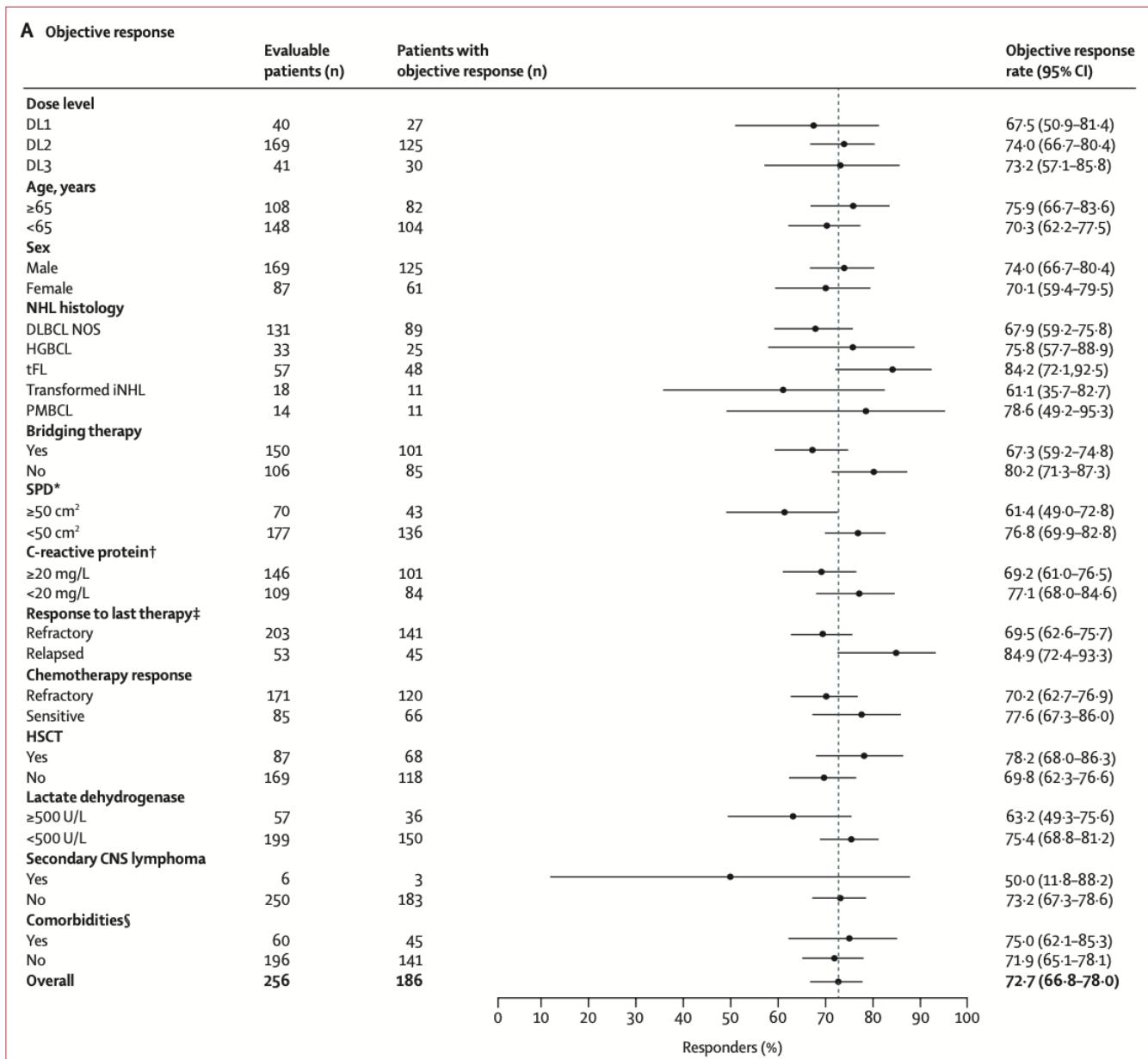
<sup>a</sup> Investigator assessed; all other data are based on assessment by independent review committee.

<sup>b</sup> Among responders at 3 months the PFS at 12 months was 83% (95% CI, 74% to 96%).

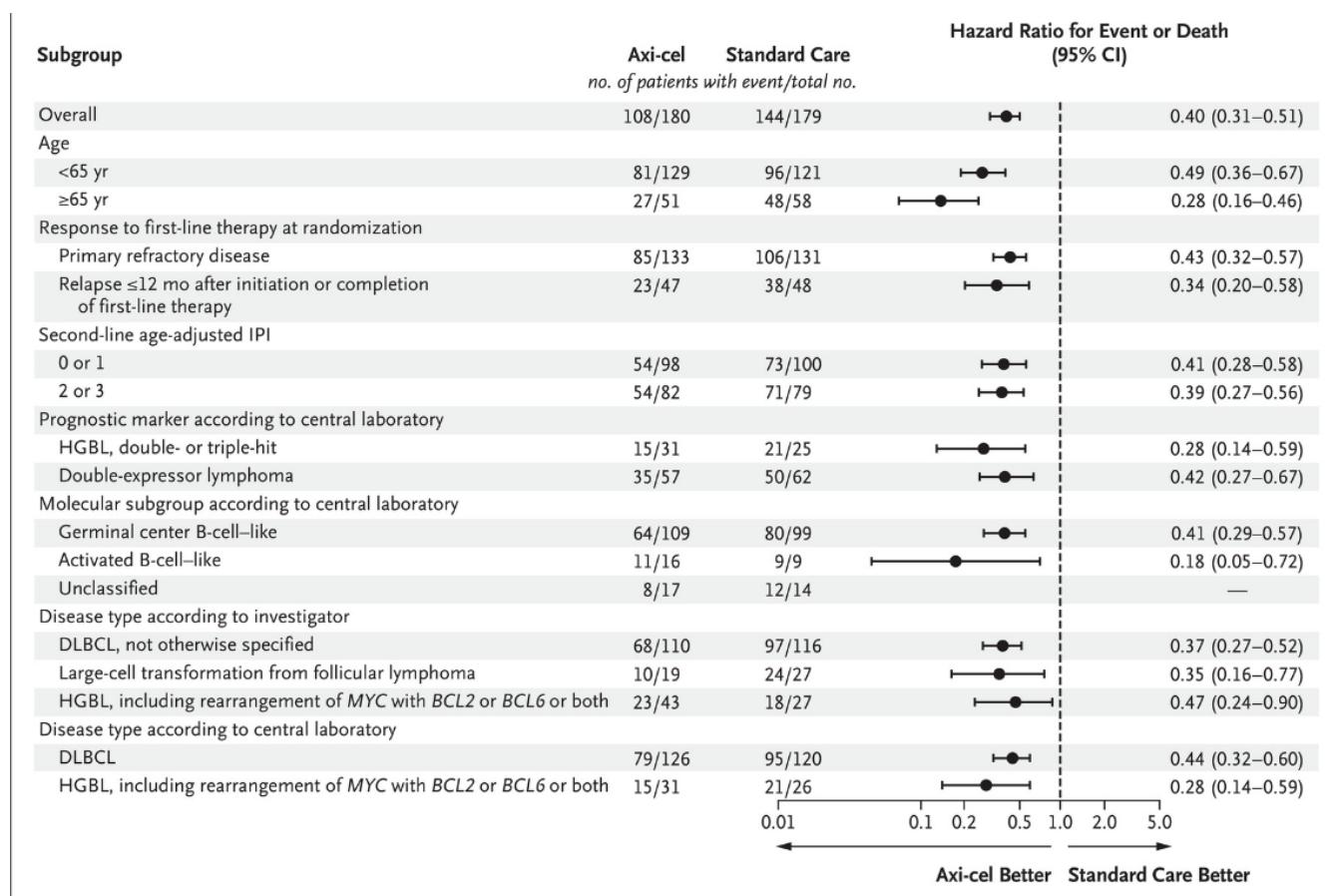
<sup>c</sup> Among responders at 3 months the PFS at 24 months was 72% (95% CI, 56%–83%).

<sup>d</sup> Follow-up 12.0 months for DOR, 12.3 months for PFS, and 17.5 months for OS.

## Annexe 6 : Résultats d'efficacité (TRG = ORR) des patients dans TRANSCEND



## Annexe 7 : Résultats d'efficacité du critère principal (SSP) des patients dans ZUMA-7



## Annexe 8 : Effets indésirables liés aux CAR-T cell dans l'étude ZUMA-7

Cytokine release syndrome — no. (%)	157 (92)	11 (6)	—	—
Pyrexia — no./total no. (%)	155/157 (99)	14/157 (9)	—	—
Hypotension — no./total no. (%)	68/157 (43)	18/157 (11)	—	—
Sinus tachycardia — no./total no. (%)	49/157 (31)	3/157 (2)	—	—
Chills — no./total no. (%)	38/157 (24)	0/157	—	—
Hypoxia — no./total no. (%)	31/157 (20)	13/157 (8)	—	—
Headache — no./total no. (%)	32/157 (20)	2/157 (1)	—	—
Neurologic event — no. (%)	102 (60)	36 (21)	33 (20)	1 (1)
Tremor	44 (26)	2 (1)	1 (1)	0
Confusional state	40 (24)	9 (5)	4 (2)	0
Aphasia	36 (21)	12 (7)	0	0
Encephalopathy	29 (17)	20 (12)	2 (1)	0
Paresthesia	8 (5)	1 (1)	14 (8)	0
Delirium	3 (2)	3 (2)	5 (3)	1 (1)

**Annexe 9 : Essais cliniques évaluant les cellules CAR-T comme traitement de seconde ligne chez les patients atteints de LDGCB R/R qui ne sont pas éligibles pour une GSCH**

	Alycante*	Transcend-pilot-017006**, ***
Type of study	Phase II, open-label, multicentre	Phase II, open-label, multicentre
Number of patients	60	61
Product	Axi-cel	Liso-cel
ASCT ineligibility criteria	<b>Ineligible based on physician's assessment</b> <b>AND <math>\geq 1</math> of the following:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Age <math>\geq 65</math> years</li><li>• Age <math>\geq 18</math> years and HCT-CI score <math>\geq 3</math></li><li>• Age <math>\geq 18</math> years and prior ASCT (as first-line consolidation)</li></ul>	<b>Ineligible based on physician's assessment AND <math>\geq 1</math> of the following:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Age <math>\geq 70</math> years</li><li>• ECOG-PS of 2</li><li>• Impaired pulmonary function: DLCO <math>\leq 60\%</math> adjusted for Hb concentration</li><li>• Impaired cardiac function: LVEF <math>\geq 40</math> and <math>&lt;50\%</math></li><li>• Impaired renal function: creatinine clearance<sup>a</sup> <math>&gt; 30</math> and <math>&lt;60</math> mL/min</li><li>• Impaired hepatic function: AST and ALT <math>&gt;2</math> and <math>\leq 5\times</math>ULN</li></ul>
CAR T-cells eligibility criteria	<b>Eligible based on physician's assessment and all of the following:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ECOG-PS of 0, 1 or 2</li><li>• Adequate vascular access for leukapheresis (peripheral or central venous line)</li><li>• Absolute neutrophil count <math>\geq 1</math> G/L</li><li>• Platelets <math>\geq 75</math> G/L</li><li>• Absolute lymphocyte count <math>\geq 0, 1</math> G/L</li><li>• Creatinine clearance<sup>b</sup> <math>\geq 40</math> mL/min</li><li>• Serum ALT/AST <math>\leq 2.5 \times</math> ULN</li><li>• Total bilirubin <math>\leq 26</math> <math>\mu</math>mol/L, except in patients with Gilbert's syndrome</li><li>• LVEF <math>\geq 45\%</math></li><li>• Baseline oxygen saturation <math>\geq 92\%</math> on room air</li></ul>	<b>Fulfils eligibility criteria for CAR T-cell</b> <b>therapy</b> (not defined, other than adequate vascular access for leukapheresis [peripheral or central venous line] and adequate organ function)

## Annexe 10 : Définitions des critères de Lugano : évaluation de la réponse dans le LDGCB

**Table 3.** Revised Criteria for Response Assessment

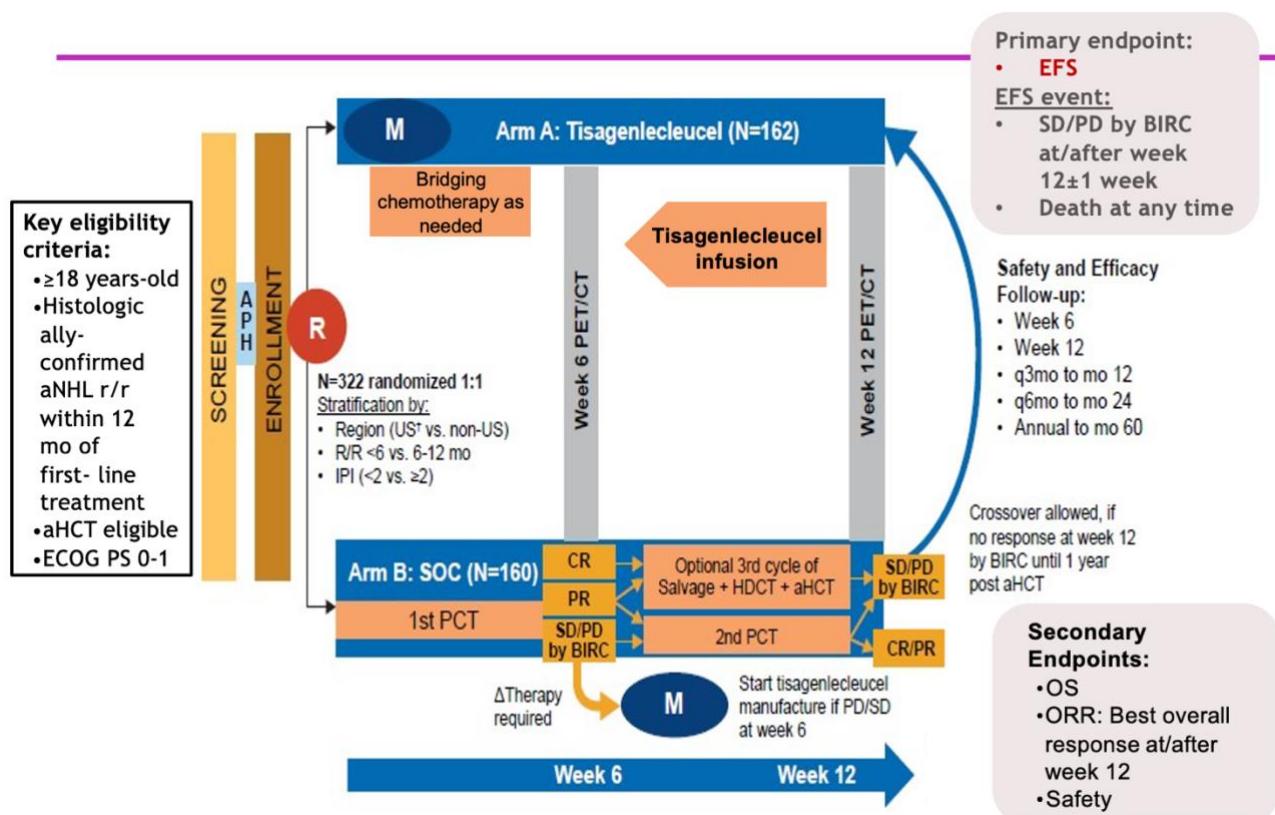
Response and Site	PET-CT-Based Response	CT-Based Response
Complete	Complete metabolic response	Complete radiologic response (all of the following)
Lymph nodes and extralympathic sites	Score 1, 2, or 3* with or without a residual mass on 5PSI It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake	Target nodes/nodal masses must regress to $\leq 1.5$ cm in LD <sup>1</sup> No extralympathic sites of disease
Nonmeasured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
Partial	Partial metabolic response	Partial remission (all of the following)
Lymph nodes and extralympathic sites	Score 4 or 5† with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size At interim, these findings suggest responding disease  At end of treatment, these findings indicate residual disease	$\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm $\times$ 5 mm as the default value When no longer visible, 0 $\times$ 0 mm For a node $> 5$ mm $\times$ 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation Absent/normal, regressed, but no increase Spleen must have regressed by $> 50\%$ in length beyond normal
Nonmeasured lesions	Not applicable	None
Organ enlargement	Not applicable	Not applicable
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	None
No response or stable disease	No metabolic response	Stable disease
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment	$< 50\%$ decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
Nonmeasured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable
Progressive disease	Progressive metabolic disease	Progressive disease requires at least 1 of the following
Individual target nodes/nodal masses	Score 4 or 5 with an increase in intensity of uptake from baseline and/or	PPD progression:
Extranodal lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	An individual node/lesion must be abnormal with: LD <sup>1</sup> $> 1.5$ cm and Increase by $\geq 50\%$ from PPD nadir and An increase in LD <sup>1</sup> or SD <sup>1</sup> from nadir 0.5 cm for lesions $\leq 2$ cm 1.0 cm for lesions $> 2$ cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by $> 50\%$ of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to $> 16$ cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly
Nonmeasured lesions	None	New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions

(continued on following page)

## Annexe 11 : Répartition des taux d'incidence des lymphomes en France

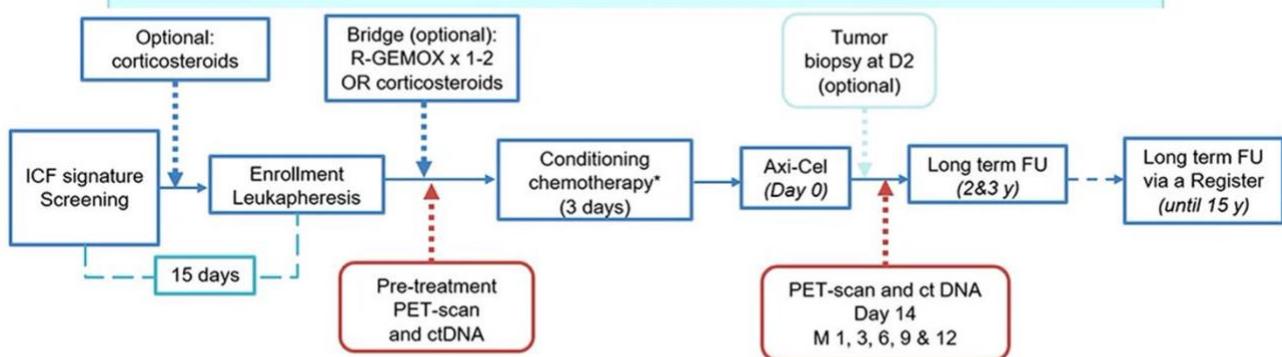
Entité	Codes morphologiques CIM-03	Nombre de cas Incidence estimée			Médiane d'âge au diagnostic (années)		Taux d'Incidence brut <sup>(1)</sup>		Taux d'Incidence standardisé <sup>(2)</sup>		Sexe- ratio <sup>(3)</sup> H/F
		Total	H	F	H	F	H	F	H	F	
<b>LYMPHOME DE HODGKIN</b>	<b>9650/3 à 9655/3, 9659/3, 9661/3 à 9667/3</b>	<b>2 127</b>	<b>1 240</b>	<b>887</b>	<b>38</b>	<b>33</b>	<b>3,9</b>	<b>2,6</b>	<b>3,7</b>	<b>2,7</b>	<b>1,4</b>
<b>LYMPHOMES NON HODGKINIENS</b>											
LLC/Lymphome lymphocytique	9670/3, 9623/3	4 674	2 770	1 904	71	73	8,8	5,7	4,0	2,1	1,9
Lymphome folliculaire	(> 9690/3 & < 9698/0), 9597/3	3 066	1 658	1 408	65	68	5,3	4,2	2,9	2,0	1,5
Lymphome diffus à grandes cellules B	9678/3, 9679/3, 9680/3, 9684/3, 9688/3, 9712/3, 9735/3, 9737/3, 9738/3	5 071	2 778	2 293	69	71	8,8	6,8	4,7	3,2	1,5
Lymphome à cellules du manteau	9673/3	887	673	214	70	73	2,1	0,6	1,0	0,2	5,0
Lymphome de Burkitt	9687/3, 9824/3	220	149	71	40	57	0,5	0,2	0,5	0,2	2,5
Lymphome de la zone marginale	9689/3, 9699/3	2 790	1 457	1 333	69	72	4,6	4,0	2,3	1,7	1,4
Myéloïome multiple / plasmocytome	(> 9731/3 & < 9734/0)	5 442	2 822	2 620	70	74	9,0	7,8	4,2	2,9	1,4
LLP/ M. de Waldenström	9761/3, 9671/3	1 317	892	425	73	73	2,8	1,3	1,2	0,5	2,4
Leucémie à tricholeucocytes	9940/3	304	243	61	63	59	0,8	0,2	0,5	0,1	5,0
Lymphome T/NK à cellules matures (LNH T)	([> 9700/3 & < 9719/3], 9827/3, 9831/3, 9834/3, 9948/3, 9724/3, 9725/3, 9726/3)	1 777	997	780	66	67	3,2	2,3	1,8	1,3	1,4
LNH T cutanés	Mêmes codes & topographie = C44	809	516	293	65	63	1,6	0,9	0,9	0,5	1,8
LNHT non cutanés	Mêmes codes & topographie ≠ C44	1 136	625	511	67	69	2,0	1,5	1,1	0,8	1,4
Leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)	9727/3, 9728/3, 9729/3, 9835/3, 9836/3, 9837/3, (> 9811/3 & < 9818/3)	900	517	383	17	18	1,6	1,1	2,0	1,5	1,3

## Annexe 12 : Design de l'étude BELINDA



## Annexe 13 : Design de l'étude ALYCANTE

- Phase II, single arm, open label, prospective, multicenter study
- 20 centers in France
- N = 62 patients infused between April 26<sup>th</sup>, 2021, and June 15<sup>th</sup>, 2022
- Data cutoff = January 19<sup>th</sup>, 2023



\*Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/day + cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>/day  
For patients with creatinin clearance between 40 and 60 mL/min: fludarabine will be reduced to 25 mg/m<sup>2</sup>/day (cyclophosphamide will remain unchanged at 500 mg/m<sup>2</sup>/day)

# TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS : PLACE ET PERSPECTIVES DE CETTE THERAPIE CELLULAIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B

## RÉSUMÉ

Le traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B connaît un fort chamboulement avec l'arrivée de la thérapie cellulaire et notamment, les CAR-T cell.

En effet, le lymphome le plus répandu au monde peut envahir divers compartiments de l'organisme, des ganglions lymphatiques jusqu'aux nombreux organes où les lymphocytes B sont susceptibles de circuler. Les LDGCB sont des cancers à croissance rapide et peuvent toucher des personnes de tout âge, bien qu'ils soient plus fréquents chez les personnes âgées de plus de 65 ans et chez les hommes.

Le traitement principal des LDGCB est une combinaison de polychimiothérapie et d'immunothérapie, qui repose sur un anticorps reconnaissant la protéine CD20 spécifiquement exposée à la surface des lymphocytes B (le rituximab). Cependant, environ 40 % des patients ne répondent pas à ce traitement de référence et ce protocole chimiothérapeutique ne peut empêcher des rechutes assez fréquentes des patients ou une augmentation de résistance des patients au traitement.

Les CAR-T cells sont une nouvelle classe d'immunothérapie cellulaire qui implique la modification génétique ex vivo des cellules T pour incorporer un récepteur chimérique d'antigène (CAR). Trois CAR-T cells CD19 (Yescarta®, Kymriah® et Breyanzi®) ont été approuvés pour le traitement des LDGCB en rechute ou réfractaires. Ces cellules T modifiées sont capables de reconnaître et de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses.

Les CAR-T cells ont montré des résultats cliniques importants dans des formes avancées de lymphomes, notamment les LDGCB. Les essais cliniques ont révélé des bénéfices en termes d'efficacité et une tolérance satisfaisante chez des patients en rechute ou réfractaire. Ces publications ont établi les CAR-T cell dans le LDGCB r/r comme standard de traitement.

Malgré l'efficacité prometteuse des CAR-T cells pour de plus en plus de personnes atteintes de cancers du sang comme les LDGCB, l'accès à ce traitement reste également limité par des contraintes de production. De plus, des données moyen et long terme sont attendues pour confirmer ce traitement comme référence dans le lymphome.

**Mots-clés :** CAR-T, lymphome, traitement, efficacité

# **TREATMENT WITH CAR-T CELLS : ROLE AND FUTURE OF THIS CELL THERAPY IN THE MANAGEMENT OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA**

## **ABSTRACT**

The treatment of diffuse large B-cell lymphoma is undergoing a major revolution with the arrival of cell therapy, and CAR-T cells specifically.

Indeed, the world's most widespread lymphoma can invade various compartments of the body, from lymph nodes to the many organs where B lymphocytes are likely to circulate. LDGCB are fast-growing cancers and can affect people of any age, although they are more common in people over 65 and in men.

The main treatment for DLBCL is a combination of multidrug therapy and immunotherapy, based on an antibody recognizing the CD20 protein specifically exposed on the surface of B lymphocytes (rituximab). However, around 40% of patients do not respond to this reference treatment, and this chemotherapeutic protocol cannot prevent fairly frequent relapses or an increase in patient resistance to treatment.

CAR-T cells are a new class of cellular immunotherapy involving the ex vivo genetic modification of T cells to incorporate a chimeric antigen receptor (CAR). Three CD19 CAR-T cells (Yescarta®, Kymriah® and Breyanzi®) have been approved for the treatment of relapsed or refractory LDGCB. These modified T cells are capable of specifically recognizing and destroying cancer cells.

CAR-T cells have shown significant clinical results in advanced forms of lymphoma, notably DLBCL. Clinical trials have revealed benefits in terms of efficacy and satisfactory tolerability in relapsed or refractory patients. These publications have established CAR-T cells in r/r DLBCL as the standard of care.

Despite the promising efficacy of CAR-T cells for a growing number of people with blood cancers such as DLBCL, access to this treatment also remains limited by production limitations. In addition, medium- and long-term data are needed to confirm this treatment as a reference in lymphoma.

**Keywords : CAR-T, lymphoma, efficacy, treatment**