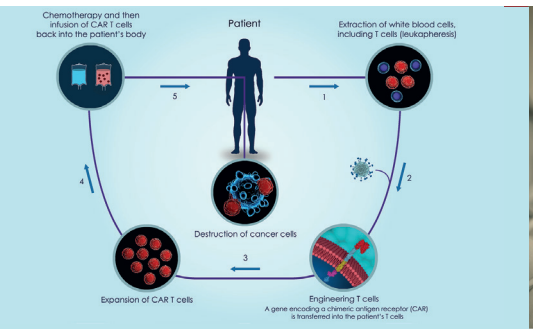
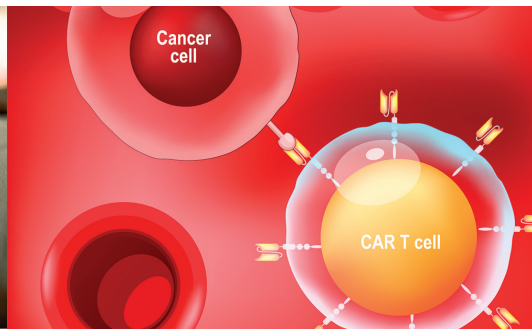
HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group





Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP)

Thérapies CAR (de l'anglais Chimeric Antigen Receptor) T-cell:

une ressource destinée aux professionnels de santé

Cher/chère confrère,

C'est avec grand plaisir que nous vous présentons le groupe «Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) – Les thérapies CAR (de l'anglais Chimeric Antigen Receptor) T-cells»: une ressource destinée aux professionnels de santé.

Comme dans bien d'autres disciplines, les avancées en matière d'hématologie se succèdent très rapidement.

Toutes ces avancées impliquent que le contenu du travail des infirmières a profondément changé, avec une sollicitation accrue tant des connaissances théoriques que pratiques, et de la capacité à les appliquer dans le travail quotidien.

Les infirmiers(-ières) et les professionnels de la santé trouveront des renseignements utiles dans cette brochure, qui permettra de renforcer les acquis de connaissance sur les thérapies CAR T-cells, leur administration et la reconnaissance et le traitement des toxicités associées.

Un corps professoral composée d'infirmiers(-ières) spécialisé(e)s travaillant dans le domaine de l'hématologie/de l'oncologie, d'hématologues et de représentants de patients ont collaboré à l'élaboration de ce programme d'apprentissage consacré à l'amélioration des connaissances sur les thérapies CAR T-cells.

Ce programme aborde des thématiques liées à l'approche de l'équipe multidisciplinaire en matière de prise en charge des patients suivant une thérapie cellulaire CAR-T et de leurs proches. Les infirmiers (-ières), les autres professionnels paramédicaux et les associations de patients jouent un rôle essentiel dans ce processus, et le groupe HNHCP est heureux de vous présenter les informations les plus récentes et les dernières recommandations permettant de répondre à la gestion unique à long terme des besoins des patients tout au long de leur maladie.

Le programme d'apprentissage, «Les thérapies CAR (de l'anglais Chimeric Antigen Receptor) T-cells: une ressource destinée aux professionnels de santé» a pu voir le jour grâce à une bourse d'études octroyée par Celgene/ Bristol Myers Squibb Company, Janssen-Cilag AG, Novartis et Kite Gilead.

Au nom du Groupe Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) et du corps professoral qui a travaillé sur ce projet, nous espérons que ce programme d'apprentissage sur les CAR T-cells vous sera utile dans vos soins aux patients suivant une thérapie cellulaire CAR-T.

Sincères salutations,

Erik Aerts

Président

Groupe Haematology Nurses and Healthcare Professionals

Le Groupe Haematology Nurses and Healthcare Professionals tient à remercier les personnes suivantes pour leur travail de révision et leur contribution à ce programme de formation.

Corps enseignant:

Erik Aerts (Zurich, Suisse)

Tobias Benoit (Zürich, Suisse)

Nicole Crisp (Edmonton, Canada)

Rebecca Dring (Melbourne, Australie)

Barbara Huber (Würzburg, Allemagne)

Ulrich Jäger (Vienne, Autriche)

Luminita Keating (Cambridge, Royaume-Uni)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublin, Irlande)

Martina Spalt (Vienne, Autriche)

Carol Krcmar (Allemagne)

Natacha Bolaños – Lymphoma Coalition

Lorna Warwick – Lymphoma Coalition

L'achèvement de ce programme de formation sur le Thérapies CAR dans les délais impartis n'aurait pas été possible sans la contribution rédactionnelle de Carol Krcmar (rédactrice médicale).

Le programme sur les thérapies cellulaires CAR-T: une ressource destinée aux professionnels de santé est également disponible en ligne sur le site

www.hemcare.org

Date de préparation: 04,2022

Copyright© 2022, by the HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

All rights reserved

Table des matières

Avant-propos 3

Module I: Aperçu du système immunitaire et introduction au transfert adoptif de cellules 7

Module II: Thérapies CAR T-cells autologues 19

Module III: L'utilisation de l'immunothérapie à base de CAR T-cells pour le traitement d'hémopathies malignes 29

Module IV: Administration des thérapies CAR T-cells 39

Module V: Suivi et implications psychosociales 57

Module VI: Thérapies Car T-cell dans la population pédiatrique[1] 67

Glossaire 83

Ressources 85

[1] Ce module contient des informations spécifiques à l'administration de cellules CAR-T chez des patients en pédiatrie. Veuillez consulter les modules 1, 2, 3, 4 et 5 pour obtenir des informations plus détaillées sur le système immunitaire, l'administration de thérapies CAR T-cells, la prise en charge des effets secondaires, le suivi et les soins de longue durée.

En bref

- Grâce à l'immunité innée (également appelée non spécifique, naturelle ou native) et adaptative (également appelée acquise), le système immunitaire reconnaît et élimine les agents pathogènes
- Les lymphocytes T ont un récepteur unique de liaison d'antigène sur leur membrane, connu sous le nom de récepteur des cellules T (de l'anglais «T-cell receptor - TCR»), qui nécessite une activation par les cellules présentant un antigène (de l'anglais «Antigen-presenting cells - APC») pour pouvoir reconnaître un antigène spécifique
- Le transfert adoptif de cellules (de l'anglais «Adoptive Cell Transfer - ACT») est une immunothérapie en rapide expansion, qui implique la collecte et l'utilisation des cellules immunitaires mêmes du patient pour traiter son cancer
- Les récepteurs antigénique chimérique (de l'anglais «Chimeric Antigen Receptor, ou CAR») comprennent trois composants principaux: le domaine extracellulaire, responsable de la reconnaissance de l'antigène, le domaine transmembranaire, qui soutient principalement la stabilité du du récepteur CAR, et le domaine de signalisation intracellulaire, qui facilite la transduction du signal pour activer les cellules T pendant la reconnaissance de l'antigène

Module I: Aperçu du système immunitaire et introduction au transfert adoptif de cellules

I. Aperçu du système immunitaire
    A. Système immunitaire inné
    B. Système immunitaire adaptatif
        1. Immunité humorale et cellulaire
II. Présentation de la thérapie cellulaire par transfert adoptif
    A. Mécanisme d'action des lymphocytes T génétiquement modifiées
III. Thérapies CAR T-cells dans le cadre clinique

Références

Aperçu du système immunitaire

La fonction première du système immunitaire est de défendre le corps contre les agents pathogènes. Grâce à la surveillance immunitaire, les molécules identifiées «non-soi» sont éliminées. Les cibles comprennent non seulement les cellules infectées par des virus, des bactéries, des parasites ou des substances environnementales inoffensives, mais également les cellules endommagées telles que celles transformées en raison d'un cancer (Sharpe, 2015). Les substances reconnues comme «non-soi» par le système immunitaire (antigènes) agissent comme un stimulus pour déclencher la réponse immunitaire. Par opposition, lorsqu'une réponse immunitaire est activée sans menace réelle ou n'est pas désactivée une fois le danger passé, différents problèmes surgissent, tels que des réactions allergiques et des maladies auto-immunes.

Il existe deux sous-systèmes au sein du système immunitaire qui sont étroitement liés et travaillent ensemble pour reconnaître et éliminer les agents pathogènes:

- l'immunité innée (également connue sous le nom d'immunité non spécifique, naturelle ou native), englobant des éléments plus primitifs du système immunitaire, y compris macrophages, les cellules tueuses naturelles (de l'anglais «Natural Killer») et les cellules présentant des antigènes («APC»), et
- l'immunité adaptative (ou immunité acquise), englobant les cellules B et T.

Immunité innée

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense contre les agents pathogènes et se produit naturellement; il n'est pas induit par une infection ou la vaccination mais travaille à réduire la charge de travail pour la réponse immunitaire adaptative. Les mécanismes de défense du système comprennent des barrières physiques et chimiques (peau, faible pH de l'estomac et processus de miction), des récepteurs de reconnaissance de profils (RRP) et des cytokines antivirales comme les interférons (IFN). Le système immunitaire inné est activé immédiatement ou dans les heures qui suivent la détection de la présence d'un agent pathogène qui s'y introduit et déclenche une première ligne de défense. La réponse immunitaire innée est un mécanisme de défense indépendant de l'antigène ou non spécifique. L'hypothèse selon laquelle l'infection répétée ou la vaccination ne peut améliorer l'efficacité de l'immunité innée a récemment changé, étant donné que les cellules immunitaires innées telles que les cellules myéloïdes et les cellules tueuses naturelles («NK») peuvent également s'adapter aux précédentes rencontres avec des agents pathogènes. On parle aussi des caractéristiques adaptatives exposées par le système immunitaire inné en tant que «immunité acquise». Les futurs travaux de recherches dans ce domaine permettront de mieux comprendre les mécanismes de défense de l'hôte et la pathogenèse des maladies à médiation immunitaire et d'ouvrir la voies à de nouvelles applications cliniques dans la vaccination ainsi que dans la prévention et le traitement des maladies (Netea, 2020).

La fonction première de l'immunité innée est de recruter des cellules immunitaires dans les sites d'infection et d'inflammation, ce qui est accompli au moyen de la production de cytokines, qui sont de petites protéines impliquées dans la communication intercellulaire. Dans l'immunité, il existe plusieurs catégories de cytokines importantes pour la croissance, l'activation et la fonction des cellules immunitaires (**Case 1**). Ces petites molécules de signalisation sont produites par de nombreuses cellules immunitaires différentes, telles que les neutrophiles, les mastocytes, les macrophages et les lymphocytes B et T. Les cytokines se lient à des récepteurs spécifiques sur les cellules immunitaires et non immunitaires et peuvent indiquer à la cellule d'ajuster sa croissance ou son comportement. Presque tous les organes du corps contiennent des cellules avec des récepteurs de cytokine.

Case 1. Catégories de cytokines

Facteurs stimulant les colonies (de l'anglais CSF): essentiels au développement et à la différenciation cellulaires
Interférons: inhibent la réplication virale et modulent la réponse immunitaire; nécessaire pour l'activation des cellules immunitaires. L'interféron de type I est médiateur des réponses immunitaires antivirales, l'interféron de type II est important pour la défense anti-bactérienne
Interleukines: fournissent des instructions spécifiques au contexte, et peuvent jouer un rôle activateur ou inhibiteur
Chimiokines: produites à des endroits spécifiques dans le corps ou à un site d'infection pour attirer les cellules immunitaires. Différentes chimiokines recruteront différentes cellules immunitaires au site de l'infection
Facteur de nécrose tumorale (TNF): membre des cytokines, stimule la prolifération et l'activation des cellules immunitaires; élément crucial de l'activation des réponses inflammatoires

La réponse immunitaire innée implique un ensemble de cellules qui produisent des cytokines/chimiokines qui participent à la phagocytose, à l'inflammation et à la synthèse de protéines de phase aiguë.

La production de cytokines provoque la libération d'anticorps et d'autres protéines et glycoprotéines qui activent ensuite le système du complément, une cascade de signalisation qui fonctionne pour identifier et recouvrir (opsonisation) les antigènes étrangers, les rendant sensibles à la phagocytose (Warrington 2011) (**Case 2**).

La protection immunitaire innée implique des cellules d'origine hématopoïétique et non hématopoïétique. Les

Case 2. Définition et fonction du système du complément

Le système du complément fait partie du système immunitaire inné. Comme son nom l'indique, ce système est complémentaire à la production d'anticorps du système immunitaire adaptatif. Il s'agit d'une cascade de protéines solubles et de récepteurs et régulateurs membranaires exprimés, qui opèrent dans le plasma, dans les tissus, à la surface des cellules et à l'intérieur des cellules. Il est composé de plus de 40 protéines; les protéines solubles étant produites principalement par le foie. Le système du complément a de nombreuses fonctions: chez les personnes en bonne santé, il orchestre la clairance immunologiquement silencieuse des cellules hôtes après leur mort cellulaire programmée; il joue un rôle central dans le processus inflammatoire et module l'activité des lymphocytes T et B; le système du complément contribue à la clairance des complexes immunitaires et à l'élimination des agents pathogènes.
Source: Merle 2015

cellules hématopoïétiques comprennent macrophages, les cellules dendritiques, les mastocytes, les neutrophiles, les éosinophiles, les cellules tueuses naturelles (NK) et les cellules T tueuses naturelles (**Tableau 1, Figure 3**) (Turvey 2010). Les cellules non hématopoïétiques comprennent les cellules épithéliales de la peau, les voies respiratoires et l'appareil gastro-intestinal.

Immunité adaptative

L'immunité adaptative est une défense acquise contre les agents pathogènes étrangers. La première exposition à un antigène stimule une réponse primaire et les expositions subséquentes stimulent une réponse secondaire plus rapide et plus forte. Par conséquent, l'immunité adaptative est définie par deux caractéristiques importantes: spécificité et mémoire. La spécificité fait référence à la capacité du système immunitaire adaptatif de cibler des agents pathogènes spécifiques, et la mémoire fait référence à sa capacité de réagir rapidement aux agents pathogènes auxquels il a été exposé auparavant. Les principales fonctions du système immunitaire adaptatif sont les suivantes:

- reconnaître des antigènes spécifiques du «non-soi»
- générer des voies effectrices immunologiques spécifiques à un agent pathogène pour éliminer des agents pathogènes spécifiques ou des cellules infectées par un agent pathogène
- développer une mémoire immunologique pour éliminer des agents pathogènes spécifiques (Bonilla 2010)

L'immunité spécifique adaptative implique les actions des lymphocytes T et des lymphocytes B. Bien que les deux types de cellules proviennent d'une voie commune de différenciation des cellules souches hématopoïétiques,

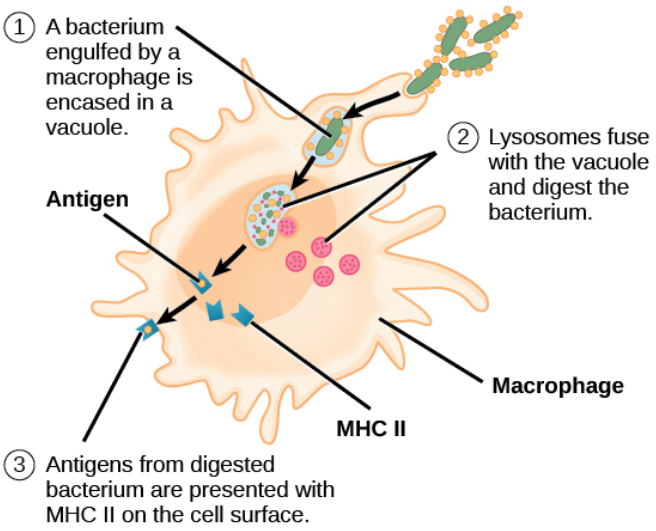


Figure 1. Une cellule présentant un antigène, ou «APC», tel qu'un macrophage, engloutit et digère une bactérie étrangère. Un antigène de la bactérie est présenté à la surface de la cellule en conjonction avec une molécule MHC II. Les lymphocytes de la réponse immunitaire adaptative interagissent avec les molécules MHC II intégrées à l'antigène pour arriver à maturité sous la forme de cellules immunitaires fonctionnelles.

leurs sites de maturation et leurs rôles dans l'immunité adaptative sont différents.

L'activation du système immunitaire adaptatif est déclenchée par des structures moléculaires spécifiques aux agents pathogènes, appelées antigènes, qui sont propres à un agent pathogène spécifique. Bien que les antigènes jouent un rôle dans la production d'anticorps, ils sont également essentiels pour stimuler l'immunité cellulaire et, pour cette raison, sont parfois appelés immunogènes.

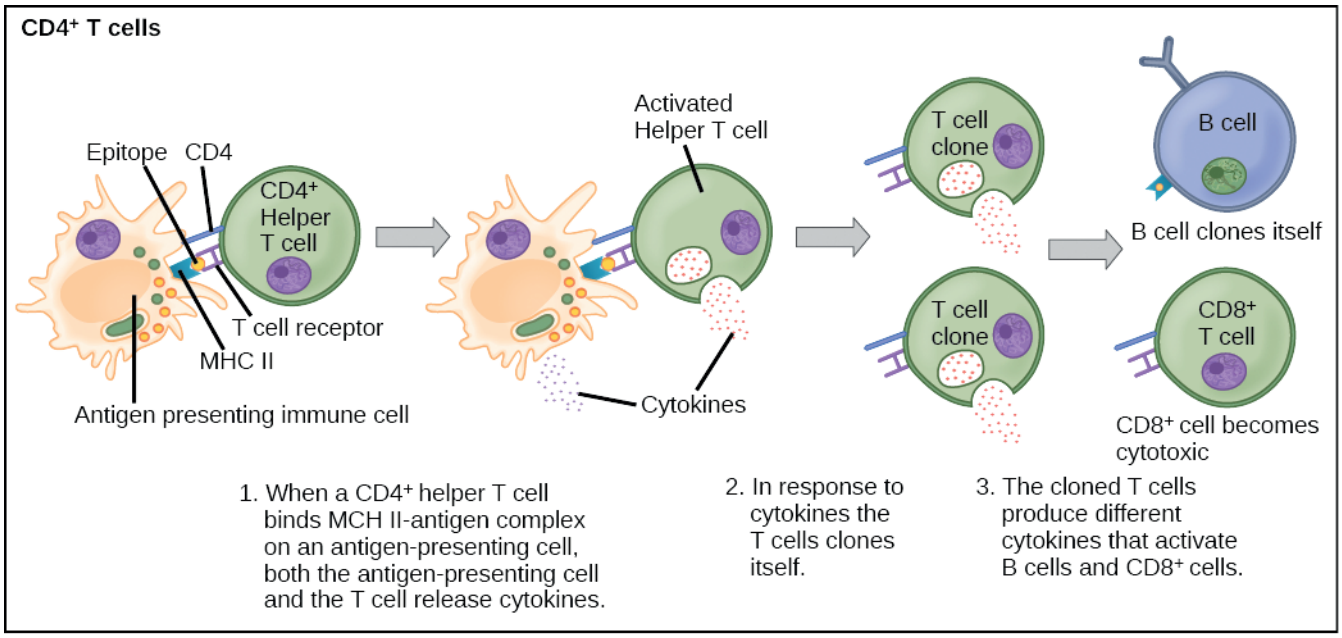
Les anticorps, également appelés immunoglobulines, sont des glycoprotéines présentes dans le sang et les liquides tissulaires. Il existe 5 classes d'anticorps: IgG, IgM, IgA, IgD et IgE. Chacun de ces anticorps diffère par sa taille,

Les **cellules B** se développent à partir de cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse et sont responsables de la production de glycoprotéines appelées anticorps ou immunoglobulines. Les anticorps sont impliqués dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes et les toxines dans l'environnement extracellulaire. Les mécanismes d'immunité spécifique adaptative qui impliquent les cellules B et la production d'anticorps sont appelés immunité humorale.

Les **lymphocytes T** se développent dans le thymus. Elles jouent un rôle dans les réponses immunitaires innées et adaptatives et sont également responsables de la destruction des cellules infectées par des agents pathogènes intracellulaires. Le ciblage et la destruction des agents pathogènes intracellulaires par les lymphocytes T sont appelés immunité à médiation cellulaire ou immunité cellulaire.

sa disposition, son emplacement dans le corps et sa fonction. Les fonctions comprennent la neutralisation des agents pathogènes, l'opsonisation pour la phagocytose, l'agglutination, l'activation du complément et la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Pour la plupart de ces fonctions, les anticorps fournissent également un lien important entre l'immunité spécifique adaptative et l'immunité innée (non spécifique). Les anticorps activent également la cascade du complément, un composant important de la réponse innée, et favorisent l'élimination des agents pathogènes trop gros pour être phagocytés par une fonction connue sous le nom de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps.

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sont exprimées à la surface des cellules saines, les identifiant comme étant normales et du «soi» pour les cellules tueuses naturelles. Les molécules du CMH jouent



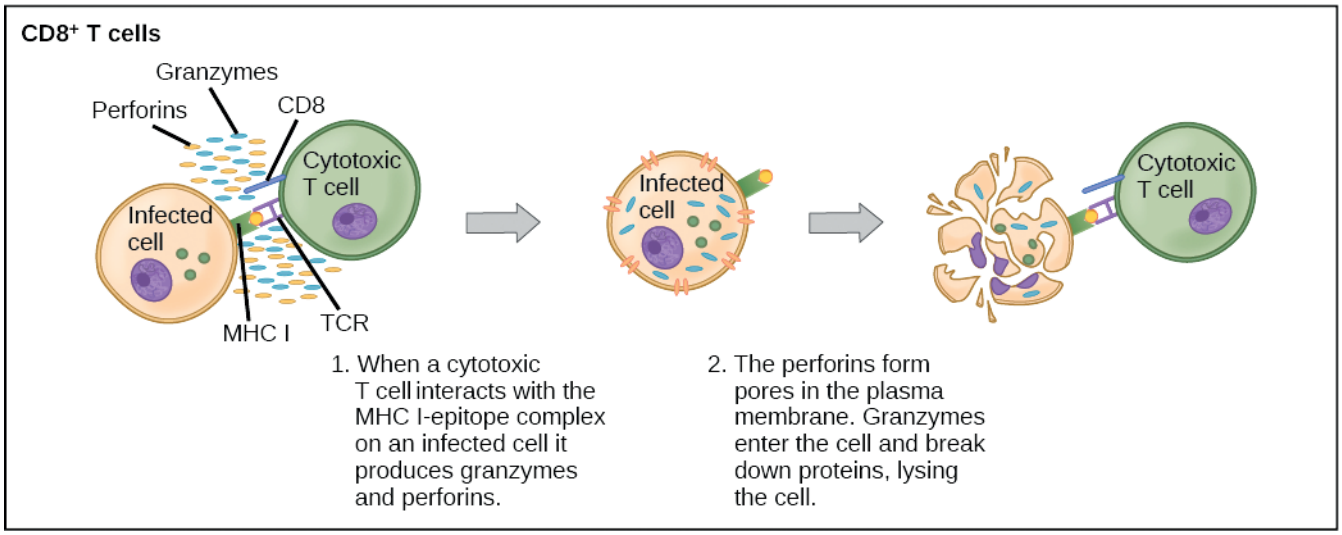


Figure 2. Les lymphocytes T CD4+ naïfs engagent les molécules du CMH de classe II sur les cellules présentant des antigènes (APC) et deviennent activées. Les clones du lymphocyte T auxiliaire activé activent à leur tour les lymphocytes B et les lymphocytes T CD8+, qui deviennent des lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes T cytotoxiques tuent les cellules infectées.

également un rôle dans la présentation d'antigènes étrangers, une étape critique dans l'activation des lymphocytes T. On parle aussi d'antigènes des leucocytes humains (en abrégé, HLA, de l'anglais «human leukocyte antigen»)

Il existe deux types de CMH, le CMH de classe I et le CMH de classe II.

- Les molécules du CMH de classe I sont exprimées par quasi toutes les cellules nucléées du corps, à l'exception des globules rouges, qui n'ont pas de noyau et donc pas d'expression des molécules du CMH à leur surface; elles présentent des antigènes du soi normaux et des agents pathogènes reconnus comme non-soi aux cellules T effectrices impliquées dans l'immunité cellulaire
- Les molécules du CMH de classe II ne sont présentes que sur les macrophages, les cellules dendritiques et les lynphocytes B; elles présentent des antigènes de pathogènes reconnus comme non-soi pour activer les lymphocytes T auxiliaires (également appelées lymphocytes T CD4+)

Lors d'une transplantation d'organes, les protéines du CMH sont appariées entre le donneur et le receveur pour réduire le risque de rejet.

Toutes les cellules nucléées ont des mécanismes de traitement et de présentation des antigènes en association avec les molécules du CMH. La présentation d'antigène aide le système immunitaire à identifier la cellule comme étant normale et saine ou infectée par un pathogène intracellulaire. Toutefois, seuls les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B peuvent présenter des antigènes spécifiquement pour activer les lymphocytes T et, pour cette raison, ces cellules sont connues sous le nom de cellules présentant des antigènes («APC»). Alors que les macrophages et les cellules dendritiques phagocytent les pathogènes, les cellules B jouent un rôle dans la production et la sécrétion des anticorps. Une autre différence est que les lymphocytes B interagissent avec des agents pathogènes étrangers en utilisant des immunoglobulines spécifiques à l'antigène, comme les récepteurs. Une fois que le récepteur des immunoglobulines se lie à un antigène, l'antigène est alors internalisé par le lymphocyte B par endocytose avant de traiter et de présenter l'antigène aux lymphocytes T.

Immunité humorale et cellulaire

Il existe deux types de réponses immunitaires adaptatives: la réponse immunitaire à médiation cellulaire, qui est réalisée par les lymphocytes T, et la réponse immunitaire humorale, qui est contrôlée par les lymphocytes B et les anticorps produits par les cellules plasmatiques dérivées des lymphocytes B. L'immunité humorale a pour rôle principal de lutter contre les agents pathogènes dans le milieu extracellulaire; les agents pathogènes qui pénètrent dans les cellules hôtes sont largement protégés des défenses humorales médiées par les anticorps. Par opposition, l'immunité cellulaire cible et élimine les agents pathogènes intracellulaires par l'action des lymphocytes T.

Les lymphocytes T contribuent à l'immunité innée et adaptative. Comme mentionné ci-dessus, les lymphocytes T (thymocytes) se développent dans le thymus. Lors de la première phase de la sélection thymique, qui a lieu dans le thymus, les lymphocytes T se développent en récepteurs fonctionnels des cellules T («TCR»), un processus qui nécessite une activation par les cellules présentant un antigène («APC»). Les cellules dont le TCR ne fonctionne pas correctement sont éliminées. Dans les étapes suivantes, les cellules qui ne peuvent pas interagir correctement avec les molécules du CMH sont détruites. Celles qui peuvent interagir avec les molécules du CHM continuent tout au long de processus de maturation. Lors la dernière étape, les thymocytes auto-réactifs (lymphocytes T susceptibles d'attaquer les cellules saines du soi) sont empêchés d'atteindre le flux sanguin.

Il y a trois types de lymphocytes T: les lymphocytes T auxiliaires, les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes T cytotoxiques en fonction de leur expression de certaines molécules de surface, de leur mode d'activation et de leur rôle fonctionnel dans l'immunité adaptative (**Tableau 1**). Toutes les cellules T produisent un groupe de molécules de clusters de différenciation (ou classes de différenciation - CD), à savoir des glycoprotéines situées à la surface des cellules qui identifient et distinguent les différents types de globules blancs. Les cellules T peuvent produire plusieurs molécules de CD, dont les plus connues sont les CD4 et CD8. Les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes T régulateurs sont caractérisés par l'expression de CD4 à leur surface et les lymphocytes T cytotoxiques sont caractérisés par l'expression de CD8 (**Tableau 1**).

Les cellules T sont également classées par les molécules du CHM spécifiques et les APC avec lesquelles elles interagissent pour l'activation. Les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes T régulateurs ne sont activés que par les APC présentant des antigènes associés au CMH de classe II. En revanche, les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent les antigènes présentés en association avec le CMH de classe I, soit par des APC, soit par des cellules nucléées infectées par un agent pathogène intracellulaire (**Tableau 1**).

Étant donnée que la liaison du TCR au CMH contenant le peptide antigène est quelque peu instable et souvent insuffisante pour induire une réponse immunitaire adaptative, l'activation avec un co-récepteur est souvent nécessaire. Le co-récepteur CD4+ est exprimé par les lymphocytes T auxiliaires et le co-récepteur CD8+ par les lymphocytes T cytotoxiques (**Figure 2**). Bien que la plupart des lymphocytes T expriment soit CD4+ ou CD8+, certaines

Tableau 1. Aperçu des caractéristiques des cellules dans le système immunitaire

Type de cellule	Origine	Fonction
Cellules B (lymphocytes B)	Achèvent leur maturation dans la moelle osseuse; impliquées dans la réponse immunitaire humorale, composant essentiel du système immunitaire adaptatif	Deviennent des cellules plasmatiques; les cellules plasmatiques produisent et sécrètent des anticorps après l'exposition à l'antigène, présentent des antigènes aux cellules T
Cellules T. (lymphocytes T)	Achèvent leur maturation dans le thymus; impliquées dans l'immunité à médiation cellulaire, composant essentiel du système immunitaire adaptatif	Subdivisées en lymphocytes T auxiliaires (CD +4) et cytotoxiques; les lymphocytes T auxiliaires libèrent des cytokines pour stimuler la défense contre un antigène spécifique; les lymphocytes T cytotoxiques ont des récepteurs TCR sur des surfaces qui tuent les cellules virales lorsque le récepteur est compatible avec l'antigène viral
Lymphocyte T CD4+ (lymphocyte T auxiliaire)	Composant du système immunitaire adaptatif	Renforce les fonctions de destruction des agents pathogènes des macrophages et des cellules NK; activées par les APC présentant des antigènes associés au CMH II; joue un rôle majeur dans l'instigation et le façonnage de la réponse immunitaire humorale et cellulaire
Lymphocyte T CD4+ (lymphocyte T régulateur)	Composant du système immunitaire adaptatif	Prévient les réactions immunitaires potentiellement nuisibles; protège contre les maladies auto-immunes; activé par les APC présentant des antigènes associés au CMH II
Lymphocyte T CD8+ (lymphocyte T cytotoxique ou tueur)	Composant du système immunitaire adaptatif	La plupart des lymphocytes CD+8 expriment des TCR qui reconnaissent un antigène spécifique; activés par des APC ou des cellules nucléées infectées présentant des antigènes associés au CMH I. Pour que le TCR se lie à la molécule MHC I, il doit être accompagné d'une glycoprotéine appelée CD8
Lymphocyte T γδ (lymphocytes T gamma delta)	Lymphocytes cytotoxiques, participent à la fois à la réponse immunitaire innée et adaptative	Un lymphocyte T T non conventionnel, impliqué dans un large éventail de fonctions pro-inflammatoires qui ne sont pas limitées à la présentation de l'antigène-CMH; peut avoir un rôle de régulateur
Cellules T tueuses naturelles (NK)	Caractéristiques des systèmes immunitaires adaptatifs et innés; population spécialisée de lymphocytes T.	Partagent les caractéristiques des cellules NK, produisent de grandes quantités de cytokines lorsqu'elles sont stimulées; contribuent aux réponses immunitaires antibactériennes et antivirales; jouent un rôle dans le contrôle de l'immunité anti-tumorale.
Cellules tueuses naturelles (NK)	Se développent dans la moelle osseuse; composantes du système immunitaire adaptatif	Fournissent une réponse rapide aux cellules infectées par voie virale en modifiant l'expression du CMH I à la surface des cellules et en répondant aux cellules tumorales dans la réponse immunitaire adaptative; entraînent la mort cellulaire via l'apoptose. Capables de reconnaître les cellules soumises au stress en l'absence d'anticorps et de CMH tout en maintenant la tolérance aux cellules saines et normales
Cellules dendritiques	Dérivées des cellules précurseurs myéloïdes; composantes des systèmes immunitaires adaptatifs et innés	Capturent et traitent des antigènes pour aider les récepteurs des lymphocytes T et B; APC important; se développent à partir de monocytes. Produisent des niveaux élevés d'interférons de type I et jouent un rôle dans la défense antivirale de l'hôte et l'auto-immunité
Macrophages	Composants du système immunitaire adaptatif	Fournissent une réponse rapide et vaste aux agents pathogènes; critiques pour le mécanisme de défense de l'hôte
Mastocytes	Composants du système immunitaire adaptatif	Interviennent dans les réactions inflammatoires telles que l'hypersensibilité et les réactions allergiques
Granulocytes	Composants du système immunitaire adaptatif	Médiateurs importants de la réponse inflammatoire. Trois types: neutrophiles, éosinophiles et basophiles

APC, cellule présentant l'antigène; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité; TCR, récepteur de cellules T.
Inspiré du contenu de Noonan 2015; Warrington 2011

expriment les deux et une proportion n'exprime ni l'un ni l'autre. Une fois activé, le lymphocytes T sécrète des cytokines, qui à leur tour stimulent les lymphocytes T pour se différencier en lymphocytes T cytotoxiques ou en lymphocytes T auxiliaires.

Comme les lymphocytes T, les lymphocytes B possèdent des récepteurs spécifiques à l'antigène (récepteur des lymphocytes B [«BCR», de l'anglais B-cell receptor]), qui sont la forme membranaire du récepteur de l'antigène des lymphocytes B (immunoglobuline ou anticorps) avec diverses spécificités. Bien qu'ils reposent sur les lymphocytes T pour un fonctionnement optimal, les lymphocytes B peuvent être activés sans l'aide des cellules T. Les antigènes étrangers, tels que les virus et les bactéries, activent la prolifération et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des anticorps. Les lymphocytes B contribuent également à l'activation, à «l'anergie» (non-réponse des lymphocytes T après contact avec un antigène), à la différenciation et à l'expansion des lymphocytes T (Noonan 2015). Les lymphocytes B ont un rôle positif dans l'amorçage des cellules T CD4+ adaptatives, mais pas des cellules T CD8+.

Les lymphocytes B activés produisent des cytokines proinflammatoires, telles que IL-1 et IL-6, et des granulocytes macrophage facteur de stimulation des colonies et facteur de nécrose tumorale (TNF). Les lymphocytes T et d'autres cellules, telles que les cellules dendritiques, servent de médiateur à la production d'anticorps par les cellules plasmatiques développées à partir des lymphocytes B.

Les lymphocytes T et B diffèrent d'une manière fondamentale: Alors que les lymphocytes T lient les antigènes qui ont été digérés et incorporés dans les molécules du CMH par des APC, les lymphocytes B fonctionnent comme des APC qui lient les antigènes intacts qui n'ont pas été traités. Bien que les lymphocytes T et B réagissent avec des molécules appelées «antigènes», chacun répond à différents types de molécules. Les lymphocytes B doivent lier les antigènes intacts car ils sécrètent des anticorps qui doivent reconnaître l'agent pathogène directement plutôt que des restes digérés de l'agent pathogène (**Figure 4**).

Aperçu du transfert adoptif de cellules

Le transfert adoptif de cellules (de l'anglais Adoptive Cell Transfer [ACT], également appelé thérapie cellulaire adoptive, immunothérapie cellulaire adoptive ou thérapie de transfert adoptif des lymphocytes T), est une immunothérapie en rapide expansion qui implique la collecte et l'utilisation des cellules immunitaires adaptatives mêmes du patient pour traiter son cancer. Il

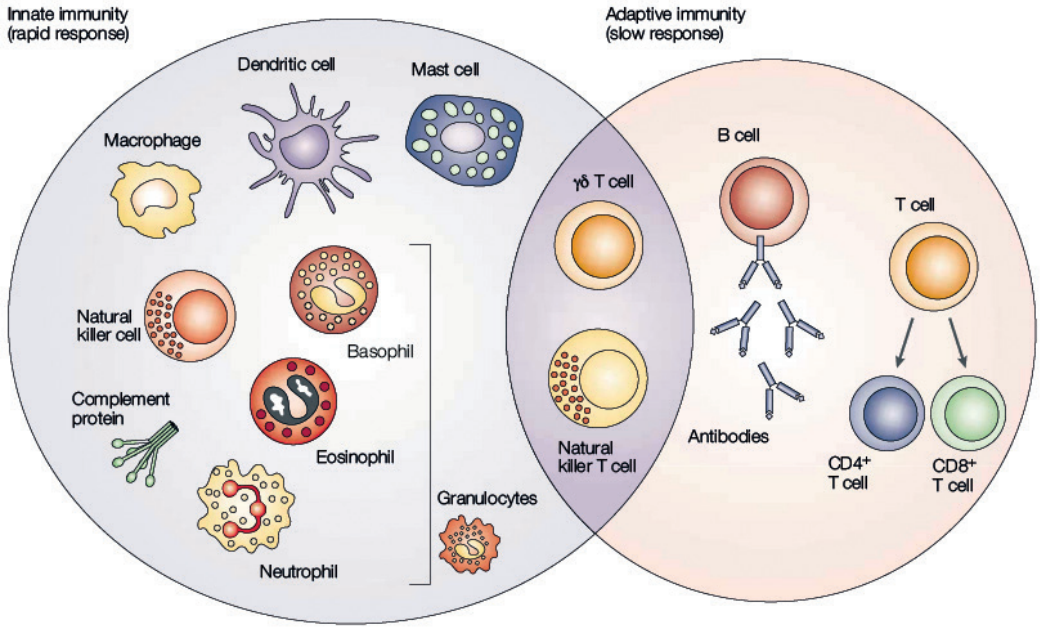


Figure 3. Cellules du système immunitaire inné et adaptatif. Toutes les cellules du système immunitaire sont dérivées d'une cellule souche multipotente dans la moelle osseuse. Le système immunitaire inné se compose d'un ensemble diversifié de cellules ainsi que de nombreux facteurs et protéines solubles. Le système adaptatif se compose d'anticorps, de lymphocytes B et de lymphocytes CD4+ et CD8+, qui permettent une réaction hautement spécifique contre une cible particulière. Source: Sharpe 2015; Dranoff 2004

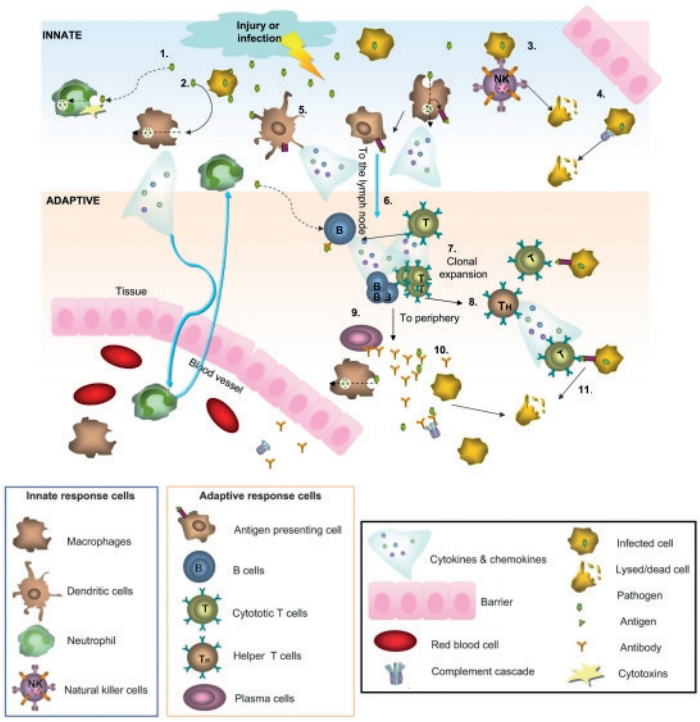


Figure 4. Un schéma des activités du système immunitaire inné et adaptatif à la suite d'une blessure ou d'une infection. Le système immunitaire inné fournit une réponse immédiate aux cibles étrangères, généralement en quelques minutes à quelques heures (étapes 1 à 5). 1. Les neutrophiles engloutissent le pathogène et le détruisent en libérant des toxines antimicrobiennes. 2. Les macrophages phagocytent directement les agents pathogènes, conduisant à la production de cytokines et au recrutement de plus de cellules dans le sang. 3. Les cellules tueuses naturelles (NK) détectent les cellules infectées, qui affichent à leur surface des molécules CMH I (complexe majeur d'histocompatibilité classe I). 4. Les bactéries peuvent également être reconnues par le système du complément, ce qui entraîne leur lyse. 5. Les macrophages et les cellules dendritiques deviennent des cellules présentant des antigènes (APC) en prenant des antigènes périphériques et en migrant vers les ganglions lymphatiques pour présenter l'antigène sur leur surface aux lymphocytes B et T naïfs. Le système adaptatif fournit des réponses immunitaires spécifiques et durables (étapes 6 à 11). 6. L'interaction de l'APC avec les lymphocytes B et T dans les ganglions lymphatiques conduit à l'activation et à la migration des lymphocytes B et T vers la périphérie où elles jouent un rôle de médiateur dans l'immunité adaptative. 7. Une fois activé, le lymphocyte T subit un processus d'expansion clonale dans lequel il se divise rapidement pour produire plusieurs cellules effectrices identiques. Les lymphocytes T activés se déplacent ensuite vers la périphérie à la recherche de cellules infectées affichant un complexe antigène cognat/CMH I. 8. Les APC périphériques induisent des lymphocytes T auxiliaires pour libérer des cytokines et recruter des lymphocytes T cytotoxiques. 9. Les lymphocytes B spécifiques à l'antigène activés reçoivent des signaux des lymphocytes T auxiliaires et se différencient en plasmocytes, pour ensuite sécréter des anticorps. 10. Les anticorps se lient aux antigènes cibles formant des complexes immunitaires, qui peuvent alors activer le complément ou être embarqués par les macrophages par l'intermédiaire des récepteurs Fc. 11. La formation de synapses cytotoxiques de lymphocytes T provoque la lyse de la cellule infectée. Les deux systèmes sont liés; par exemple, les cellules dendritiques sont d'importants activateurs de cellules du système immunitaire adaptatif et les cellules T tueuses naturelles et les cellules T γδ sont des lymphocytes cytotoxiques qui participent aux deux systèmes immunitaires. Source: Garay 2010

existe plusieurs types d'ACT (**Case 3**), mais les lymphocytes T du récepteur antigénique chimérique (CAR) ont été le plus développés et s'annoncent actuellement les plus prometteurs dans le traitement du cancer. La thérapie CAR T-cell utilise des lymphocytes T génétiquement modifiés récoltés sur le patient pour cibler de manière sélective les cellules cancéreuses responsables de maladies. En d'autres termes, les lymphocytes T sont remaniés pour exploiter la puissance des mécanismes de défense existants dans le corps et lutter contre le cancer.

Mécanisme d'action des lymphocytes T génétiquement modifiés

Les CAR comprennent trois composants principaux: le domaine extracellulaire, responsable de la reconnaissance de l'antigène, le domaine transmembranaire, qui soutient principalement la stabilité du récepteur CAR, et le domaine de signalisation intracellulaire, qui facilite la transduction du signal pour activer les cellules T pendant la reconnaissance de l'antigène).

Case 3. Types d'ACT: TIL, TCR et CAR

TIL: utilise les cellules immunitaires de la tumeur réséquée du patient qui ont pénétré dans l'environnement à l'intérieur et autour de la tumeur, appelées lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL). Ont été utilisées avec succès pour traiter le mélanome avancé, le cancer du col de l'utérus, le cancer colorectal et le cancer du foie Thérapie par lymphocytes T endogènes: utilise des lymphocytes T spécifiques à une tumeur prélevés dans du sang
TCR: implique l'ingénierie des lymphocytes T du patient pour exprimer un récepteur de cellules T spécifique (TCR). Les TRC peuvent reconnaître les antigènes à l'intérieur des cellules tumorales. De petits morceaux de ces antigènes sont mis en contact avec la surface cellulaire et présentés au système immunitaire dans le cadre d'une collection de protéines appelée complexe CMH. Le TCR a été testé sur une variété de tumeurs solides et il est prometteur pour le mélanome et le sarcome
CAR: utilise des parties d'anticorps synthétiques (anticorps chimérique) qui reconnaissent des antigènes spécifiques à la surface des cellules
Adapté de: Tokarew 2019

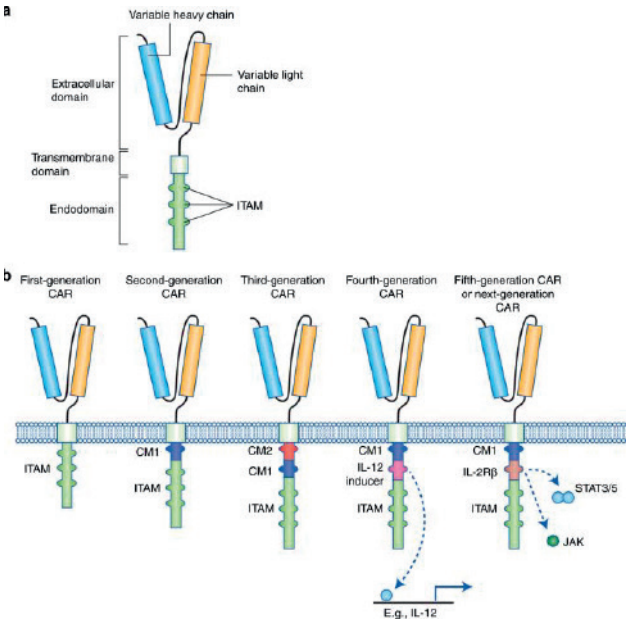


Figure 5. Structure des différentes générations de CAR. a) Afin de faciliter le processus de transfert de gènes, un seul gène artificiel ayant produit une protéine fonctionnelle capable à la fois de reconnaître l'antigène et de transmettre des signaux à la cellule a été conçu. Dans ces premières cellules CAR T, les domaines variables des chaînes légère et lourde ont été liés avec un lieur flexible pour créer un fragment variable à chaîne unique (de l'anglais single-chain variable segment ou «scFv»). Le domaine transmembranaire est fondamental pour l'expression à la surface et la stabilité du récepteur. L'endodomaine (ou domaine intracellulaire) est la composante centrale de la plupart des CAR et contient des ITAM (Motif d'Activation des récepteurs Immuns basé sur la Tyrosine ou ITAM en anglais) qui sont importants pour la transduction du signal. b) Le développement des CAR s'est basé sur la structure et la composition de l'endodomaine. Alors que les CAR de première génération contenaient un seul domaine intracellulaire CD3ζ, les CAR de deuxième génération ont été produites pour améliorer la prolifération et la cytotoxicité des lymphocytes T en ajoutant un domaine co-stimulant tel que CD28 ou CD137. Une troisième séquence de signalisation intracellulaire utilisant un domaine de co-stimulation tel que CD134 ou CD137 a été ajoutée aux CAR de troisième génération. Les CAR de quatrième génération sont semblables à celles de deuxième génération mais comprennent une protéine (comme l'interleukine 12 [il-12]), qui est exprimée lors de l'activation de CAR. Les lymphocytes T transduites avec les CAR de quatrième génération sont appelées TRUCKS (de l'anglais «T Cell Redirected for Universal Cytokine Killing»). Les CAR de cinquième génération, actuellement en cours d'évaluation, sont basés sur les CAR de deuxième génération mais contiennent un domaine en chaîne β du récepteur IL-2 cytoplasmique tronqué avec un site de liaison pour le facteur de transcription STAT3 afin d'améliorer l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Source: Tokarew 2019

Pour créer une thérapie CAR T-cell, les lymphocytes T sont extraits du sang du patient par le biais d'une leucaphérèse. Ensuite, en utilisant un virus désarmé, les lymphocytes T sont génétiquement modifiés pour produire des récepteurs à leur surface, appelés CAR. Les CAR sont des récepteurs recombinant de l'antigène qui, dans une seule molécule, redirigent la spécificité et la fonction des lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires. Lorsque la cellule T modifiée rencontre l'antigène vers lequel elle est dirigée, elle s'active, ce qui entraîne la prolifération, la sécrétion de cytokines et la lyse des cellules cibles (Chang 2017). La libération d'un grand nombre de cytokines inflammatoires est la cause sous-jacente de la toxicité la plus mortelle de la thérapie CAR T-cell, à savoir le syndrome de libération de cytokines (SLC) (Ma 2019) [voir le Module 4 pour plus d'informations sur les effets secondaires des cellules CAR-T]. Utilisé en immunothérapie contre le cancer, les CAR génèrent rapidement des lymphocytes T ciblés par la tumeur en contournant les barrières et la cinétique progressive de la vaccination active (Sadelain 2013) [voir le Module 2 pour une explication détaillée du processus de création de lymphocytes T génétiquement modifiés]. La thérapie CAR T-cell combine la spécificité d'un anticorps avec les fonctions cytotoxiques et de mémoire des lymphocytes T pour tuer les cellules cancéreuses.

Les cellules CAR-T sont des médicaments vivants qui peuvent se répliquer rapidement et persister pour fournir une activité anticancéreuse pendant des mois. De plus, les cellules CAR T peuvent favoriser la surveillance immunitaire pour prévenir la récidive de la tumeur par la libération d'antigènes en aidant les lymphocytes infiltrant la tumeur à attaquer les tumeurs, ou par leur propre persistance (juin 2018). Pour réussir en tant que traitement contre le cancer, cependant, un nombre suffisant de lymphocytes T doit être obtenu du patient pour modification génétique.

Les cellules CAR T de première génération étaient capables de reconnaître et de tuer les cellules cibles in vitro mais elles ne persistaient pas in vivo et n'étaient pas efficaces sur le plan clinique: pour augmenter l'activité et la persistance, les cellules CAR-T nécessitent une co-stimulation [voir le Module 2]. Les CAR de deuxième et troisième génération contiennent des domaines de co-stimulation (CD28 ou 4-1BB) pour produire plus de lymphocytes T après infusion et augmenter la survie dans la circulation. La troisième génération et les générations suivantes de CAR font l'objet d'une enquête (**Figure 5**).

À ce jour, la majorité des produits homologués CAR T-cell ciblent l'antigène CD19 de la lignée cellulaire B et sont donc souvent appelés traitements anti-CD19. CD19 est une protéine à la surface des cellules B immatures

qui reste présente jusqu'à ce qu'elles deviennent des plasmocytes arrivés à pleine maturité. CD19 fonctionne comme composant de signalisation dominant d'un complexe multimoléculaire à la surface des cellules B matures et agit comme un co-récepteur critique pour la transduction du signal BCR (récepteur des lymphocytes B) [voir Module 2]. CD19 est exprimé à la surface de la plupart des formes de TOUS les lymphomes (leucémie lymphoblastique aiguë), CLL (leucémie lymphoblastique chronique) et de lymphocytes B. En fait, la majorité des tumeurs malignes des lymphocytes B expriment CD19 à des niveaux normaux à élevés. Par rapport aux cellules saines où CD19 transmet des signaux au lymphocyte B pour l'alerter que le BCR a reconnu un antigène, dans un cancer, cette signalisation est dérégulée et peut se produire sans liaison de l'antigène, ce qui peut entraîner des signaux d'activation, de survie et de croissance inappropriés à la cellule. De cette façon, CD19 aide la survie des cellules cancéreuses mais, en raison de son rôle important dans la prolifération des cellules cancéreuses, le ciblage de CD19 est utile dans le traitement du cancer. CD19 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. Cependant, comme CD19 est présent sur les cellules normales, les cellules CAR T ciblant CD19 détruisent toutes les cellules B saines immatures, provoquant une aplasie des lymphocytes B, qui peut être gérée par des perfusions d'immunoglobulines [voir module 4].

Thérapies CAR T-cells dans le cadre clinique

Les cellules CAR T anti-CD19 pour le traitement de tumeurs CD19 malignes à lymphocytes B, y compris les leucémies lymphoïdes aiguës et chroniques et les lymphomes non hodgkiniens, sont actuellement l'approche thérapeutique la plus avancée en matière de lymphocytes T. Bien que des études clés aient rapporté des taux de rémission élevés (plus de 80%) chez des patients atteints de LLA réfractaire au traitement (Buechner, 2017; Locke, 2017), il reste à démontrer que ces taux de rémission prolongeront la survie globale pour ces populations de patients non traitables par ailleurs (Tokarew, 2019). Le développement clinique d'autres CAR pour le traitement d'autres cancers hématologiques tels que la LLC et le myélome multiple est en cours.

Une nouvelle cellule CAR T approuvée cible les tumeurs malignes des plasmocytes. Ces cellules CAR T redirigées pour reconnaître la lymphopoïèse B («BCMA» en anglais) ont induit des réponses antitumorales puissantes chez les patients atteints de myélome multiple à stade avancé [voir Module 3].

Les résultats obtenus après le traitement de tumeurs solides par thérapie CAR ont été moins prometteurs que ceux obtenus avec des hémopathies malignes de cellules lymphoïdes B. Des toxicités graves, voire mortelles, ont été signalées par des essais cliniques utilisant des lymphocytes T modifiées par le TCR dans des tumeurs solides. L'inefficacité de la thérapie CAR est principalement due au micro-environnement tumoral hypoxique, mal vascularisé et riche en matrice extracellulaire, qui empêche les lymphocytes T d'infiltrer le tissu tumoral (Tokarew, 2019).

Sur la base d'essais précliniques, cinq concepts doivent être abordés pour utiliser les lymphocytes T modifiés comme traitement viable pour les tumeurs solides:

- amélintre-action du microenvironnement immunosuppresseur (Tokarew 2019)

L'efficacité de la thérapie CAR T-cell dépend de deux situations:

- expression de l'antigène tumoral ciblé à la surface de la cellule, et
- expression de l'antigène ciblé – idéalement – uniquement sur les cellules tumorales

Il n'existe cependant pas d'antigènes spécifiques à la tumeur. L'expression de l'antigène ciblé sur les cellules non cancéreuses provoque des toxicités de traitement «sur cible hors tumeur» [voir le Module 5]. À la lumière de ces toxicités potentiellement mortelles, les mécanismes faisant l'objet d'une enquête pour rendre la thérapie CAR T plus sûre comprennent:

- l'activation conditionnelle et contrôlable des cellules CAR T par des composés de commutation, comme une version modifiée de la rapamycine
- l'épuisement des cellules CAR T à la suite de l'apparition d'effets secondaires non désirés et non contrôlés
- la suppression de l'activité CAR à proximité des cellules non tumorales par le biais de récepteurs qui reconnaissent les cellules saines/non tumorales (Tokarew 2019)

À l'heure actuelle, la modalité la plus avancée pour épuiser les lymphocytes T en cas d'effets secondaires sur une tumeur hors cible est d'utiliser un gène ou des agents de suicide pour épuiser les cellules portant des marqueurs spécifiques avec des anticorps monoclonaux tels que le cetuximab. Il n'existe aucune preuve à ce jour, cependant, qui justifie l'inversion ou la prévention de toxicités graves ou de complications à plus long terme par le biais de ces méthodes. De plus, l'épuisement ou l'élimination des cellules CAR T biologiquement actives pourrait favoriser la récidive du cancer.

Comme il n'existe pas d'antigènes spécifiques au cancer, le ciblage simultané de deux ou plusieurs antigènes différents associés au cancer peut améliorer l'efficacité et la sécurité de la thérapie CAR T. L'avantage de cette approche est que l'activation complète des lymphocytes T ne se produira que lorsque les deux antigènes sont présents, ce qui se produirait probablement sur le cancer mais pas sur les cellules normales. Les double CAR (la combinaison de deux CAR identiques), qui améliorent l'efficacité lorsque les deux antigènes sont engagés, et les CAR fractionnées (séparation des domaines de co-stimulation de CD3ζ) sont de nouvelles approches actuellement étudiées dans les essais cliniques (Tokarew, 2019).

L'un des facteurs les plus importants affectant l'efficacité des CAR T-cell et la survie globale est l'évasion de l'antigène par la perte de l'expression CD19 ou la sélection par les lymphocytes B de mutants ou de variants qui ne peuvent pas être reconnus par les cellules CAR T anti CD19. Des schémas de lymphodéplétion intensifs, qui utilisent principalement le cyclophosphamide et de fludarabine, ainsi que la lymphocytopénie résultant de l'hémopathie maligne sous-jacente, pourraient réduire l'étendue de l'immunité cellulaire anti-CAR en réduisant le nombre de cellules lymphoïdes en circulation ainsi que de cellules présentant des antigènes (Wagner, 2021).

L'efficacité du traitement par cellules CAR T dépend fortement de l'étendue de l'expansion et de la persistance des lymphocytes T chez le patient; un nombre suffisant de lymphocytes T est nécessaire pour éliminer efficacement les cellules tumorales cibles. Dans des conditions normales, les lymphocytes T nécessitent l'engagement du TCR, une signalisation de co-stimulation et la signalisation des cytokines pour stimuler la prolifération et la survie. Une stratégie utilisée pour promouvoir la fonction des cellules CAR T implique l'ajout de fractions de signalisation co-stimulatrices telles que CD28 ou 41BB à la CAR pour promouvoir l'expansion et la survie des lymphocytes T. D'autres approches visant à promouvoir la prolifération et la survie des lymphocytes T en sont aux premiers stades de l'enquête.

Références

Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010; 125(Suppl 2): S33-40

Buechner, J. et al. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): update to the interim analysis. Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk 2017; 17:S263-S4

Chang ZL, Chen YY. CARs: synthetic immunoreceptors for cancer therapy and beyond. Trends Mol Med. 2017; Y23:430–50

Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2004; 4:11-22

Garay PA, McAllister AK. Novel roles for immune molecules in neural development: implications for neurodevelopmental disorders. Front Synap Devel 2010; doi: 10.3389/fnsyn.2010.00136

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. N Engl J Med 2018; 379:64-73

Locke FL, et al. Clinical and biologic covariates of outcomes in ZUMA-1: a pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (r-NHL). J Clin Oncol. 2017; 35(15 suppl): DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7512

Ma S, Li X, Wang X, et al. Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors. Int J Biol Sci 2019; 15:2548-2560

Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement system part II: role in immunity. Front Immunol 2015; doi. org/10.3389/fimmu.2015.00257

Netea MG, Dominquez-Andres J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nat Rev Immunol 2020; 20:375-388

Noonan KA, Huff CA, Davis J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. Science Translational Medicine 2015; 7(288):288ra78

Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design. Cancer Discov 2013; 3:388-398

Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. Dis Model Mech 2015; 8:337-50

Tokarew N, Ogonek J, Endres S, et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. Br J Cancer 2019; 120:26-37

Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. J Clin Immunol 2010; 125(Suppl. 2): S24-S32

Wagner DL, Fritsche E, Pulsipher MA, et al. Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy. Nat Rev Clin Oncol 2021; 18:379-393

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. Allergy Asthma Clin Immunol 2011; 7(Suppl. 1):S1

En bref

- Les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (RAC) combinent les capacités de reconnaissance de l'antigène d'un anticorps avec les capacités de destruction directe d'un cellule T.
- Les cellules CAR-T utilisées actuellement dans le cadre d'une utilisation clinique ciblent l'antigène CD19 du lymphocyte B, bien que des travaux de recherche soient en cours pour programmer des cellules CAR T à attaquer de nombreuses cibles
- En raison du risque élevé de progression de la maladie pendant le processus de fabrication des cellules CAR T une thérapie intermédiaire (chimio-immunothérapie conventionnelle, thérapie ciblée ou radiothérapie) peut être administrée pour maîtriser la maladie entre l'aphérèse et l'administration des cellules CAR T
- La lymphodéplétion, thérapie courte destinée à épuiser les lymphocytes T, B et NK pour renforcer et améliorer la prolifération des cellules CAR T et de potentiellement limiter le rejet des cellules CAR T hôtes à médiation cellulaire, peut entraîner une dépression médullaire osseuse et l'infection qui en résulte. Les patients et les soignants doivent être formés afin de savoir surveiller les signes/symptômes de l'infection et à savoir quand et qui contacter si elle se produit
- Les stratégies visant à relever les défis de la fabrication peuvent conduire à un produit amélioré pour tous les patients

Module II: Thérapies CAR T-cells autologues

I. Paramètres pour l'administration de la thérapie CAR T-cell

II. Prélèvement de lymphocytes T et préparation pour perfusion CAR T.

- A. Sélection/éligibilité du patient
- B. Leucaphérèse
- C. Thérapie intermédiaire et lymphodéplétion

III. Manipulation génétique des lymphocytes T

IV. Limites de la de la thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

- A. Disponibilité de centres qualifiés
- B. Efficacité du traitement
- C. Problèmes de fabrication
- D. Considérations financières

V. Perspectives d'avenir

Paramètres pour l'administration de la thérapie CAR T-cell

Les thérapies cellulaires promettent de révolutionner la médecine personnalisée. Les lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur antigénique chimérique (CAR) ou un récepteur de cellules T (TRC) afin de rediriger leur spécificité cytotoxique vers les cellules tumorales offrent de nouvelles approches pour traiter, et éventuellement guérir, des maladies jusque-là insolubles. Toutefois, en raison du risque de toxicité grave et potentiellement mortelle de la thérapie CAR T, les réglementations de la plupart des pays limitent leur administration aux établissements autorisés à injecter des cellules CAR T aux patients [voir le Module 4]. En raison des similitudes entre les services en établissement et les soins de soutien requis par les procédures de greffe de cellules souches hématopoïétiques (HCT, d'après son acronyme anglais) et l'administration des cellules CAR T, de nombreux centres offrant cette procédure de greffe sont devenus des centres désignés pour la thérapie CAR T. Les exigences qui doivent être remplies pour qu'un centre injecte des cellules CAR T, y compris une formation spéciale pour les professionnels de santé impliqués dans l'administration de ce nouveau traitement, signifie que le nombre de centres approuvés est faible et que les patients peuvent devoir se rendre dans une ville éloignée pour le traitement. La vaste répartition des centres souligne également la nécessité d'une collaboration étroite et accrue entre les oncologues traitants, les spécialistes du centre CAR T et les médecins de soins primaires (Beaupierre, 2019).

Prélèvement de lymphocytes T et préparation pour perfusion CAR T

Le processus clinique lié à l'administration de la thérapie CAR T est illustré à la **figure 1**.

Sélection/éligibilité du patient (conditions générales)

La plupart des centres exigent un contrôle approfondi de l'éligibilité ainsi qu'une discussion de chaque patient dans un conseil multidisciplinaire, comprenant souvent des spécialistes en soins palliatifs, des neurologues et du personnel de l'unité de soins intensifs. Les caractéristiques du patient et de la maladie jouent un rôle dans l'établissement de l'éligibilité au traitement

Figure 1. Processus de préparation à la thérapie CAR T.

Tableau 1. Considérations relatives à l'éligibilité des patients et à la maladie

Caractéristiques relatives au patient	Caractéristiques relatives à la maladie
Être suffisamment bien pour recevoir le traitement, avec un bon indice fonctionnel[1]	L'identification précoce des candidats appropriés est recommandée car une chimiothérapie continue peut entraîner un épuisement des lymphocytes T; des quantités adéquates de lymphocytes T sont nécessaires pour le prélèvement et la génération des cellules CAR T.
Absence de complications/toxicités résiduelles du traitement antérieur, une fonction organique adéquate et un niveau de réserve physiologique suffisant pour tolérer les fortes fièvres et symptômes associés	La maladie doit être sensible à la thérapie CAR T et correspondre aux indications de l'étiquetage du produit
Absence d'infection prouvée par des tests négatifs pour les infections bactériennes et virales	Les critères de maladie et de rémission sont conformes aux lignes directrices publiées pour des indications spécifiques
Disposer d'une couverture d'assurance maladie ou d'autres sources de financement pour le traitement	Sans atteinte du système nerveux central
Sans antécédents de maladie auto-immune notable	Absence d'autres options de traitement appropriées à faible risque
Type de traitement de chimiothérapie antérieur, notamment les agents qui détruisent les lymphocytes T (à savoir, les agents alkylants)	Absence de traitement antérieur par greffe de cellules souches hématopoïétiques de type allogénique

[1] Un indice fonctionnel ECOG > 2 n'est pas recommandé par EBMT, bien que des données réelles aient inclus des patients ayant des scores plus élevés (Yakoub-Agha 2018)

(**Tableau 1**). L'évaluation de la charge de morbidité au moment de l'évaluation est critique; les patients dont la charge de morbidité est faible ont tendance à présenter moins de toxicités liées au traitement et semblent tirer davantage parti de ce dernier (Park 2018). De même, étant donné que le délai entre la leucaphérèse et le retour des lymphocytes traités au site clinique pour la perfusion d'un patient peut prendre 2 à 4 semaines ou plus, l'évaluation du degré d'agressivité de la maladie doit être effectuée pour estimer le risque de complications et/ou de progression de la maladie au cours de cette période d'attente. Il convient d'effectuer des tests de dépistage et d'imagerie en laboratoire pour évaluer la fonction des organes et l'éligibilité des patients, comme cela serait fait pour évaluer l'admissibilité à la participation à un essai clinique. Un nombre absolu de neutrophiles > 1,0 x 10^9/L (preuve d'une réserve de moelle osseuse adéquate) et un nombre absolu de lymphocytes > 0,2 x 10^9/L (preuve d'une récupération d'un nombre absolu après traitement par corticostéroïde comme marqueur de substitution de l'élimination des corticostéroïdes) sont recommandées (Yakoub-Agha 2018). Les patients doivent disposer d'un cathéter veineux central pour la procédure et la prise en charge ultérieure [voir le Module 4 pour des informations détaillées sur l'éligibilité du patient].

Leucaphérèse

Après validation de l'éligibilité et avant le début de la leucaphérèse, les patients doivent recevoir des informations concernant:

- Le processus de la leucaphérèse
- Les effets secondaires potentiels à court et à long terme
- L'engagement de l'aidant
- Les aspects financiers pertinents de la thérapie CAR T (coût du traitement, coûts liés aux déplacements, hébergement et temps passé loin de chez soi)
- Le risque potentiel d'échec de fabrication, susceptible d'interdire ou de retarder l'administration des cellules CAR T [des informations complémentaires sur les besoins d'information du patient et de l'aidant sont présentées dans le Module 4]

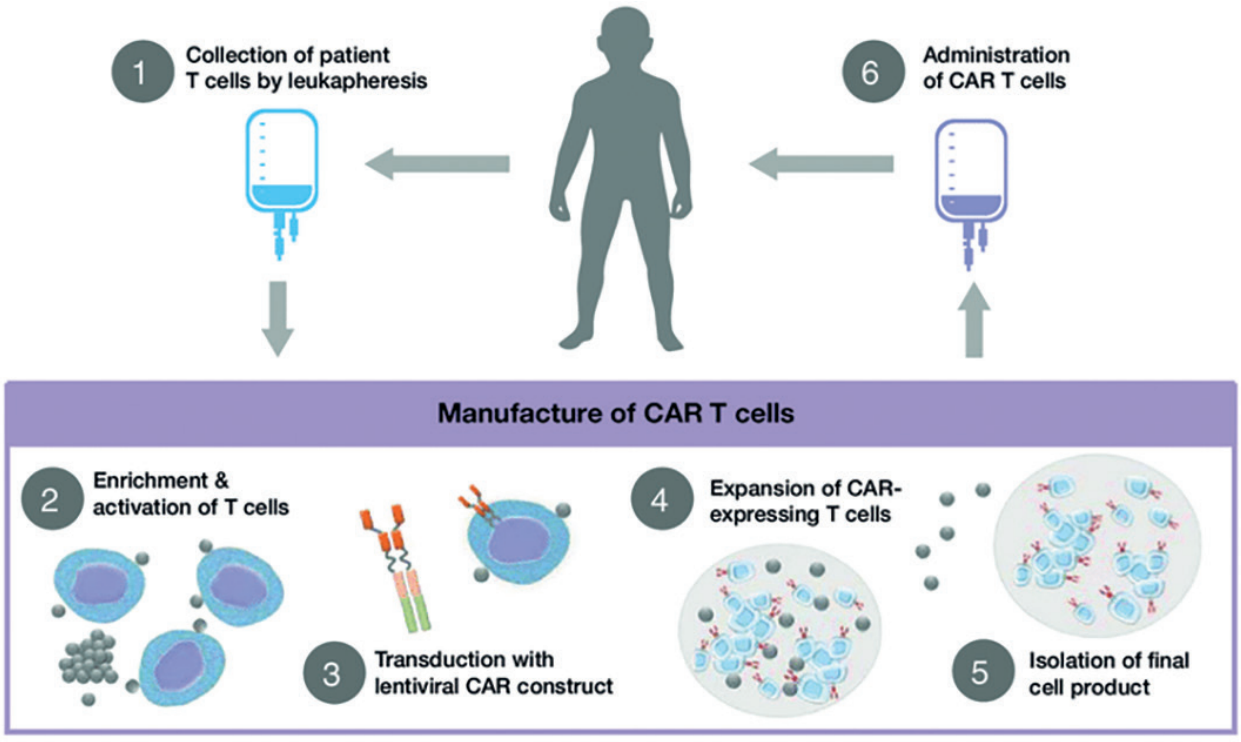


Figure 2. Processus du traitement par cellules CAR T. Le processus commence par la leucaphérèse des lymphocytes T. Une fois ces cellules isolées, elles sont envoyées à la fabrication pour produire des cellules CAR T génétiquement modifiées, qui sont reprogrammées pour cibler la destruction de lymphocytes B CD19+. Le vecteur viral (étape 3) peut varier en fonction du produit CAR T fabriqué. La dernière étape est la réinjection des cellules CAR T. Source: Hucks 2019

On entend par leucaphérèse (également appelée aphérèse) le prélèvement de lymphocytes T matures CD3 positifs non mobilisés à partir du sang périphérique pour la production de cellules CAR T. Le prélèvement des lymphocytes T pendant la leucaphérèse dure environ 2 à 3 heures et implique le prélèvement de sang du corps du patient, la séparation des leucocytes et le retour du reste du sang dans la circulation (Smith, 1997). La programmation de la leucaphérèse doit être étroitement coordonnée avec l'oncologue principal, le responsable du patient et l'équipe CAR T. Une faible numération leucocytaire et lymphocytaire due à un traitement antérieur peut rendre le prélèvement de lymphocytes T plus difficile pour la fabrication de CAR T. Le produit CAR T spécifique à administrer déterminera le nombre cible de cellules à prélever, généralement entre 100 mL et 400 mL. Une session de prélèvement est généralement requise.

La cryoconservation des échantillons prélevés peu après le diagnostic d'un cancer hématologique (si elle est effectuée) peut fournir une meilleure efficacité que les échantillons fraîchement prélevés après un traitement antérieur. Certains centres prélèvent et cryoconservent des lymphocytes plus tôt dans le processus de traitement du patient, dans le but d'augmenter l'efficacité des cellules CAR T en cas de besoin ultérieur. Les échantillons cryoconservés peuvent permettre une plus grande flexibilité dans le processus de thérapie CAR T.

En ce qui concerne le traitement du lymphome du manteau [voir le Module 3], des cellules tumorales exprimant CD19 circulant dans le produit prélevé lors de la leucaphérèse sont éliminées. On explique cela par le fait que les patients atteints de lymphome du manteau peuvent avoir un nombre élevé de cellules tumorales circulantes et/ou des blastes leucémiques dans le sang périphérique et relativement moins de lymphocytes T dans le matériel utilisé pour la fabrication des cellules CAR T. L'élimination des cellules tumorales réduit le risque d'activation, d'expansion et d'épuisement des cellules CAR T anti-CD19 au cours du processus de fabrication ex-vivo (Mian 2021).

Bien que la leucaphérèse soit généralement considérée comme une procédure sûre, il existe certains effets secondaires connus, notamment:

- Fatigue
- Nausées
- Vertiges
- Sensation de froid
- Sensation de picotement dans les doigts et autour de la bouche

Complications graves telles qu'une anomalie du rythme cardiaque et des convulsions peuvent survenir pendant la leucaphérèse mais sont extrêmement rares (Maus, 2016).

Thérapie intermédiaire et lymphodéplétion

Thérapie intermédiaire

La progression de la maladie est très probable chez les patients atteints de maladies sous-jacentes agressives telles que le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou récidivante ou la leucémie aiguë lymphoblastique à lymphocytes B (LAL-B) réfractaire ou récidivante. Ces patients sont donc exposés à un risque élevé de progression de leur maladie au cours du processus de fabrication du CAR T, qui peut prendre de 2 à 4 semaines. Le démarrage de la chimio-immunothérapie conventionnelle, de thérapies ciblées ou de la radiothérapie constitue un pont permettant de maîtriser la maladie entre l'aphérèse et l'administration de la thérapie CAR T. Les patients dont la charge de morbidité est plus faible ou dont la progression de la maladie est plus lente et qui peuvent être étroitement surveillés pendant la fabrication des produits CAR T ne nécessitent pas nécessairement une thérapie intermédiaire (Jain, 2019). À l'heure actuelle, le choix optimal et la durée des thérapie intermédiaires sont encore inconnus et souvent limités par des facteurs tels que les comorbidités et les maladies réfractaires dont souffrent les patients. La thérapie intermédiaire ne doit pas provoquer de complications majeures, telles que des infections, des saignements ou l'insuffisance d'organes qui pourraient interférer avec la thérapie de déplétion des lymphocytes et de la perfusion des cellules CAR T (Yakoub-Agha 2018).

La thérapie intermédiaire ne doit être administrée qu'après la leucaphérèse, de sorte que la qualité des cellules CAR T récoltées ne soit pas affectée. Si le patient reçoit une thérapie intermédiaire au centre de référence, des lignes de communication claires entre le centre de traitement et le centre de référence doivent être établies pour gérer les complications éventuelles et des mesures doivent être mises en place pour une surveillance fréquente des valeurs de laboratoire et pour une évaluation précoce des complications.

Lymphodéplétion

L'intention de la chimiothérapie de lymphodéplétion avant la perfusion des cellules CAR T est d'épuiser les lymphocytes T, B et les cellules tueuses naturelles afin de renforcer et d'améliorer la prolifération des cellules CAR T in vivo et de potentiellement limiter le rejet des cellules CAR T hôtes à médiation cellulaire (Gust 2020). Les schémas thérapeutiques peuvent varier selon l'indication de la maladie et les recommandations des fabricants, mais incluent généralement la fludarabine et le cyclophosphamide administrés sur une période de 3 jours (Beaupierre, 2019; Turtle, 2016; Kochenderfer, 2017). Dans l'une des premières études visant à évaluer la thérapie CAR T chez des patients atteints d'un

lymphome diffus à grandes cellules B ou d'un lymphome folliculaire récidivant/réfractaire, les patients ont reçu des schémas thérapeutiques appauvrissant les lymphocytes personnalisés basés sur leurs antécédents de réponse, leur numération sanguine et leur fonction organique (Schuster, 2017). La lymphodéplétion est généralement administrée 2 à 7 jours avant la perfusion programmée de CAR T. Les patients atteints d'infections actives doivent être exclus et toute infection doit être maîtrisée avant le démarrage de la lymphodéplétion (Yakoub-Agha 2018). La disponibilité de cellules CAR T doit être confirmée avant de commencer le traitement appauvrissant les lymphocytes (Kymriah 2020; Yescarta 2021).

À la suite d'une lymphodéplétion, les patients peuvent être tenus de rester dans un lieu à une distance maximale de 2 heures (ou moins) du centre CAR T en attendant l'administration de la thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). Une aplasie médullaire allant de 1 à 2 semaines peut être constatée au cours de cette période et des médicaments pour la prévention des infections sont souvent prescrits. Un aidant doit rester en permanence avec le patient et le patient et l'aidant doivent comprendre quels symptômes peuvent survenir, quelles mesures doivent être prises et savoir qui contacter et quand.

Modification génétique des lymphocytes T pour la production de la thérapie CAR T

Une fois prélevé, le produit de la leucaphérèse est expédié vers un établissement commercial où les lymphocytes T sont isolés, activés, génétiquement modifiés avec un vecteur codant le CAR et étendus avant la cryoconservation (Porica 2018). Les cellules CAR T peuvent être dérivées soit des lymphocytes T du sang du patient (autologues), soit des lymphocytes T d'un autre donneur sain (allogénique). Dans la pratique actuelle, on utilise principalement les cellules autologues. Au cours du processus d'activation, les lymphocytes T sont incubés avec le vecteur viral codant

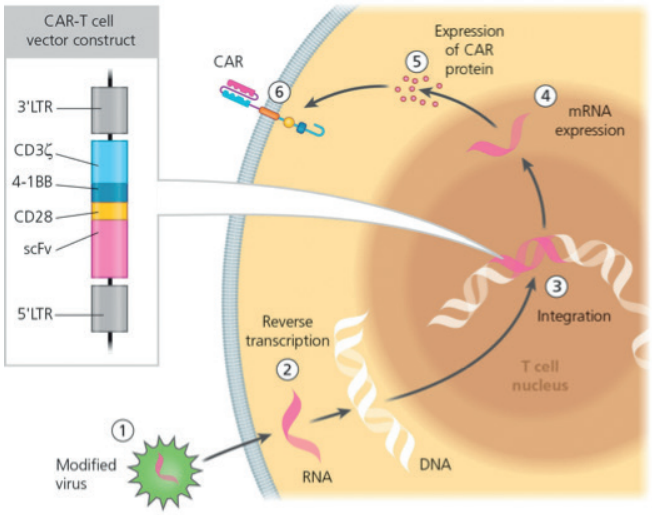


Figure 2. Vecteurs rétroviraux. LTR, longue répétition terminale; scFv, fragment variable à chaîne unique. 1) L'ARN codant des gènes pénètre le lymphocyte T dans un vecteur de lentivirus modifié où il est 2) soumis à une transcription inverse dans l'ADN et 3) intégré dans le génome du lymphocyte T. 4) Le nouvel ADN est transcrit en ARN messager (ARNm), qui dirige alors 5) la synthèse d'une protéine fonctionnelle qui permet 6) au lymphocyte T d'exprimer le récepteur antigénique chimérique spécifique à l'antigène. Source: Leukaemia Care

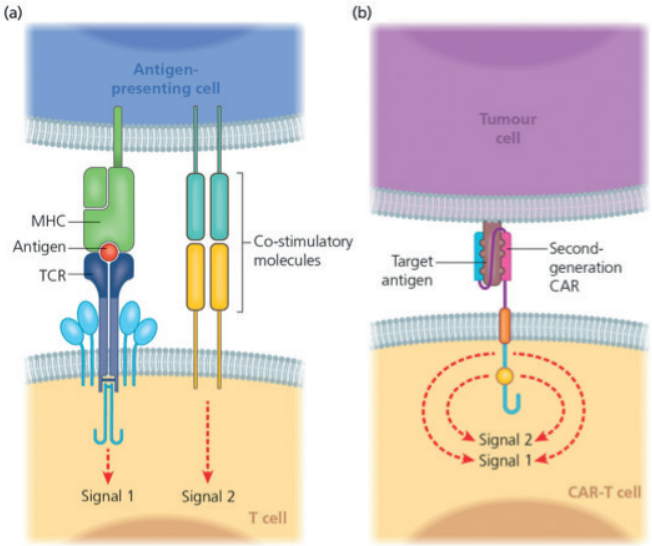


Figure 3. Co-stimulation des lymphocytes T. CMH, complexe majeur d'histocompatibilité; TCR, récepteur de cellules T. Les lymphocytes T nécessitent un second signal leur permettant de s'activer. Cette stimulation (signal 2) est fournie par l'interaction entre les molécules co-stimulatrices exprimées sur la cellule présentant l'antigène et le lymphocyte T (a). Les cellules infectées augmentent la quantité de molécules co-stimulatrices qui se lient aux récepteurs des lymphocytes T co-stimulateurs. Les cellules cancéreuses échappent à la détection en diminuant la quantité de molécules co-stimulatrices en augmentant la quantité de molécules qui font le contraire et agissent comme des points de contrôle. La liaison de l'antigène TCR fournit à la fois le signal 1 et le signal 2, contournant ainsi la nécessité d'une co-stimulation séparée (b), ce qui augmente l'efficacité et la persistance des cellules CAR T. Source: Leukaemia Care

le CAR, et après plusieurs jours, le vecteur est éliminé de la culture. Le vecteur viral utilise une machinerie virale pour se fixer aux lymphocytes du patient et, à son entrée dans les lymphocytes, le vecteur introduit du matériel génétique sous forme d'ARN (**Figure 2**). Dans la thérapie CAR T, le matériel génétique encode le CAR. L'ARN est soumis à une transcription inverse pour obtenir de l'ADN et s'intègre de façon permanente dans le génome des cellules du patient. De cette façon, l'expression CAR est maintenue à mesure que les cellules se divisent et se développent. Le CAR est ensuite transcrit et traduit par les cellules du patient et exprimé à la surface cellulaire. Les vecteurs de lentivirus, un type de rétrovirus, sont utilisés pour le transfert de gènes bien qu'il existe d'autres méthodes actuellement à l'étude, y compris le système de transposon «Sleeping Beauty» ou la transfection d'ARNm (Levine, 2017).

Une co-stimulation des lymphocytes T est nécessaire pour qu'ils puissent reconnaître les antigènes [voir Module 1]. Pour éviter une activation inappropriée du lymphocyte T, un second signal est fourni par l'interaction entre les molécules co-stimulatrices exprimées sur la cellule présentant l'antigène et le lymphocyte T. Dans les cellules CAR T deuxième génération actuellement utilisées dans le cadre clinique, ce deuxième signal est fourni par une molécule co-stimulante (CD28 ou 4-1BB) incorporée dans la construction du CAR, qui active la cellule CAR T pour détruire la cellule cancéreuse (**Figure 3**).

Limites de la de la thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

Disponibilité de centres qualifiés

La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) implique de multiples procédures critiques coordonnées, y compris la sélection du patient, le traitement intermédiaire, la leucaphérèse et la prise en charge des complications. Cette thérapie ne doit être administrée que dans des établissements disposant d'une expertise en thérapie cellulaire et d'une infrastructure comprenant des spécialistes interdisciplinaires désignés de l'hématologie, de la médecine de soins intensifs, de la neurologie ainsi que du personnel infirmier spécialement formé [voir le Module 4 pour plus de détails].

Efficacité du traitement

En plus de son coût, la thérapie CAR T fonctionne pas pour tous les patients, bien que quand elle est réussie, une dose unique peut entraîner une réponse complète. Chez certains patients, les cellules CAR T ne prolifèrent pas, ce qui peut affecter négativement la réponse clinique, ou la persistance des cellules CAR T est diminuée, ce qui peut également, selon le type de maladie, avoir un impact sur la rémission clinique (Schultz 2019).

La chronologie de 3 à 4 semaines entre la leucaphérèse et l'administration des CAR T présente un risque de progression possible de la maladie dans les maladies agressives. De nouvelles techniques de fabrication permettant la fabrication rapide en interne des cellules CAR T sont en cours de développement et de tests dans le cadre d'essais cliniques (Lock 2017).

Problèmes de fabrication

Bien qu'il existe de nombreux défis scientifiques liés à l'optimisation de la thérapie CAR T, la nécessité de rendre ces thérapies plus largement disponibles est un problème tout aussi critique. La fabrication actuellement en système de première génération sur une base individuelle doit être automatisée et réalisée à l'aide de la robotique. De même, l'augmentation de la production des thérapies cellulaires CAR T, de centres uniques vers une fabrication mondiale, est difficile, car l'intégrité et la puissance du produit final doivent être étroitement surveillées. En outre, bien que le vecteur (par exemple, le lentivirus) ne soit pas difficile à produire et qu'il soit possible de le stocker, la génération d'un vecteur de haute qualité constante pour une modification génétique prévisible des cellules doit être assurée avant que la fabrication de thérapie CAR T à l'échelle globale ne soit possible (Levine, 2017).

Il est possible que la production de cellules CAR T ne soit pas réalisée avec succès et que la perfusion ne soit pas possible si le produit ne réussit pas les tests de libération. Dans certains cas, une deuxième fabrication du produit CAR T peut être tentée.

Considérations financières

Les coûts totaux de la thérapie CAR T peuvent être imprévisibles en raison de la nouveauté de ce traitement contre le cancer novateur et de la probabilité d'événements indésirables, qui, bien que la plupart du temps réversibles, peuvent être graves. Les prix catalogue d'environ 373000 USD aux États-Unis et 320000 EUROS en Europe font de la thérapie CAR T l'un des traitements contre le cancer les plus coûteux actuellement (Heine 2021) et un traitement inaccessible pour certains patients. Ces coûts élevés sont liés au processus de fabrication dans les installations spécialisées. Les coûts de l'hospitalisation et du traitement en soins intensifs de complications telles que le syndrome de relargage de cytokines (SRC) et la neurotoxicité augmentent considérablement le coût de ces nouveaux traitements.

La restriction et la limitation actuelles des installations de traitement désignées peuvent imposer des dépenses supplémentaires suite à un changement de résidence pour être plus près d'un centre de traitement. Cela signifie que

les questions liées à l'état de la maladie du patient, au calendrier du traitement et à la faisabilité du traitement doivent être discutées et planifiées (Taylor, 2019). Les fabricants de produits peuvent être en mesure de fournir une aide financière aux patients dont les ressources financières sont limitées.

Perspectives d'avenir

La faisabilité de fabrication centrale de thérapies CAR T et du traitement avec des produits CAR T cryoconservés pourraient aider à rendre cette thérapie disponible pour une population plus large dans un avenir proche. La mise au point de thérapies CAR T qui utilisent des cellules immunitaires prélevées auprès de donneurs sains peut avoir une incidence favorable sur le coût de la thérapie CAR T. Cette idée créerait des thérapies CAR T dites «prêtes à l'emploi» immédiatement disponibles à l'emploi et n'ayant pas besoin d'être fabriquées pour chaque patient.

Le principal défi dans le développement de cellules T prêtes à l'emploi est d'éviter le rejet immunitaire dans les deux directions, de l'hôte contre le greffon et du greffon contre l'hôte (juin 2018). Un autre avantage possible du prélèvement de lymphocytes T allogéniques provenant de donneurs sains est la prévention de la contamination du produit. La contamination d'un produit CAR T par des cellules malignes est un risque théorique pour tout patient présentant une tumeur maligne hématologique. Bien que ce risque puisse être réduit lorsque le produit est soumis à la sélection initiale des lymphocytes T, la possibilité de sélectionner les lymphocytes T chez les patients atteints de tumeurs malignes des lymphocytes T est difficile.

D'autres possibilités sont explorées pour créer une application plus large de ce traitement, notamment la combinaison de techniques impliquant des cellules souches pluripotentes induites et la biologie synthétique pour générer des lymphocytes T prêts à l'emploi avec des attributs favorables, y compris la spécificité antigénique, le manque d'alloréactivité, l'histocompatibilité et les propriétés fonctionnelles améliorées (Themeli, 2015).

Les cellules NK (Natural Killer) sont actuellement explorées comme un produit alternatif prêt-à-l'emploi, avec des résultats d'essais cliniques précoces dans les tumeurs malignes des lymphocytes B rivalisant avec les résultats des cellules T autologues, quoique chez un petit nombre de patients (Chang 2017).L'utilisation de cellules NK par rapport aux cellules CAR T présente de nombreux avantages potentiels. En raison de leur absence de TCR, les cellules NK ne présentent pas de risque de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD, d'après son acronyme anglais) et ne nécessitent donc pas de modification génétique supplémentaire pour être utilisées comme produit universel. Théoriquement, les cellules NK peuvent retenir l'activité lytique contre les cellules tumorales de manière non dépendante de l'antigène, ce qui peut s'avérer utile dans les milieux où la modulation de l'antigène est fréquemment rencontrée. De plus, il y a moins de chevauchement d'antigènes entre les cellules NK et les tumeurs malignes hématologiques autres que les lymphocytes B, ce qui peut permettre un plus grand nombre de cibles possibles.

La combinaison du génie génétique et de la biologie synthétique offre une large gamme de possibilités pour la conception de lymphocytes T avec des fonctions améliorées [voir Module 1]. Les nouvelles perspectives d'amélioration de l'efficacité (en empêchant l'évasion de l'antigène ou la perte d'antigène) et de la sécurité (en réduisant l'activité sur cible hors tumeur) de la thérapie CAR T incluent le ciblage combinatoire et les lymphocytes T à logique booléenne qui peuvent reconnaître un ou deux antigènes (c.-à-d., CD19 et CD22) (Sadelain 2017). La perte de l'antigène CD19, où les tumeurs malignes des lymphocytes B n'expriment plus CD19 en raison de la perte d'épitope/d'antigène du CD19 par le biais de mécanismes d'épissage/mutation (Chavez 2019), est un facteur majeur de résistance ou de rechute, comme le montre l'étude ELIANA (Maude 2018). L'augmentation des aspects liés à la sécurité de la thérapie CAR T peut être réalisée avec l'utilisation de commutateurs-suicide contrôlables tels que la caspase inductible et le récepteur du facteur de croissance épidermique tronqué (juin 2018). Deux autres approches à l'étude sont l'utilisation de la nanotechnologie pour créer des cellules CAR T à l'intérieur du corps et l'utilisation de la technologie d'édition des gènes CRISPR/CAS9 pour concevoir plus précisément des lymphocytes T.

La perspective d'une toxicité sur cible hors tumeur constitue un obstacle majeur au développement réussi de cellules CAR T pour les tumeurs malignes solides. Dans ce cas, l'antigène cible des cellules CAR T est présent dans les tissus non malins des organes vitaux et le traitement par ces agents peut entraîner une toxicité grave et possiblement fatale [voir Module 1].

Références

Beaupierre A, Lundberg R, Marrero L, et al. Management across settings: an ambulatory and community perspective for patients undergoing CAR T-cell therapy in multiple care settings. Clin J Onc Nurs 2019; 23(Suppl):27-34

Chang ZL, Chen YY. CARs: synthetic immunoreceptors for cancer therapy and beyond. Trends Mol Med. 2017; Y23:430–50

Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. Ther Adv Hematol 2019; 10:1-20

Gust J, Ponce R, Liles WC, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. Front Immunol 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027

Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M, et al. Health economic aspects of chimeric antigen receptor T-cell therapies for hematological cancers: present and future. Hemasphere 2021; 5:e524

Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL. Blood Cancer J 2019; https://doi.org/10.1038/s41408-018-0164-6

Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25:2305-2321

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. N Engl J Med 2018; 379:64-73

Yescarta Package Insert. Kite Pharma. 2021. https://www.kitepharma.com/science-medicine/cell-therapy-technology

Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. J Clin Oncol 2017; 35:1803-13

Kymriah (tisagenlecleucel) 2021. Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Consulté en mai 2021

Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global manufacturing of CAR T cell therapy. Mol Ther: Methods & Clin Devel 2017; http://dx.doi.org/10.1016/j.omtm.2016.12.006.

Lock D, Mockel-Tenbrinck N, Drechsel K, et al. Automated manufacturing of potent CD20-directed chimeric antigen receptor T cells for clinical use. Hum Gene Ther 2017; 28:914–925

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; 378:439–48

Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. Oncologist 2016; 21:608-617

Mian A, Hill BT. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Expert Opinion on Biological Therapy 2021. https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889510

Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018; 378:449-459

Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giralt SSA. Building a CAR garage: preparing for the delivery of commercial CAR T cell products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24:1135-1141

Sadelain M, Rivière I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering. Nature 2017; 545:423–31

Schultz L, Mackall C, Driving CAR T cell translation forward. Sci. Transl Med 2019; 11:eaaw2127

Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. NEJM 2017; 377:2545-54

Smith J.W. Apheresis techniques and cellular immunomodulation. Ther Apher 1997; 1:203–206

Taylor L, Rodriquez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. Clin J Oncol Nrsg 2019; 23:20-26

Themeli M, Rivière I, Sadelain M. New cell sources for T cell engineering and adoptive immunotherapy. Cell Stem Cell 2015; 16:357–66

Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. Sci Transl Med 2016; DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf8621

Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, 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 2018; 105:297-316

Notes

En bref

- Les deux premières thérapies par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ont été approuvés en 2017 et la validation de ce type de thérapies devrait se poursuivre
- Contrairement aux traitements antinéoplasiques conventionnels, les cellules CAR T sont des organismes vivants et leur expansion et leur activité antinéoplasique est un processus dynamique, qui est mal compris
- Contrairement à la plupart des traitements conventionnels contre le cancer ou à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (HCT), aucune limite d'âge supérieure n'a encore été définie pour les thérapies CAR T.
- Toutes les thérapies CAR T sont fournies avec un «avertissement encadré» mettant en garde contre plusieurs toxicités graves et potentiellement mortelles
- À ce jour, la thérapie CAR T a été approuvée pour le traitement des patients atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les enfants et les adultes, des lymphomes à lymphocytes B et de myélome multiple chez les patients ayant progressé ou n'ayant pas répondu à au moins quatre lignes de traitement antérieures

Module III: L'utilisation de l'immunothérapie à base de CAR T-cells pour le traitement d'hémopathies malignes

I. Introduction
II. Les cellules CAR T dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë
    A. Résultats d'efficacité à ce jour
    B. Résultats en matière de sécurité à ce jour
III. Les cellules CAR T dans le traitement d'un lymphome
    A. Résultats d'efficacité à ce jour
    B. Résultats en matière de sécurité à ce jour
IV. Les cellules CAR T dans le traitement de myélome multiple
    A. Résultats d'efficacité à ce jour
    B. Résultats en matière de sécurité à ce jour
V. Doses recommandées par le fabricant de cellules CAR T
VI. Perspectives d'avenir
Références

Introduction

La thérapie CAR T a amorcé une révolution dans le traitement des patients atteints de tumeurs malignes hématologiques à lymphocytes B récidivantes/réfractaires. Contrairement aux traitements antinéoplasiques conventionnels, les cellules CAR T sont des organismes vivants et leur expansion et leur activité antinéoplasique est un processus dynamique, qui est mal compris.

Plusieurs études cliniques de phase 2 sur les cellules CAR T anti-CD19 ont produit des résultats favorables entraînant l'approbation de ces nouvelles thérapies pour l'utilisation clinique. L'efficacité et la sécurité améliorées de ces agents ont été influencées par des doses inférieures à 10 8 cellules/m 2, l'absence d'administration d'IL-2 et l'inclusion de fludarabine et de cyclophosphamide dans les régimes de conditionnement (Cao 2019). Malgré des réponses thérapeutiques prometteuses chez de grands sous-groupes de patients atteints d'une maladie autrement réfractaire, à mesure que l'expérience avec ces agents augmente, des preuves que les rémissions peuvent être brèves chez un nombre important de patients en raison d'une faible persistance des cellules CAR T et/ou de la résistance des cellules cancéreuses résultant de la perte ou de la modulation d'antigènes apparaissent (Shah 2019).

Une réponse complète ou partielle 3 mois après la thérapie CAR T peut prévoir une durée de vie de la réponse à long terme, mais de nombreux patients avec une réponse initiale n'atteignent qu'en partie une rémission complète des mois après le traitement (Locke 2018; Schuster 2019a). Chez les patients ayant reçu un traitement par tisagenlecleucel dans l'essai JULIET, la conversion de la réponse partielle à la réponse complète a eu lieu chez 54% des patients, y compris une conversion de 15 à 17 mois après la réponse initiale chez deux patients (Schuster 2019B).

Bien qu'il existe une moyenne d'âge supérieure pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques (HCT), aucune limite d'âge supérieure n'a encore été définie pour les thérapies CAR T. À l'heure actuelle, la thérapie CAR T n'est approuvée que pour les cas de maladie récidivante ou réfractaire; les avantages potentiels du traitement par les cellules CAR T plus tôt dans le cours de la maladie du lymphome sont à l'étude.

Tous les thérapies CAR T sont fournies avec un «avertissement encadré» mettant en garde contre le syndrome de relargage de cytokines (SRC), les toxicités neurologiques, lymphohistiocytose hémophagocytaire / syndrome d'activation macrophagique et la cytopénie prolongée [voir module 4]. Il s'agit des événements indésirables les plus courants associés aux CAR T et des événements les plus souvent associés à des conséquences graves et/ou potentiellement mortelles pour le patient. Il est encore trop tôt pour décrire la liste complète et l'étendue des risques de sécurité à long terme associés à ce traitement.

L'Administration des aliments et drogues des États-Unis (FDA, d'après son acronyme anglais) a approuvé les deux premières thérapies CAR T en 2017 (**Tableau 1**). Ces approbations ont représenté des jalons dans le développement d'un paradigme scientifique entièrement nouveau dans le traitement du cancer. En 2021, deux thérapies CAR T supplémentaires ont été approuvées, preuve que la validation de ce type de thérapies devrait se poursuivre. En raison de la nature novatrice de ces thérapies et de l'approbation réglementaire relativement

Tableau 1. Thérapies CAR T-cells approuvées en Europe et aux États-Unis

Organisme d'approbation	Générique (nom commercial)	Cible	Indication
EMA/FDA	Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®)	Anti-CD-19	Leucémie aiguë lymphoblastique à lymphocytes B, lymphome non hodgkinien (LDGCB)
EMA/FDA	Axicabtagene ciloleucel/Axi-cel (Yescarta®)	Anti-CD-19	Lymphome non hodgkinien (LDGCB, PMBCL, HGBCL, lymphome folliculaire)
EMA (autorisation de mise sur le marché conditionnelle)/FDA	Brexucabtagène autoleucel/Brexu-cel (Tecartus®)	Anti-CD-19	Lymphome à cellules du manteau
FDA	Lisocabtagene maraleucel/Liso-cel (Breyanzi®)	Anti-CD-19	Lymphome non hodgkinien (LDGCB)
EMA (autorisation de mise sur le marché conditionnelle)/FDA	Idecabtagen vicleucel/Ide-cel (Abecma®)	Antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA)	Myélome multiple

LAL: leucémie aiguë lymphoblastique; LDGCB: lymphome diffus à grandes cellules B; EMA: Agence européenne des médicaments; FDA: Food and Drug Administration; HGBCL: lymphome à cellules B de haut grade; PMBCL: lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

rapide, les fabricants de produits CAR T sont tenus de fournir continuellement des renseignements sur:

- leur profil de sécurité
- comment les risques seront évités ou minimisés
- des plans d'études et d'autres activités afin de mieux connaître l'innocuité et l'efficacité des traitements
- comment l'efficacité des mesures de minimisation des risques sera évaluée

En Europe, cette procédure de surveillance est appelée Plan de gestion des risques (PGR) établi par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et aux États-Unis, Stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS) établie par la FDA. Le suivi à long terme des patients pour détecter et gérer les effets tardifs de la thérapie cellulaire est recommandé dans le Manuel d'accréditation des normes internationales FACT-JACIE (FACT-JACIE 2018).

Les cellules CAR T dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

La LAL à cellules B (leucémie aiguë lymphoblastique) est agressive et associée à de mauvais résultats avec un taux de survie à 5 ans entre 20% et 40%. Tisagenlecleucel (tisa-cel) a été le premier CAR T approuvé par la FDA et est indiqué pour le traitement des patients de 25 ans et moins atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à lymphocytes B (LAL-B) précurseurs réfractaire ou récidivante (Novartis 2020).

Résultats d'efficacité et d'innocuité à ce jour

Des taux de réponse maladie résiduelle minime (MRM) négative de 60% à 93% ont été rapportés chez les patients atteints de LAL réfractaire ou récidivante (**Tableau 2**). L'étude ELIANA, qui a évalué l'utilisation de

Tableau 2. Résultats d'efficacité des études cliniques sur la thérapie CAR T (Tisa-cel) pour la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Étude clinique	Âge du participant (années)	Taux de réponse	Survie
Maude 2014 (étude pilote)	5 – 22 (N = 25) 26 – 60 (N = 5)	90% RC à 1 mois	78% SG et 67% SSE à 6 mois
Lee 2015	5 – 27 (20 pts LAL)	70% RC en LAL 60% RC MRM-négative	51,6% SG à 10 mois
Turtle 2016	20 – 73 (N = 32)	100% de rémission morphologique 93% rémission MRM-négative	---
ELIANA Maude2018[1]	3 – 23 (N = 75)	81% de rémission globale, 60% RC à 3 mois; 81% rémission MRM-négative	73% SSE et 90% SG à 6 mois; 50% SSE et 76% SG à 12 mois
Park 2018	23 – 74 (N = 53)	83% RC 67% rémission MRM-négative	SSE 6,1 mois SG médian 12,9 mois

LAL: leucémie aiguë lymphoblastique; RC, réponse complète; SSE: survie sans événement; MRM: maladie résiduelle minimale; SG: survie globale
[1] Global, phase 2 de l'étude pivot

Tableau 3. Résultats d'innocuité des études cliniques sur la thérapie CAR T (Tisa-cel) pour la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Étude clinique	Événement indésirable
Maude 2014	100% SRC, 27% sévère; 43% neurotoxicité
ELIANA Maude 2018[1] N = 75	77% SRC, 46% ≥ grade 3; 40% événements neurologiques, 13% grade 3; 40% pyrexie; 39% diminution de l'appétit; 36% neutropénie fébrile
ELIANA (mise à jour de l'étude) Grupp 2018	77% SRC grade ≥ 3; 62% neutropénie; 20% hypoxie; 20% hypotension; 13% neurotoxicité de grade 3
Park 2018 N = 53	85% CRS, 26% grade ≥3 36% neurologic events, 6% ≥ grade 3

SRC: syndrome de relargage de cytokines
[1] Global, phase 2 de l'étude pivot

Tableau 4. Résultats d'efficacité des études cliniques sur la thérapie CAR T pour le lymphome à cellules B récidivant ou réfractaire

Étude clinique	Âge du participant (années)	Thérapie	Taux de réponse	Survie
ZUMA-1 (Neelapu 2017)	23 – 76 (N = 101)	Axi-cel	72% TRO, 54% RC, RC à 15,4 mois (médiane)	52% SG à 18 mois
ZUMA-1[1] (Locke 2018)	23 – 76 (N = 101)	Axi-cel	58% RC à 27 mois; 83% OR; durée de réponse à 11 mois (médiane)	SSP 5,9 mois (médiane)
ZUMA-5 (Jacobson 2020)	34 – 79 (N = 146)	Axi-cel	76% (NHL indolent), 80% (lymphome folliculaire), 60% (LZM) RC à 17,5 mois (médiane)	93% SG et 74% SSP à 12 mois (estimé)
JULIET[1] (Schuster 2019a)	22 – 76 (N = 93)	Tisa-cel	40% RC, 52% TRO, PR à 14 mois	49% de taux survie à 12 mois (tous les patients, estimé), 90% (patients avec RC); 2,9 mois SSP; 11,7 mois SG
JULIET 19 mois F/U (Schuster 2019b)		Tisa-cel	Taux de survie sans rechute de 64% à 12 ou 18 mois 54% TRO à 19 mois (médiane)	11 mois (médiane) SG; 48% de probabilité SG à 12 mois, 43% à 18 mois
TRANSCEND[1] (Abramson 2020)	22 – 76	Liso-cel	73% TRO; 53% RC; 20% PR maladie évolutive à 11%	51,4% SSP à 6 mois; 44,1% SSP à 12 mois; 74,7% SG à 6 mois; 57,9% SG à 12 mois
ZUMA-2[1] (Wang 2020)	38 – 79 (N = 60)	Brexu-cel	93% TRO; 67% RC; 57% en rémission à 12,3 mois (médiane)	61% SSP et 83% SG à 12 mois

RC: réponse complète; F/U: suivi; SSP: survie sans progression; RP: réponse partielle; TRO: taux de réponse objective; SG: survie globale
[1] Article majeur

tisa-cel en LAL, a conclu que ce traitement a entraîné des taux de rémission élevés et une rémission durable sans traitement supplémentaire chez les patients pédiatriques et les jeunes adultes à haut risque atteints de LAL-B réfractaire ou récidivante (Maude 2018). Cependant, les effets indésirables associés à tisa-cel, au moins dans cette étude, étaient importants et nécessitaient souvent le recours à des soins intensifs (**Tableau 3**). Ces événements ont été atténués chez la plupart des patients après une intervention avec des mesures de soutien et un blocage des cytokines.

Les cellules CAR T dans le traitement d'un lymphome non hodgkinien (LNH)

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), le type de LNH le plus courant, est traité avec succès chez environ deux tiers des patients après l'administration d'un schéma d'immuno-chimiothérapie à base de rituximab (Feugier 2005; Pfreundschuh 2006). Le pronostic des patients atteints d'un LNH agressif récidivant ou réfractaire est peu favorable. De même, alors que le pronostic de survie de patients atteints d'un lymphome folliculaire après un traitement de première intention par rituximab est excellent, 20% des patients rechutent dans les 2 ans suivant l'immuno-chimiothérapie initiale (Schuster, 2017). Le pronostic après une rechute précoce est mauvais, avec une survie globale à 5 ans de seulement 50% avec les traitements actuellement disponibles (Tan 2013; Casulo 2015) et peu d'options de traitement efficaces pour les maladies réfractaires ou récidivantes. L'absence de traitements validés et efficaces pour le lymphome récidivant/réfractaire a entraîné la nécessité de nouvelles approches thérapeutiques pour parvenir à une rémission durable de la maladie. La FDA a récemment approuvé le lisocabtagene maraleucel (liso-cel) pour le traitement du LDGCB réfractaire/récidivant.

Le brexucabtagène autoleucel (brexu-cel) a récemment reçu l'approbation réglementaire de la FDA pour le traitement du lymphome à cellules du manteau récidivant/réfractaire (MCL, d'après son acronyme anglais). Le MCL est un lymphome rare et agressif. Aucune des thérapies disponibles à ce jour n'est curative et pratiquement tous les patients finiront par rechuter ou par devenir résistants aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (Btk), qui sont couramment utilisés pour traiter les maladies récidivantes/réfractaires (Mian 2021). Brexu-cel diffère de son prédécesseur (axi-cel), avec une phase d'enrichissement

des cellules T supplémentaire pendant la fabrication pour éliminer les cellules tumorales circulantes du matériel de leucaphérèse [voir le Module 2].

Résultats d'efficacité à ce jour

Les cellules CAR T ciblant l'antigène CD19 à la surface des lymphocytes B en LNH sont les plus avancées en termes de développement clinique. Les résultats d'efficacité initiaux de l'étude ZUMA-1, qui a évalué l'axi-cel chez des patients atteints de LDGCB réfractaire à la chimiothérapie ou ayant subi une rechute après l'auto-HCT, ont montré des résultats d'efficacité favorables après une dose unique d'axi-cel (Neelapu 2017) (**Tableau 4**). Ces résultats favorables se sont poursuivis à 24 mois, comme indiqué dans l'étude ZUMA-1 soumise à la FDA pour approbation réglementaire (Locke 2018). Une grande proportion de patients dans cette étude ont obtenu des réponses durables de plus de 2 ans et n'ont pas besoin d'un traitement de consolidation supplémentaire. La survie estimée à 24 mois de 50,5% représente une amélioration majeure des résultats cliniques pour ces patients.

Tisa-cel est approuvé pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à lymphocytes B qui récidive ou est réfractaire, d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement systémique y compris le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, le lymphome à cellules B de haut grade et le LDGCB secondaire à un lymphome folliculaire (Novartis 2020). Tisa-cel a donné un taux de réponse global (TRG) à une médiane de 14 mois de 52% et une survie sans rechute de 12 mois de 79% chez les patients atteints de LDGCB récidivant/réfractaire dans l'étude JULIET (Schuster 2019a) (**Tableau 4**).

Dans l'étude TRANSCEND NHL, les résultats obtenus par l'administration du lisocabtagène maraleucel (liso-cel), une troisième thérapie CAR T dirigée contre le CD19, ont montré un taux de réponse globale de 73% et un taux de réponse complète de 53% (Abramson 2020) (**Tableau 4**). Ce nouveau CAR T a été approuvé par la FDA en février 2021 pour le traitement des patients adultes porteurs de certains types de lymphomes diffus à grandes cellules B (y compris le LDGCB sans autre précision, les lymphomes à cellules B de haut grade, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B ou les lymphomes folliculaires de stade IIIb) après deux lignes ou plus de traitement systémique. Par

Tableau 5. Résultats d'innocuité des études cliniques sur la thérapie CAR T pour le lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Étude clinique	Thérapie	Événement indésirable
ZUMA-1 (Neelapu 2017)	Axi-cel	93% SRC, 13% grade ≥ 3 65% événements neurologiques, 28% de grade ≥ 3 78% neutropénie de grade ≥ 3
ZUMA-1 2-yr F/U[1] (Locke 2018)	Axi-cel	48% événement indésirable grave de grade ≥ 3 11% SRC de grade ≥ 3 32% évènements neurologiques de grade ≥ 3 39% neutropénie de grade ≥ 3
ZUMA-5 (Jacobson 2020)	Axi-cel	7%, 6%, 9% STC de grade ≥ 3 en LNH, folliculaire, LZM, respectivement 19%, 15%, 41% événements neurologiques de grade ≥ 3 en LNH, folliculaire et LZM, respectivement 86%, 85%, 95% événements indésirables de grade ≥ 3 en LNH, folliculaire, LZM, respectivement 33% neutropénie (tous les patients)
JULIET[1] (Schuster 2019b)	Tisa-cel	58% SRC, 22% SRC de grade ≥ 3 21% événements neurologiques, 12% événements neurologiques de grade ≥ 3 32% cytopénie > 28 jours
TRANSCEND (Abramson 2020)	Liso-cel	42% CRS, 2% grade ≥ 3 30% neurotoxicité, 10% de grade ≥ 3 60% neutropénie de grade ≥ 3
ZUMA-2[1] (Wang 2020)	Brexu-cel	68% événements indésirables graves 91% SRC, 15% SRC grade ≥ 3 63% événement neurologique, 31% événement neurologique de grade ≥ 3 94% cytopénie de grade ≥ 3 32% infection de grade ≥ 3

SRC: syndrome de relargage de cytokines; LZM, lymphome de la zone marginale; LNH: lymphome non hodgkinien

Tableau 6. Résultats d'efficacité d'une étude clinique sur la thérapie CAR T pour le myélome multiple récidivant ou réfractaire

Étude clinique	Âge du participant (années)	Thérapie	Taux de réponse	Survie
KarMMa[1] (Munshi 2021)	33 – 78 (N = 128)	Ide-cel	73% TRO 33% CR 26% MRM	SSP de 8,8 mois (médiane)

RC: réponse complète; MRM: maladie résiduelle minimale; TRO: taux de réponse objective; SG: survie globale; SSP: survie sans progression; RP: réponse partielle; [1] Article majeur

Tableau 7. Résultats d'une étude clinique sur la thérapie CAR T pour le myélome multiple récidivant ou réfractaire

Étude clinique	Thérapie	Événement indésirable
KarMMa (Munshi 2021)	Ide-cel	84% SRC; 5% grade ≥ 3 18% événements indésirables neurologiques, 3% de grade 3 97% cytopénie; 41% neutropénie prolongée de grade ≥ 3

SRC: syndrome de relargage de cytokines

rapport aux études JULIET et ZUMA-1, l'étude TRANSCEND NHL a inclus un large éventail de patients atteints de lymphomes à grandes cellules B réfractaires ou récidivants, y compris des lymphomes à cellules B présentant diverses caractéristiques histologiques et des patients présentant une faible clairance de la créatinine ou une fonction cardiaque faible, ainsi que des caractéristiques à haut risque telles qu'une atteinte du système nerveux central (SNC). Les patients âgés de ≥ 65 ans étaient également admissibles (âge médian: 63 ans, 42% des patients étaient âgés de ≥ 65 ans) (Abramson, 2020).

Innocuité

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) et les toxicités neurologiques surviennent fréquemment après une thérapie CAR T. Une comparaison précise et définitive des données d'innocuité est difficile en raison des différents outils utilisés pour mesurer la gravité des effets secondaires (**Tableau 5**).

Résultats d'études cliniques réelles

Depuis l'achèvement des études d'enregistrement ou de référence pour les thérapies CAR T-cell, les résultats d'études réelles ou post-commercialisation ont été publiés, qui comprennent soit des données regroupées, soit des données d'enregistrement sur les résultats pour les patients ayant reçu une thérapie CAR T en dehors d'un essai clinique réglementé de façon stricte. L'étude rétrospective réalisée par Nastoupil et al (2020) rapporte les résultats du traitement par axi-cel pour un lymphome à cellules B agressif. Cette analyse a inclus des patients qui, en raison de facteurs liés à la maladie et au patient, n'auraient pas été admissibles à la participation à une étude clinique. Toutefois, les résultats d'innocuité et d'efficacité sont comparables à ceux rapportés dans l'étude ZUMA-1 plus strictement contrôlée, sauf chez les patients présentant un mauvais indice fonctionnel ECOG et des taux de lacticodéshydrogénas élevés. De même, une analyse des données du registre des patients traités par tisa-cel pour LDGCB apporte des preuves de l'efficacité et de l'innocuité dans le contexte réel, semblables aux données rapportées dans l'étude pivot JULIET (Jaglowski 2019). Dans cette analyse, l'administration de produits à faible viabilité cellulaire a donné des résultats d'efficacité et d'innocuité comparables à ceux des produits répondant aux spécifications de viabilité.

Les cellules CAR T dans le traitement de myélome multiple

En mars 2021, la FDA a approuvé l'idecabtagène vicleucel (ide-cel) pour le traitement du myélome multiple chez les patients dont la maladie a progressé ou n'ayant pas répondu à au moins quatre lignes de traitement antérieures. Ide-cel est le premier agent de la classe à cibler l'antigène de maturation des cellules B (BCMA). Le BCMA a été choisi comme cible pour le traitement du myélome multiple car il est principalement exprimé dans les cellules de la lignée B et joue un rôle critique dans la maturation des cellules B et la différenciation subséquente en cellules plasmatiques avec une expression relativement plus élevée sur les cellules plasmatiques malignes. L'essai pivot KarMMA de phase 2 (Munshi 2021), qui a évalué les

Tableau 8. Doses recommandées par le fabricant pour les thérapies CAR T approuvées	
Tisagenlecleucel (Kymriah): Enfants/jeunes adultes atteints de LAL-B récidivant/réfractaire	
Patients ≤ 50 kg	0.2 à 5 x 10^6 cellules CAR T positives viables/kg de poids corporel
Patients > 50 kg	0.1 à 2.5 x 10^8 cellules viables positives pour le CAR T (non basé sur le poids)
Tisagenlecleucel (Kymriah): Adultes atteints de LDGCB récidivant/réfractaire	
	0.6 à 6 x 10^8 cellules viables positives pour le CAR T (non basé sur le poids)
Axicabtagène ciloleucel (Yescarta): Adultes atteints de LDGCB récidivant/réfractaire et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (PMBCL)	
	2 x 10^6/kg poids corporel (plage: 1 x 10^6 – 2 x 10^6 cellules/kg, maximum 2 x 10^8 cellules CAR T anti-CD19)
Lisocabtagène maraleucel (Breyanzi): Adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant/réfractaire	
	50-110 x 10^6 cellules viables positives pour le CAR T
Brexucabtagène autoleucel (Tecartus): Adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau réfractaire/récidivant	
	2 x 10^6 cellules viables positives pour le CAR T/kg de poids corporel, avec une dose maximale autorisée de 2 x 10^8 cellules viables positives pour le CAR T
Idecabtagène vicleucel (Abecma): Adultes atteints de myélome multiple récidivant/réfractaire	
	300 à 460 x 10^6 cellules viables positives pour le CAR T

LDGCB, lymphome diffus à grandes cellules B; PMBCL, lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B.
Sources: Abecma (idecabtagene vicleucel) 2021; Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) 2021; Kymriah (tisagenlecleucel) 2021; Tecartus (brexucabtagene autoleucel) 2021; Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 2020

patients atteints de myélome récidivant/réfractaire ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs, a servi de base à l'approbation (**Tableau 6**). L'approbation représente une nouvelle option de traitement personnalisée pour cette population. Presque tous les patients de cette population fortement pré-traitée ont connu des événements indésirables: la cytopénie prolongée et les incidences d'infection étaient plus élevées que dans d'autres études comparables (**Tableau 7**).

Doses recommandées par le fabricant de cellules CAR T

Le procédé unique utilisé pour concevoir des cellules CAR T signifie que chaque produit a sa propre dose recommandée spécifiée par le fabricant (**Tableau 8**).

Perspectives d'avenir

Le succès clinique des cellules CAR T dans les tumeurs malignes des lymphocytes B a entraîné leur approbation par les organismes de réglementation et leur développement continu. Les taux de réponse élevés observés sont sans précédent, surtout si l'on considère que la plupart des patients traités par ces agents sont réfractaires à toutes les autres thérapies (Weber 2020). La mortalité liée au traitement dans les grands essais multicentriques est actuellement inférieure à 5%, ce qui n'est pas différent des autres schémas thérapeutiques standard pour ces maladies réfractaires (Locke, 2018). L'utilisation clinique de cellules CAR T est au début de son évolution et il n'est pas encore clair si cette thérapie représente un traitement définitif ou si la guérison de la maladie nécessitera une consolidation immunologique plus poussée telle que la transplantation de cellules souches allogéniques (Yakoub-Agha, 2019). Ce problème ne peut être résolu qu'avec un suivi plus long des patients.

Contrairement à leur succès dans les hémopathies malignes réfractaires/recidivantes, aucune preuve convaincante d'efficacité n'a été obtenue chez les patients atteints de tumeurs solides. Les recherches futures porteront probablement sur l'identification d'une fenêtre thérapeutique pour le ciblage des cellules CAR T de molécules de surface cellulaire surexprimées sur des tumeurs solides (Weber 2020). En plus d'explorer d'autres applications pour les cellules CAR T dans la lutte contre le cancer, des travaux sont en cours sur l'utilisation des cellules CAR T pour l'infection par le VIH et les maladies auto-immunes, entre autres.

Références

Abecma (idecabtagene vicleucel) 2021 Package Insert. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/147055/download. Consulté en mai 2021

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020; 396(10254):839–852

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) 2021 Package Insert. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/145711/download. Consulté en mai 2021

Cao, G, Lei, L, Zhu, X.Efficiency and safety of autologous chimeric antigen receptor T-cells therapy used for patients with lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore)2019; 98:e17506

Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National Lympho Care Study. J Clin Oncol 2015; 33:2516-22

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005; 23:4117-26

Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) and Joint Accreditation Committee of ISCT/EBMT (JACIE). International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration Accreditation Manual. Version 7.0, 2018

Grupp SA, Maude SL, Rives S, et al. Updated analysis of the efficacy and safety of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Présenté lors du: 60th American Society of Hematology Annual Meeting; 1 au 4 décembre 2018; San Diego, CA

Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Primary analysis of ZUMA-5: a phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. 2020. Disponible sur: https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136834.html?utm_source=miragenews&utm_medium=miragenews&utm_campaign=news. Consulté en mai 2021

Jaglowski S, Hu Z-H, Xhang Y, et al. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): real world experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Blood 2019; 134 (Suppl 1):766

Kymriah (tisagenlecleucel) 2021. Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Consulté en mai 2021

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 leukemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet. 2015; 385:517–28

Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel (anti-CD19 CAR T) in refractory large B-cell lymphoma: a multicenter, single arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2018; 2045:31–42

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; 378:439–48

Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014; 371:1507–17

Mian A, Hill BT. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Expert Opinion on Biological Therapy 2021. https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889510

Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2021; 384:705-716

Nastoupil L, Jain MD, Feng L, 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 2020; 38: https://doi.org/10.1200/JCO.19.02104

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377:2531-2544

Novartis Pharmaceuticals. 2020. Disponible sur: https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/. Consulté en mai 2021

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 2018; 378:449–59

Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 7:379-91

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2019a; 380:45–56

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Long-term follow-up of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: updated analysis of Juliet study. Biol Blood Marrow Transpl 2019b; 25:S20–S21

Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol 2019; 16:372-385

Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. Blood 2013; 122: 981-7

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) 2021 Package Insert. Disponible sur: https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/tecartus/tecartus-pi.pdf. Consulté en mai 2021

Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. J Clin Investig 2016; 126:2123–38

Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. NEJM 2020; 382:1331-42

Weber EW, Maus MV, Mackall CL. The emerging landscape of immune cell therapies. Cell 2020; 181:46-62

Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, 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 2019; doi:10.3324/haematol.2019.229781

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 2020. Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Consulté en mai 2021

En bref

- En raison du processus exigeant d'administration de cellules CAR et du profil de toxicité significatif associé de ces produits, un processus de consentement complet du patient est fortement recommandé
- L'éducation des patients et des soignants, y compris l'information orale et écrite sur les effets secondaires et les toxicités, est essentielle pour la reconnaissance et la déclaration rapides des symptômes et favorise la prise en charge réussie des patients
- La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) représente une approche prometteuse pour le traitement des tumeurs malignes des lymphocytes B réfractaires, mais elle est associée à des toxicités aiguës uniques qui nécessitent une surveillance et une prise en charge spécialisées
- Le SRC (syndrome de relargage de cytokines) et les neurotoxicités surviennent fréquemment après la thérapie CAR T mais sont, dans la plupart des cas, temporaires
- Une surveillance intensive, un classement précis et une prise en charge rapide des cas graves peuvent contribuer à réduire la morbidité et la mortalité associées à ces toxicités

I. Qualification institutionnelle

II. Préparation du patient

III. Le processus d'administration

- A. Considérations de sécurité
- B. Préparation des professionnels de santé
  - 1. Préparation des soins infirmiers
- C. Procédure de perfusion
- D. Rôle de soins infirmiers dans la surveillance et la gestion de l'administration des cellules CAR T et des réactions potentielles à la perfusion

IV. Reconnaissance et gestion des toxicités thérapeutiques

- A. Introduction
- B. Toxicité croisée avec des cellules non tumorales exprimant les antigènes cibles, un effet appelé: «on-target/off tumor»
- C. Syndrome de relargage de cytokines (SRC)
- D. Syndrome d'activation des macrophages/lymphohistiocytose hémophagocytaire
- E. Neurotoxicité
- F. Syndrome de lyse tumorale (SLT)
- G. Cytopénie et infection
- H. Aplasie des lymphocytes B et hypogammaglobulinémie
- I. Cardiaque

V. Perspectives d'avenir

Références

Qualification institutionnelle

Dans certains pays, les organismes de réglementation exigent que les centres qui fournissent des thérapies par cellules immunitaires effectrices, y compris la thérapie CAR T, adhèrent aux normes sur les cellules immunitaires effectrices de la Foundation for Accreditation of Cellular Therapy (FACT) (FACT 2018a) ou de la Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy and European Society for Blood and Marrow Transplantation (JACIE) (Yakoub-Agha 2020; Jain 2019; FACT 2018B). Les directives du FACT-JACIE servent de critères uniformes pour la certification des centres de thérapie CAR T et veillent à ce que certaines normes soient respectées en ce qui concerne le prélèvement de cellules, le traitement et la gestion clinique des patients recevant une thérapie par cellules immunitaires effectrices, y compris CAR T (FACT-JACIE 2018B). Les hôpitaux et les établissements doivent avoir des dispositions en place pour les soins intensifs et le personnel de santé travaillant dans ces hôpitaux doit être éduqué et formé à reconnaître et à gérer les toxicités thérapeutiques.

Comme dans les établissements qui effectuent des greffes de cellules souches hématopoïétiques, il est recommandé d'établir un coordonnateur de cellules immunitaires effectrices, un professionnel de la santé désigné pour coordonner les rendez-vous des patients et les communications entre les unités hospitalisées et externes, ainsi que la communication avec les médecins traitants et les établissements. La mise en place de lignes de communication ouvertes entre le centre CAR T-cell et le patient et l'aidant est essentielle pour obtenir des résultats optimaux.

En plus de répondre aux exigences médicales, éducatives et réglementaires complexes liées à l'administration de la thérapie par cellules T CAR, voici quelques exemples de caractéristiques opérationnelles et logistiques requises pour la thérapie par cellules T CAR:

- Le traitement cellulaire
- Une infrastructure qui prend en charge les exigences réglementaires
- Un programme de recherche établi
- Un processus centralisé d'admission des patients pour optimiser le flux de travail
- Des équipes de gestion des données et de la qualité chargées d'identifier, d'enquêter, de documenter, de signaler et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives en cas d'erreurs, d'accidents, d'écarts dans les produits biologiques, d'événements indésirables graves et de plaintes concernant la thérapie CAR T
- Un service d'aphérèse pour faciliter le prélèvement, le stockage, l'expédition et la réception de lymphocytes T modifiés
- Un personnel et une formation adéquats pour le triage des patients en consultation externe, avec des heures d'ouverture prolongées
- Une pharmacie offrant la disponibilité d'obtenir des médicaments 24 heures sur 24
- La disponibilité du personnel des services de soutien, comme l'alimentation, les services sociaux, la psychologie, la physiothérapie et la gestion des données (FACT 2018a)

Préparation du patient: Éducation et consentement éclairé

En raison du processus exigeant de l'administration de CAR T et du profil de toxicité important associé de ces produits, il est fortement recommandé que les patients et leurs aidants reçoivent des informations appropriées et suffisantes pour être en mesure de fournir un consentement éclairé. Conformément aux recommandations du FACT (2018a) et de la JACIE (Yakoub-Agha 2020), les bénéficiaires doivent recevoir des informations sur les risques et les avantages de la thérapie CAR T Un professionnel de la santé familiarisé avec la thérapie CAR T doit documenter le consentement éclairé.

L'éducation des patients, qui comprend des informations orales et écrites sur les effets secondaires et les toxicités, est essentielle pour la reconnaissance et la déclaration rapides des symptômes et favorise la prise en charge réussie des patients (**Tableau 1**) (Taylor 2019). Les patients doivent être en mesure de contacter de manière fiable un prestataire formé en thérapie CAR T dès l'apparition de nouveaux symptômes et d'accéder rapidement à l'évaluation en personne par le biais du triage clinique, du service des urgences ou de l'admission directe dans une unité désignée (Taylor, 2019).

La perfusion de la thérapie CAR T peut se produire en milieu hospitalier et a été plus récemment étendue pour inclure les milieux ambulatoires. Le cadre de la perfusion dépendra de l'apparition, de la gravité et de la prise en charge des effets secondaires des traitements intermédiaires et de lymphodéplétion antérieurs ou des complications prévues à la suite de la perfusion de cellules CAR T (Taylor, 2019).

Les patients qui retournent chez eux pour une auto-surveillance après la perfusion doivent recevoir des instructions et un journal pour documenter tout changement de leur état susceptible de signaler l'apparition d'une toxicité. Ils doivent apporter ce journal lors de leur passage à la clinique pour examen par le personnel infirmier.

Tableau 1. Sujets pédagogiques à traiter avec le patient/aidant[1]

Sujet	Contenu éducatif	Actes
CAR T	Objectif de la thérapie CAR T et du processus de fabrication; procédure d'administration; apparition et types d'effets secondaires; interactions médicamenteuses	Évaluer la compréhension du contenu par le patient/aidant
Symptômes courants à surveiller	Fièvre, myalgie, maux de tête, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, fatigue	Contacter un professionnel de santé si les symptômes deviennent graves
Infection/SRC	Surveiller la température deux fois par jour pendant 3 à 4 semaines; utiliser des mesures de prévention des infections; être attentif au sentiment de «cœur de course», d'essoufflement	Contacter immédiatement un professionnel de santé en cas de hausse (généralement ≥38oC)
Neurotoxicité	Changements dans la cognition, difficulté à nommer/identifier les objets Difficulté à écrire, apparition de tremblements Fatigue, faiblesse généralisée Modifications visuelles	Demandez à l'aidant d'aider à la surveillance; contactez immédiatement un professionnel de santé si l'un de ces symptômes se produit
Généralités	En raison du risque d'altération ou de diminution de l'état de conscience, de confusion et de convulsions, les patients ne doivent pas conduire ni utiliser des machines ou prendre part à des activités qui nécessitent une vigilance pendant environ 8 semaines après la perfusion; la possibilité d'une hospitalisation pour gérer les effets secondaires doit être expliquée au patient/aidant	

[1]De nombreux patients ont reçu un traitement antérieur pour leur tumeur maligne hématologique et connaissent donc bien les effets secondaires de la thérapie CAR T, tels que le risque d'infection, la fatigue et les troubles gastro-intestinaux. Une évaluation du rappel des connaissances du patient sur les mesures préventives, les signes/symptômes et les interventions possibles pour limiter les effets secondaires doit être effectuée.
SRC: syndrome de relargage de cytokines; HCP: professionnel de santé, d'après son acronyme anglais «Health Care Professional»
Kite Pharma 2021; Rivera 2020; Brudno 2019; Gust 2018; Lee 2014

Soutien aux aidants

Les aidants doivent également recevoir une formation sur ce à quoi s'attendre avec la thérapie CAR T, les patients devront être en présence d'un aidant 24heures sur 24 pendant au moins quatre semaines (Perica 2018). Si plusieurs aidants sont impliqués dans la prestation des soins, chacun doit recevoir les informations appropriées. Les aidants peuvent être confrontés à des difficultés et éprouver du stress du fait de fournir des soins 24 heures sur 24 pendant et après le traitement. Des services sociaux et d'autres réseaux de soutien doivent être accessibles pour accompagner les aidants à faire face à leur charge émotionnelle et à mieux gérer la situation.

Le processus d'administration

Préparation des professionnel de santé

Les infirmières qui s'occupent de patients recevant une thérapie CAR T doivent être bien informées dans la gestion d'hémopathies malignes (c.-à-d. les traitements, les maladies et les complications liées au traitement, les questions psychosociales, etc.) et les principes de l'immunothérapie (FACT 2018b). Étant donné que le tisacel est approuvé pour une utilisation chez les patients âgés de moins de 25 ans, les infirmières spécialisées dans les soins aux patients pédiatriques et/ou aux patients pédiatriques en oncologie doivent faire partie intégrante de l'équipe de soins infirmiers [voir le Module 6 pour plus de détails]. L'évolution des types et des cibles des thérapies CAR T implique que les infirmières devront continuellement mettre à jour leurs connaissances et que des infirmières ayant une expertise dans d'autres domaines, les soins intensifs par exemple, devront être intégrées à l'équipe également. Idéalement, tous les professionnels de la santé qui interagissent directement ou indirectement avec les patients recevant des thérapies CAR T doivent recevoir un enseignement et une formation afin d'augmenter et d'optimiser le pronostic des patients. Le contenu éducatif pour toutes les infirmières impliquées dans les soins aux patients recevant une thérapie CAR T doit inclure:

- Les principes de la thérapie CAR T (c.-à-d. mécanismes d'action, indications)
- L'administration de la thérapie CAR T, y compris des mesures visant à assurer la sécurité du patient
- La prise en charge du patient immunodéprimé

- Les causes et la détection des complications/toxicités associées à la thérapie CAR T
- Interventions pour la prise en charge des complications/toxicités de la thérapie CAR T (FACT 2018a et 2018B; Taylor 2019)

Les établissements ambulatoires proposant l'administration de thérapies CAR T doivent être conçus de manière à réduire le risque de transmission d'infection et à permettre l'isolement du patient (Taylor 2019). Les soins ambulatoires complets sont assurés grâce à des heures d'ouverture prolongées et à la disponibilité de professionnels de santé spécialement formés.

Considérations de sécurité

Les thérapies CAR T actuelles sont uniquement destinées à un usage autologue. Il est donc essentiel que l'identité du patient corresponde aux identifiants du patient figurant sur le produit. Les procédures de documentation et de vérification doivent être en place et faire partie des protocoles de pratique standard lors de l'administration des cellules CAR T.

Le fabricant fournit les cellules CAR T à l'état congelé. La procédure de décongélation de ces produits et la durée d'entreposage sécuritaire une fois décongelés doivent être vérifiées à l'aide des informations fournies par le fabricant.

Les fabricants et les organismes d'approbation exigent que les établissements aient en stock au moins 2 doses de tocilizumab pour chaque patient avant l'administration de cellules CAR T et que ces doses soient prêtes à être administrées dans les 2 heures (Novartis 2018; Perica 2018). De même, les organismes d'approbation tels que l'EMA («European Medicines Agency») et la FDA («US Food and Drug Administration») ont pour mandat de signaler rapidement les événements indésirables graves aux conseils de sécurité institutionnels et aux fabricants.

Procédures de perfusion

Les perfusions peuvent être effectuées en contexte ambulatoire avec une configuration et une dotation similaires à celles utilisées pour surveiller les patients externes autologues recevant des cellules souches hématopoïétiques. Les institutions doivent avoir des lignes directrices et des protocoles en place pour l'administration des cellules CAR T. Les infirmières doivent être familiarisées avec les recommandations du fabricant du produit particulier perfusé et les respecter. Un accès veineux central est recommandé pour la perfusion des cellules CAR T.

Les étapes recommandées pour administrer les cellules CAR T sont les suivantes:

- Vérifier l'identité du patient conformément à la politique locale et comparer l'identité du patient avec les identifiants du patient figurant sur l'étiquette de la poche de perfusion (**Figure 1**)

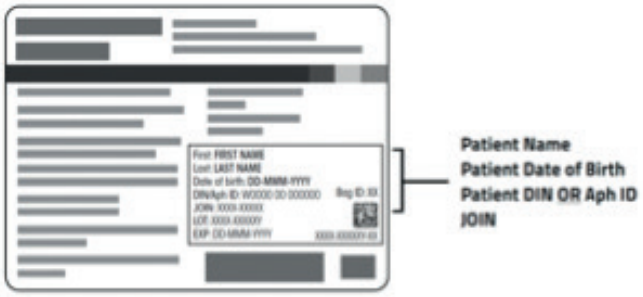


Figure 1. Échantillon de poche à perfusion CAR T.

- Expliquez la procédure au patient et au personnel soignant
- Vérifiez que le consentement a été obtenu
- Vérifiez que la prescription est correcte
- Vérifiez les paramètres vitaux et documentez-les
  - Assurez-vous que le patient est hémodynamiquement stable et sans infection
- Assurez-vous que toutes les évaluations préalables à la perfusion sont effectuées
- Vérifiez l'accès intraveineux du patient
- Assurez-vous que l'équipement d'urgence de chevet (aspiration/oxygène) est en bon état de fonctionnement. Préparez les liquides intraveineux et une nouvelle ligne intraveineuse, à utiliser en cas de réaction pendant la perfusion
- Administrez les médicaments préalables conformément aux directives de l'établissement ou du fabricant (Kymriah 2021; Yescarta 2020) environ une heure avant la perfusion: il ne faut pas administrer de stéroïdes
- Perfuser les cellules décongelées conformément aux directives de l'établissement, en veillant à ce que la perfusion ait lieu environ 30minutes après la décongélation avec l'équipement d'administration recommandé. La durée de perfusion est d'environ 10 à 15minutes
- Surveiller les potentielles réactions liées à la perfusion et mettre en œuvre les interventions pertinentes conformément aux recommandations de l'établissement

- Assurez-vous que tous les documents nécessaires sont remplis. Les cellules CAR-T administrées dans le cadre d'un essai clinique seront sans doute accompagnées de documents supplémentaires.
- Surveillance recommandée des paramètres vitaux
  - toutes les 15minutes pendant une heure après la perfusion
  - toutes les heures pendant 4heures
  - toutes les 4heures par la suite
  - Surveillance quotidienne des patients pendant au moins 7 jours après la perfusion (Novartis 2018; Kite Pharma 2021)

Reportez la perfusion des cellules CAR T si le patient présente:

- Des effets indésirables graves non résolus provenant de chimiothérapies antérieures (y compris toxicité pulmonaire, toxicité cardiaque ou hypotension)
- Une infection active non contrôlée
- Une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)
- Une aggravation de la charge de morbidité suite à une chimiothérapie de lymphodéplétion (Novartis 2018)

Choc anaphylactique

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques sévères, peuvent survenir au moment de la perfusion de cellules CAR T. Ces réactions sont rares mais peuvent survenir en réaction au cryoprotecteur utilisé (souvent du diméthylsulfoxyde [DMSO]) (Kymriah, 2021). Les symptômes de l'anaphylaxie due au DMSO incluent l'essoufflement, la gêne respiratoire, l'hypo- ou l'hypertension, les nausées, les vomissements et les céphalées. Les politiques institutionnelles de gestion des chocs anaphylactiques doivent être suivies.

Reconnaissance et gestion des toxicités

Introduction

La modification génétique des cellules T autologues ou allogéniques pour exprimer les récepteurs antigéniques chimériques («CAR», d'après son acronyme en anglais) ou les récepteurs de cellules T («TCR», d'après son acronyme en anglais) apparaît comme une nouvelle modalité de traitement prometteuse pour le cancer (Rosenberg, 2015). Bien que cette thérapie nouvelle ait la capacité de fournir des réponses cliniques rapides et durables, elle est associée à des toxicités uniques et potentiellement graves qui nécessitent une surveillance et une prise en charge spécialisées et sont d'une grande préoccupation (Maude 2018; Neelapu 2017; Schuster 2019). Les deux toxicités les plus fréquemment observées avec les thérapies CAR T sont le syndrome de relargage de cytokines (SRC) et la toxicité neurologique associée aux cellules CAR T, souvent appelé syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS, d'après son acronyme en anglais).

Une surveillance intensive, un classement précis et une prise en charge rapide des toxicités avec des traitements palliatifs agressifs peuvent réduire la morbidité et la mortalité associées à la thérapie CAR T (Neelapu 2017). L'objectif global de la prise en charge est de maximiser les avantages du traitement tout en minimisant le risque de complications mettant la vie du patient en danger, en particulier les toxicités neurologiques et le SRC (Neelapu, 2017). Contrairement aux effets toxiques associés à la chimiothérapie cytotoxique, qui sont «off target» et qui peuvent entraîner des modifications génétiques permanentes des cellules, les toxicités des cellules CAR T, y compris le SRC, sont «on-target off-tumor» et peuvent se résoudre sans intervention (Brudno 2019, juin 2018).

Il est impératif que les infirmières et les autres professionnels de santé soient préparés sur le plan éducatif à la surveillance intensive dont les patients peuvent avoir besoin et que les établissements qui administrent la thérapie CAR T soient équipés pour fournir les soins interprofessionnels complexes nécessaires à la gestion des effets secondaires graves (Anderson, 2019). Les infirmières jouent un rôle essentiel dans l'évaluation, l'identification et la gestion des toxicités associées au traitement et dans la coordination des soins des patients entre les unités hospitalières et ambulatoires.

L'ampleur et le moment d'apparition des toxicités associées à la thérapie CAR T varient considérablement, non seulement entre les différentes constructions de cellules CAR T mais aussi entre les différentes maladies (LAL versus LNH). La toxicité peut également être influencée par d'autres facteurs, notamment l'âge du patient, la présence d'une comorbidité et les traitements antérieurs. Étant donné que le risque de toxicité augmente avec l'âge du patient, il se pourrait que les enfants soient moins susceptibles que les adultes d'avoir une morbidité et/ou une mortalité à court ou à long terme liées au SRC (Teachy, 2018).

Il est souvent difficile de distinguer certaines des toxicités (p. ex., SRC et lymphohistiocytose hémophagocytaire) car les toxicités peuvent survenir simultanément et/ou présenter des signes/symptômes similaires. Cela signifie que la surveillance et l'évaluation des toxicités nécessitent d'être vigilants face aux toxicités qui surviennent ensemble.

Considérations relatives aux soins de soutien

Outre les interventions spécifiques liées à la toxicité, les considérations relatives aux soins de soutien pour la prise en charge des patients recevant une thérapie CAR T doivent être intégrées au plan complet de soins pour le patient (**Case 1**).

Case 1. Recommandations relatives aux soins de soutien du patient recevant une thérapie CAR T

Avant et pendant la perfusion de cellules CAR T

Envisagez une imagerie cérébrale (IRM) de base pour écarter toute maladie du SNC.

Un accès veineux central, de préférence avec cathéter double ou triple lumen pour fluide intraveineux et autres perfusions en cas de toxicité

La surveillance cardiaque par télémétrie ou ECG pour les arythmies doit démarrer dès le premier jour de perfusion des cellules CAR T et se poursuivre jusqu'à ce que le SRC soit résolu

Mesures de précaution contre la lyse tumorale chez les patients présentant des tumeurs volumineuses

Envisager une prophylaxie anti-épileptique avec du lévétiracétam à 750 mg par voie orale toutes les 12 heures pendant 30 jours, à partir du jour de la perfusion pour les thérapies à cellules CAR T réputées entraîner des neurotoxicités liées aux cellules CAR T

Hospitalisation recommandée pendant au moins 7 jours après la thérapie CAR T

Surveillance du patient après la perfusion cellules CAR T

Évaluer les signes vitaux toutes les 4 heures, surveiller étroitement l'apport de liquide par voie orale et intraveineuse et le débit d'urine, effectuer des mesures quotidiennes du poids corporel

Examen quotidien des antécédents du patient et examen physique

Effectuer un bilan sanguin quotidien, ainsi qu'un profilage complet du métabolisme et de la coagulation

Prendre des mesures quotidiennes des taux de protéine C-réactive et de ferritine (peut nécessiter des mesures plus fréquentes chez les patients présentant un risque élevé de SRC et/ou de neurotoxicité sévère ou chez les patients présentant un risque de SLT)

L'évaluation et le classement des SRC doivent être effectués au moins deux fois par jour et chaque fois qu'il y a un changement dans l'état du patient

Évaluation et classement des toxicités neurologiques (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)) par le biais du formulaire d'évaluation en dix points des toxicités associées à la thérapie CAR T (CARTOX-10) au moins toutes les 8heures

Alimenter les liquides intraveineux avec une solution saline normale pour assurer une hydratation adéquate

SNC: système nerveux central; ICANS, syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices; IV: intraveineuse; IRM: imagerie par résonance magnétique; SLT: syndrome de lyse tumorale
Adapté de: Lee 2014, Neelapu 2018

Toxicité dite «on target/off-tumor»

Off target décrit les effets qui peuvent survenir lorsqu'un médicament se lie à des cibles (protéines ou autres molécules dans le corps) autres que celles pour lesquelles le médicament était censé se lier. Cela survient au cours de thérapie CAR T chez les patients dont l'antigène cible est exprimé sur la tumeur et le tissu sain. La gravité de ces événements peut aller de l'épuisement gérable de la lignée (aplasie des lymphpcytes B) à une toxicité sévère. Toxicité «on-target/off tumor» (parfois appelée «off recognition») est observée dans divers systèmes d'organes, y compris gastro-intestinaux, hématologiques et pulmonaires (Bonivant 2016).

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Le SRC est la toxicité la plus fréquente associée à la thérapie CAR T (Brudno 2019; Brudno 2016). Elle est déclenchée par l'activation des cellules T lors de l'engagement de leurs CAR ou des TRC avec des antigènes apparentés exprimés par les cellules tumorales. Les cellules T activées libèrent des cytokines et des chimiokines (p. ex. IL-2, il-2Rα soluble, IFNγ, IL-6, IL-6R soluble et GM-CSF) comme les cellules immunitaires de proximité, telles que les monocytes et/ou les macrophages (qui sécrètent IL-1RA, IL-10, IL-6, IL-8, CXCL10, CXCL9, IFNα, CCl3, CCl4 et IL-6R soluble). La gravité du SRC est liée à une charge de morbidité élevée, à l'intensité de la lymphodéplétion, au taux de prolifération des cellules tumorales et à la cytotoxicité/dose du produit CAR T-cell (Shimabukuro-Vornhagen, 2018).

L'ASTCT (American Society for transplantation and Cellular Therapy) définit le SRC comme étant:

> «Une réponse supraphysiologique à la suite de toute thérapie immunitaire qui entraîne l'activation ou l'engagement de cellules T endogènes ou infusées et/ou d'autres cellules immunitaires effectrices. Les symptômes peuvent être progressifs, doivent inclure de la fièvre au début et peuvent inclure une hypotension, une fuite capillaire (hypoxie) et le dysfonctionnement d'un organe cible.»

Les patients présentant un risque élevé de développer un SRC grave sont ceux qui présentent une masse tumorale importante, des comorbidités et ceux qui développent une CRS d'apparition précoce dans les 3 jours suivant la perfusion cellulaire (Neelapu 2018). Toutefois, il n'existe pas de corrélation claire entre le développement d'un SRC grave et les paramètres cliniques, ce qui signifie qu'il faut davantage de données cliniques pour identifier les biomarqueurs prédictifs de la toxicité sévère.

Manifestations cliniques

Les principales manifestations du SRC sont des symptômes constitutionnels, tels que la fièvre, les malaises, l'anorexie et la myalgie, mais tout système organique dans le corps

Tableau 2: Symptômes / apparition de signes de SRC par le système organique		
Constitutionnel: Fièvre (température ≥ 38°C) Rigidités Malaises Fatigue Anorexie Arthralgies	**Neurologiques:** Maux de tête Modifications de l'état de conscience Délire Aphasie Apraxie Ataxie Hallucinations Tremblements Dysmétrie Myoclonie Paralysie du nerf facial Convulsions	**Cardiovasculaires:** Tachycardie Tension instable Pression artérielle systolique < 90 mm Hg (hypotension) Arythmies Fraction d'éjection réduite Allongement de l'intervalle QT
Respiratoires: Tachypnée Hypoxie Épanchement pleural Dermatologiques: éruption cutanée (moins fréquent) Coagulopathie: coagulation intravasculaire disséminée (moins fréquent)	**Gastrointestinaux:** Nausées Vomissements Diarrhée	**Hépatiques:** Augmentation des taux sériques d'ALT, d'AST ou de bilirubine
Rénaux: Insuffisance rénale aiguë (augmentation des taux de créatinine sérique) avec diminution de la production urinaire Hyponatrémie Hypokaliémie Hypophosphatémie	**Hématologiques:** Anémie Thrombocytopénie Neutropénie Aplasie des lymphocytes B. Allongement du temps de prothrombine Coagulation intravasculaire disséminée Lymphohistiocytose hémophagocytaire	**Musculo-squelettiques:** Élévation de la créatine kinase Faiblesse Myalgie
ALT: alanine aminotransférase; AST: aspartate aminotransférase; SA: O_2, saturation artérielle en oxygène Adapté de: Lee 2014		

peut être affecté (**Tableau 2**). L'apparition du SRC se produit généralement dans la première semaine de thérapie CAR T et atteint généralement un pic dans les 1 à 2 semaines suivant l'administration (Neelapu 2018). Selon le type de traitement utilisé, une hospitalisation pour surveillance pendant au moins 7 jours après la perfusion de cellules CAR T est recommandée, ou au moment de l'apparition de fièvre en raison d'autres agents (Teachy 2018).

Une hospitalisation du patient avec surveillance étroite est recommandée pendant au moins 7 jours après la perfusion des cellules CAR T, y compris la surveillance cardiaque par télémétrie, à compter de la perfusion de cellules CAR T jusqu'à la résolution de tout symptôme émergent de SRC en raison du risque élevé d'arythmies (Neelapu 2017).

Gestion du SRC

La prise en charge du SRC dépend du degré de gravité de ce dernier, avec plusieurs systèmes de classification actuellement en usage clinique (**Tableau 3, Tableau 4**). Des systèmes plus récents identifient la fièvre comme une caractéristique du SRC et reconnaissent que les toxicités neurologiques telles que la confusion, le délire, l'aphasie et d'autres sont un syndrome distinct en raison du temps de présentation différentiel par rapport aux autres signes du SRC et du manque de connaissances entourant leur étiologie et pathophysiologie (Lee, 2019).

Il n'y a pas de consensus clinique sur la «meilleure» gestion du SRC. Comme avec d'autres entités pathologiques, les antipyrétiques sont recommandés pour la fièvre, le bolus de fluide et les vasopresseurs pour l'hypotension, et la supplémentation en oxygène et la correction de l'hypoventilation pour la prise en charge de l'hypoxie. Comme les corticostéroïdes peuvent altérer l'efficacité des cellules CAR T, ils doivent être évités pour la prise en charge de la fièvre ou pour la prémédication avant les transfusions sanguines, à moins que le patient ne présente des complications de traitement potentiellement mortelles. La prise de dexaméthasone à une dose de 10 mg

Tableau 3. Systèmes de classification du SRC couramment utilisés et publiés

Système de classification	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ASTCT (Lee 2014)	Les symptômes ne constituent pas un danger de mort et ne nécessitent qu'un traitement symptomatique (fièvre, nausées, fatigue, maux de tête, myalgies, malaise)	Les symptômes nécessitent et réagissent à une intervention modérée: Besoins en oxygène < 40 % FiO_2 ou hypotension sensible aux liquides intraveineux ou faible dose d'un vasopresseur ou toxicité organique de Grade 2	Les symptômes nécessitent et réagissent à une intervention agressive: Besoins en oxygène ≥ 40 % FiO_2 ou hypotension nécessitant une dose élevée/ plusieurs vasopresseurs ou toxicité organique de Grade 3[a] ou transaminite de Grade 4	Symptômes potentiellement mortels: Exigences relatives à la ventilation assistée ou à la toxicité des organes de Grade 4[a] (à l'excusion de la transaminite)
CTCAE version 5.0 (CTCAE)	Fièvre, avec/sans symptômes constitutionnels	Hypotension réagissant aux liquides; hypoxie réagissant à < 40 % de FiO_2	Hypotension prise en charge par un seul presseur; hypoxie nécessitant une FiO_2 ≥ 40%	Conséquences potentiellement mortelles; une intervention urgente est nécessaire
Critères Penn (Porter 2018)	Réaction légère: Traitement par des soins de soutien tels que les antipyrétiques, les antiémétiques	Réaction modérée: certains signes de dysfonctionnement organique (créatinine de Grade 2 ou TFH de Grade 3) liés au SRC et non attribuables à une autre affectation. Hospitalisation pour la prise en charge des symptômes associés au SRC, y compris la fièvre neutropénique et la nécessité de traitements intraveineux (à l'exclusion de la réanimation pour hypotension)	Réaction plus grave: Hospitalisation requise pour la prise en charge des symptômes liés à la dysfonction organique, y compris les TFH de Grade4 ou la créatinine de Grade3, liés au SRC et non imputables à une autre affection Hypotension traitée par de multiples bolus de fluide ou de vasopresseurs à faible dose Coagulopathie nécessitant du plasma frais congelé, un cryoprécipité ou un concentré de fibrinogène Hypoxie nécessitant de l'oxygène supplémentaire	Complications potentiellement mortelles, telles que l'hypotension, nécessitant des vasopresseurs à dose élevée Hypoxie nécessitant une ventilation mécanique
Classification par consensus de l'ASTCT (Lee 2019)				
Fièvre1	Température ≥38.5°C	Température ≥38.5°C	Température ≥38.5°C	Température ≥38.5°C
		AVEC		
Hypotension	Aucune	Nécessitant des perfusions mais pas de vasopresseurs	Nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine	Nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine)
		ET/OU[2]		
Hypoxie	Aucune	Nécessitant l'administration d'O_2 à bas débit via une canule nasale[3] ou un masque	Nécessitant l'administration d'O_2 via canule nasale à fort débit, masque, masque jetable sans recycleur ou masque Venturi	Nécessitant l'administration d'O_2 via une pression positive (par ex. PPC, BiPAP, intubation et ventilation mécanique)

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: pression positive expiratoire à double niveau; PPC: pression positive continue des voies aériennes; SRC: syndrome de relargage de cytokines; FiO_2, fraction d'oxygène inspiré; IV: intraveineuse; TFH: tests de la fonction hépatique; [1]On entend par fièvre une température ≥ 38,5°C non imputable à une autre affectation. Si la fièvre a disparu grâce aux antipyrétiques, au tocilizumab ou aux corticostéroïdes, la fièvre ne sert plus à évaluer la sévérité du SRC; la classification est alors déterminée par l'hypotension et/ou l'hypoxie
[2] Le grade du SRC est déterminé par l'événement le plus grave: hypotension ou hypoxie non attribuable à une autre affectation. Par exemple, un patient dont la température est de 39,5°C, une hypotension nécessitant 1 vasopresseur et une hypoxie nécessitant une canule nasale à bas débit, est classé comme ayant un SRC de Grade 3; [3] On entend par canule nasale à bas débit de l'oxygène délivré à ≤ 6 L/minute. Le bas débit faible inclut également l'administration d'oxygène par masque, parfois utilisé en pédiatrie. On entend par canule nasale à fort débit de l'oxygène délivré à > 6 L/minute

Tableau 4. Recommandations pour la prise en charge du syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Grade du SRC	Symptôme/ signe	Intervention médicale/pharmacologique	Intervention infirmière
Grade 1	Fièvre ou toxicité pour les organes	Acétaminophène; Ibuprofène (traitement secondaire); antibiotiques empiriques à large spectre et filgrastim en cas de neutropénie; continuer l'administration de liquides intraveineux; Tocilizumab 8 mg/kg[1] IV ou siltuximab 11 mg/kg en IV en cas de fièvre persistante (> 3 jours) et réfractaire	Surveillance étroite des signes vitaux; couverture hypothermique; dépistage des infections potentielles, cultures de sang et d'urine, radiographie thoracique; prise en charge des symptômes de fièvre, symptômes constitutionnels
Grade 2	Hypotension	Bolus de fluide en IV de 500-1000 ml de solution saline normale, administration d'un second bolus si la PA systolique reste < 90 mmHg; Tocilizumab 8 mg/kg[1] en IV ou siltuximab 11 mg/kg pour hypotension réfractaire aux bolus de fluide; répéter l'administration de tocilizumab après 6 h si nécessaire; Initier les vasopresseurs, envisager un transfert en unité de soins intensifs en cas d'absence de réponse aux bolus de fluide et au traitement anti-IL-6; Dexamethasone à 10 mg en IV toutes les 6 h pour les patients à haut risque[2] ou en cas de persistance de l'hypotension après 1-2 doses de traitement anti-IL-6	Surveillance de la pression artérielle; mesures de soutien pour la fièvre et l'hypotension; surveillance de l'équilibre hydrique
	Hypoxie	Oxygène supplémentaire; tocilizumab ou siltuximab ± corticostéroïdes	Surveiller l'administration d'oxygène supplémentaire, surveiller la saturation en O2; mesures de soutien pour l'hypotension
	Toxicité pour les organes	Prise en charge symptomatique des toxicités pour les organes selon les normes institutionnelles; tocilizumab ou siltuximab ± corticostéroïdes	Surveiller les valeurs de laboratoire; mesures de soutien pour l'hypotension
Grade 3	Hypotension	Bolus de fluide en IV selon les besoins; tocilizumab + siltuximab si non administré auparavant; Vasopresseurs selon les besoins; transfert en USI; échocardiogramme, surveillance hémodynamique; déxamethasone 10 mg en IV toutes les 6 h, augmentation à 20 mg toutes les 6 h si réfractaire	Surveillance hémodynamique; prise en charge de la fièvre et des symptômes constitutionnels; mise à jour du rapport aux infirmières en soins intensifs
	Hypoxie	Oxygène supplémentaire, y compris l'administration d'oxygène à fort débit et la ventilation par pression positive non invasive; tocilizumab ou siltuximab + corticostéroïdes	Surveiller l'administration d'oxygène supplémentaire, surveiller la saturation en O_2; mesures de soutien pour l'hypotension
	Toxicité pour les organes	Prise en charge symptomatique des toxicités pour les organes selon les normes institutionnelles; tocilizumab ou siltuximab + corticostéroïdes	Mesures de soutien, le cas échéant
Grade 4	Hypotension	Fluides intraveineux, traitement anti-IL-6, vasopresseurs; méthylprednisolone 1 g/jour en IV; prise en charge médicale de la fièvre et des symptômes constitutionnels	Surveillance hémodynamique; prise en charge des symptômes de la fièvre, symptômes constitutionnels
	Hypoxie	Ventilation mécanique; tocilizumab ou siltuximab + corticostéroïdes; prise en charge médicale	Mesures de soutien comme indiqué
	Toxicité pour les organes	Prise en charge médicale des toxicités pour les organes selon les directives institutionnelles; tocilizumab ou siltuximab + corticostéroïdes; prise en charge médicale	Mesures de soutien comme indiqué

; PA: pression artérielle; USI: unité de soins intensifs; IV: intraveineuse;
[1] La quantité maximale de tocilizumab par dose est de 800 mg; [2] Les patients présentant une masse tumorale importante, des comorbidités, ceux qui développent un SRC à début précoce dans les 3 jours suivant l'administration des cellules CAR T.
Adapté de: Neelapu 2018

toutes les 6 heures pour le traitement d'un SRC de grade2 ou 3 réfractaire au traitement anti-IL-6 ramenée aussi rapidement que possible selon la réponse (Neelapu 2018) ou des doses initiales plus faibles de méthylprednisolone par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg par jour pour démarrer) peut être suffisant pour gérer les symptômes (Buechner, 2017). Le tocilizumab est un anticorps monoclonal qui se lie au récepteur IL-6 et est homologué dans la plupart des pays pour le traitement du SRC. La dose recommandée est de 8 mg/kg, avec une dose maximale de 800 mg. Il est administré en perfusion intraveineuse pendant 60 minutes. Jusqu'à quatre doses peuvent être administrées à des intervalles d'au moins huit heures.

La résolution du SRC, telle que définie par l'ASTCT, est l'absence de tous les signes et symptômes qui ont conduit au diagnostic du SRC (Lee 2019).

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)/syndrome d'activation macrophagique (SAM)

La LHH ou le SAM peuvent se produire dans le contexte d'hémopathies malignes, d'infections et d'auto-immunité/de dysrégulation immunitaire. LHH/SAM couvre un groupe de troubles immunologiques graves et est difficile à diagnostiquer (Titov 2018), car sa présentation est très similaire à celle du SRC; les cas graves de SRC peuvent évoluer en LHH/SAM (Sandler 2020). Des cas de LHH/SAM suivant une thérapie CAR-T sont observés chez environ 1% des patients et doivent d'abord être prise en charge par des interventions utilisées pour le SRC (**Tableau 5**). L'augmentation du traitement peut être nécessaire si une amélioration n'est pas évidente dans les 48heures (Neelapu 2018).

Neurotoxicité

La neurotoxicité est la deuxième complication la plus fréquente et la plus dangereuse de la thérapie CAR T (Gust 2018) et est parfois appelée syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS en anglais). L'ICANS est un processus pathologique impliquant le système nerveux central qui entraîne l'activation ou l'engagement de lymphocytes T endogènes ou infusés et/ou de cellules immunitaires effectrices (Lee, 2019). L'ICANS est préférable à l'encéphalopathie liée au traitement par cellules CAR-T (ou CRES d'après son acronyme en anglais) selon certains chercheurs, car l'ICANS inclut d'autres symptômes et reconnaît d'autres immunothérapies cellulaires, telles que les anticorps bispécifiques, qui peuvent avoir des effets secondaires neurologiques similaires (Lee 2019).

On estime que plus de 60% des patients traités par cellules CAR T peuvent éprouver des toxicités neurologiques (Santomasso, 2018), qui sont diverses et ne se localisent pas dans une seule région du système nerveux central (Brudno, 2019). Un défi pour l'application plus large des thérapies CAR T est de mieux comprendre la physiopathologie, la prévention et le traitement de la neurotoxicité (Gust 2018). On pense que la neurotoxicité associée à la thérapie CAR T implique une perturbation de la fonction de barrière hématoencéphalique normale par un niveau élevé de cytokines. De plus, on pense que l'activation endothéliale et une perturbation de la barrière hématoencéphalique, et les agonistes excitateurs ont un rôle potentiel dans le développement de cette toxicité.

Des toxicités neurologiques peuvent survenir en même temps que des signes de SRC tels que l'hypotension, ou chez les patients n'ayant pas de signes typiques de SCR ou après la résolution du SRC (Brudno 2019). La libération systémique de cytokines et la gravité des SRC sont les facteurs de risque les plus clairement définis pour l'ICANS (Gust, 2020).

Le développement de la neurotoxicité peut être affecté par:

- Le type de maladie (leucémie lymphoblastique aiguë plutôt que lymphome non hodgkinien)
- Les antécédents de traitement
- L'âge du patient (les patients plus jeunes semblent présenter un risque plus élevé)
- La conception des CAR

Tableau 5. Symptômes, diagnostic et prise en charge de la LHH/du SAM

Symptômes/diagnostic	Prise en charge
Fièvre élevée, défaillance polyviscérale, troubles du SNC; taux sériques élevés de lactate déshydrogénase et faibles taux de fibrinogène; ferritine sérique maximale >10 000µg/L avec SRC et deux des éléments suivants: augmentation de Grade >3 des transaminases sériques ou de la bilirubine/ grade > oligurie Grade3 ou augmentation de la créatinine sérique; œdème pulmonaire de Grade >3 ou évidence histologique d'hémophagocytose dans la moelle osseuse ou les organes; fièvre, cytopénie; insuffisance polyviscérale	Prise en charge spécifique à un organe; administration d'antibiotiques à large spectre, de tocilizumab ou de siltuximab (agents anti-IL6), de corticostéroïdes; surveillance de la lactate déshydrogénase, du fibrinogène, des transaminases, de la bilirubine, des taux de créatinine

SNC: système nerveux central; CRS: syndrome de relargage de cytokines
Sources: Sandler 2020; Neelapu 2018

Tableau 6. Outils d'évaluation de l'encéphalopathie pour la classification de la neurotoxicité et de l'ICANS

CARTOX-10 (Neelapu 2017)		**ICE** (Lee 2019)	
Orientation: année, mois, ville, hôpital, président/premier ministre du pays de résidence	5 points	**Orientation:** année, mois, ville, hôpital	4 points
Nommer: nommer 3 objets (par exemple, pointer vers une horloge, un stylo, un bouton)	3 points	**Nommer:** nommer 3 objets (par exemple, pointer vers une horloge, un stylo, un bouton)	3 points
Écrire: écrire une phrase standard (par exemple, «J'aime faire du vélo»)	1 point	**Suivre des demandes:** suivre des demandes simples (par exemple, «Montrer 2 doigts» ou «Fermer les yeux et tirer la langue»)	1 point
Attention: compter de 100 en arrière par palier de 10	1 point	**Écrire:** écrire une phrase standard (par exemple, «J'aime faire du vélo»)	1 point
		Attention: compter de 100 en arrière par palier de 10	1 point

CARTOX-10, évaluation neurologique en 10 points de la toxicité associée à la thérapie par lymphocytes T exprimant un récepteur à l'antigène chimérique (CAR-T cells); ICE: Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy score
Les systèmes de notation sont les mêmes pour les deux outils: 10 = pas de déficience; 7-9 = ICANS de grade 1; 3-6 = ICANS de grade 2; 0-2 = ICANS de grade 3; 0 suite à l'impossibilité de réveiller un patient qui ne peut donc pas effectuer l'évaluation ICE = ICANS de grade 4

Tableau 7. Classification ICANS sur la base du consensus de l'ASTCT

Toxicité neurologique	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**
Score ICE[1]	7-9	3-6	0-2	0 (le patient ne peut pas être réveillé et ne peut effectuer l'évaluation ICE)
Niveau de conscience diminué[2]	Se réveiller spontanément	Se réveiller aux voix	Se réveiller uniquement aux stimuli tactiles	Ne se réveille pas OU se réveille seulement aux stimuli tactiles répétitives Stupeur/coma
Convulsion	S/O	S/O	Crise d'épilepsie focale ou généralisée ou infraclinique (EEG) rapidement résolutive	Convulsions prolongée mettant la vie du patient en danger (> 5 min); ou convulsions cliniques ou EEG répétées sans retour à l'état de base
Évènements moteur[3]	S/O	S/O	S/O	Faiblesse motrice focale profonde, par exemple hémiparésie ou paraparésie
pression intra-crânienne élevée/ œdème cérébral	S/O	S/O	Œdème focal/local à l'IRM	Œdème cérébral diffus à l'imagerie, posture décérébrée ou décorticée; ou paralysie du nerf crânien VI; ou œdème papillaire; ou triade de Cushing

ICE: Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy score; PIC: pression intracrânienne; S/O. sans objet
Le grade ICANS est déterminé par l'événement le plus grave (score ICE, niveau de conscience, convulsion, évènements moteurs, augmentation de la pression intercrânienne/œdème cérébral) non attribuable à une autre affectation; par exemple, un patient avec un score ICE de 3 avec convulsion généralisée obtient une classification ICANS de grade 3
[1] Un patient ayant un score ICE de 0 est considéré comme ayant un ICANS de grade 3 s'il est éveillé avec une aphasie globale, mais un patient ayant un score ICE de 0 peut être considéré comme ayant un ICANS de grade 4 s'il est impossible de le réveiller; [2] la diminution du niveau de conscience ne doit être imputable à aucune autre cause (c.-à-d., des sédatifs); [3] les tremblements et les myoclonies associés aux thérapies par cellules immunitaires effectrices peuvent être classés selon d'autres outils, mais n'influencent pas la classification ICANS; [4] l'hémorragie intracrânienne avec/sans œdème associé n'est pas considérée comme une caractéristique de neurotoxicité et est exclue de la classification ICANS
Adapté de: Lee 2019

- L'approche de fabrication des cellules CAR T
- Le schéma de lymphodéplétion (Gust 2018)

Des études sur l'expérience clinique en matière de reconnaissance et de gestion de la neurotoxicité des CAR T sont en cours d'émergence. Dans une étude sur 100patients, un ICANS de haut grade a été associé à un pronostic plus mauvais après une thérapie CAR T, bien que réversible, un ICANS de Grade ≥3 a été associé à une durée de survie significativement plus courte sans progression et globale(Strati 2020). Dans une autre étude, 52% des bénéficiaires de cellules CAR T ont développé une neurotoxicité de Grade3 à 4, qui s'est avérée associée à une numération plaquettaire plus faible au moment de l'administration des cellules CAR T, et dans cette étude, une neurotoxicité de Grade3-4, négativement corrélée avec la survie globale (Karschnia 2019).

Manifestations cliniques

Les symptômes ou les signes de l'ICANS peuvent être progressifs. Les premiers symptômes peuvent inclure:

- Tremblements
- Dysphagie
- Légères difficultés à s'exprimer (c'est-à-dire nommer des objets)
- Attention réduite
- Apraxie
- Légère léthargie
- Maux de tête
- Modifications visuelles
- Faiblesse généralisée (Lee 2019; Gust 2018)

Le symptôme le plus répandu est la déficience cognitive transitoire (Gust, 2020). Bien que des tremblements et des maux de tête puissent survenir, ces derniers sont considérés comme des symptômes non spécifiques, alors que l'aphasie expressive est un symptôme spécifique et peut évoluer vers une aphasie globale, qui se caractérise par une difficulté expressive et réceptive où les patients semblent éveillés mais sont muets et incapables de suivre des ordres (Lee 2019).

L'œdème cérébral est la complication la plus grave, survenant chez environ 1 % à 2% des patients, et est mortelle dans la plupart des cas (Gust, 2020).

L'apparition de la neurotoxicité se produit environ 3 à 6 jours après la perfusion de cellules CAR T, généralement assez rapidement, avec un pic au jour 7 et une résolution aux jours 14 à 21 (Gust 2020); les anomalies persistantes sont rares (Gust 2017). Les symptômes graves sont le plus souvent observés avec une apparition précoce de SRC et il n'est pas rare que l'ICANS se développe dans le cadre de l'amélioration ou de la résolution du SRC, soutenant ainsi l'hypothèse que le relargage de cytokines contribue au développement de la neurotoxicité (Gust 2020).

Diagnostic de neurotoxicité

L'ASTCT a récemment mis au point un outil de dépistage de l'encéphalopathie, qui comprend un élément permettant d'évaluer l'aphasie réceptive observée chez les patients atteints d'ICANS. La présence d'aphasie réceptive est très évocatrice de l'encéphalopathie observée chez les patients atteints d'ICANS. Cet outil contient des éléments du CARTOX-10, un outil d'évaluation neurologique en 10 points qui intègre des éléments clés du Mini-Mental State Examination (MMSE) pour évaluer les altérations de la parole, de l'orientation, de l'écriture manuscrite et de la concentration (Neelapu 2017). L'ASTCT a mis à jour le CARTOX-10 en ajoutant une évaluation de suivi des ordres (**Tableau 6**).

Sur la base d'un consensus, l'ASTCT a mis au point un schéma de classification de l'ICANS où divers signes et symptômes de neurotoxicité sont pris en compte pour établir la gravité de l'ICANS et où le grade final de ce dernier est déterminé par l'événement le plus grave parmi les différents domaines (**Tableau 7**).

Gestion de la neurotoxicité

La gestion optimale de la neurotoxicité reste à établir. Comme c'est le cas pour le SRC, la prise en charge de la neurotoxicité due à la thérapie CAR T dépend du degré de sévérité (**Case 2**). Le traitement par la dexaméthasone et d'autres corticostéroïdes, qui réduit le risque d'œdème cérébral potentiellement mortel, et les mesures de soutien (par exemple les médicaments anticonvulsifs), est l'option de première ligne, bien que l'administration de stéroïdes systémiques puisse supprimer la réponse des CAR T-cells. L'administration d'hydrocortisone intrathécale pour réduire l'inflammation et la chimiothérapie a montré une résolution rapide et soutenue de l'ICANS et aucune complication à long terme dans un essai à cas limités (Shah 2020). En cas de toxicité neurologique en présence de SRC, le tocilizumab est habituellement prescrit selon les lignes directrices de prise en charge du SRC (Anderson, 2019). Cependant, le tocilizumab a une efficacité limitée dans la résolution de la toxicité neurologique, probablement parce que les cellules CAR T et les cytokines inflammatoires peuvent franchir la barrière hématoencéphalique, mais le tocilizumab a une faible pénétration dans le SNC (Brudno 2019). Le siltuximab a également été utilisé pour gérer la toxicité et les événements indésirables neurologiques. L'utilisation de la prophylaxie antiépileptique par lévétiracétam ou des agents antiépileptiques prophylactiques varie selon les établissements; certains peuvent initier ces agents le jour de la perfusion des

Case 2. Schéma pour évaluer la sévérité de la toxicité neurologique
Grade 1 Évaluer régulièrement l'état physique et neurologique selon les normes; surveillance fréquente des signes vitaux, mesures strictes des entrées et des sorties, poids journalier Élever la tête du lit à au moins 30 degrés pour minimiser le risque d'aspiration et améliorer le débit sanguin cérébral Refuser la prise orale d'aliments, de médicaments, de liquides; évaluer la capacité de déglutition Consultation neurologique; EEG quotidien jusqu'à ce que les symptômes de toxicité disparaissent; examen du fond d'œil pour écarter un œdème papillaire IRM du cerveau et/ou de la colonne vertébrale (TDM si l'IRM n'est pas disponible ou n'est pas réalisable); ponction lombaire diagnostique Éviter les médicaments qui entraînent une dépression du système nerveux central Faibles doses de lorazépam ou d'halopéridol avec surveillance attentive si le patient est agité Envisager l'administration d'anti-IL-6 avec tocilizumab 8 mg/kg par voie IV ou siltuximab 11 mg/kg par voie IV en présence de SRC
Grade 2 Soins de soutien, bilan neurologique et traitement anti-IL-6 tel que décrit pour le Grade 1 Oxymétrie pulsée continue et télémétrie cardiaque pour les patients recevant de l'axicabtagène ciloleucel Dexaméthasone 10 mg par voie IV toutes les 6 h ou méthylprednisolone 1 mg/kg par voie IV toutes les 12 h si réfractaire au traitement anti-IL-6 ou en l'absence de SRC Tocilizumab 8 mg/kg par voie IV ou siltuximab 11 mg/kg par voie IV en cas d'association à un SRC concomitant Envisager un transfert à l'unité de soins intensifs
Grade 3 Soins de soutien, bilan neurologique et traitement anti-IL-6 (si ce dernier n'a pas été précédemment administré) tel que recommandé pour le Grade 1 Transfert à l'unité de soins intensifs recommandé Corticostéroïdes comme recommandé pour le Grade 2 si les symptômes s'aggravent malgré le traitement anti-IL-6, ou en l'absence de SRC; continuer les corticostéroïdes jusqu'à amélioration puis diminution progressive Surveiller l'apparition d'un œdème papillaire par la pression d'ouverture du liquide céphalo-rachidien Contrôle pharmacologique des convulsions (benzodiazépine pour prise en charge aiguë; thérapie au moyen de médicaments antiépileptiques)
Grade 4 Contrôler la PIC en utilisant un traitement hyperosmolaire avec du mannitol ou du chlorure de sodium hypertonique Évaluer le besoin de ventilation mécanique Traitement anti-IL-6 Corticostéroïdes à dose élevée jusqu'à l'amélioration vers un Grade 1
SCR: syndrome de relargage de cytokines; CT, tomodensitométrie; EEG: électroencéphalographie; PIC: pression intracrânienne; USI: unité de soins intensifs; IRM: imagerie par résonance magnétique Sources: Rivera 2020; Anderson 2019; Neelapu 2018

cellules CAR T alors que d'autres préfèrent les administrer à la survenue de la toxicité neurologique (Rivera 2020).

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Le SLT n'est pas propre à la thérapie CAR T, mais peut plutôt résulter de la destruction rapide des cellules tumorales après différents types de traitement contre le cancer. Le risque de développer un SLT est plus élevé chez les patients présentant une charge de morbidité importante, en particulier une LAL ceux qui présentent une infiltration importante de la moelle ou un LNH avec adénopathie (Hirayama 2019). De nombreux centres administrent l'allopurinol prophylactique avant la chimiothérapie ou la perfusion cellulaire (Brudno 2016). La surveillance du SLT comprend la mesure des taux de calcium, de potassium, de phosphore, de créatinine et d'acide urique 2 à 3 fois par semaine. Le SLT est associée à l'hyperkaliémie, à l'hyperphosphatémie et à l'hyperuricémie (Maus 2016).

Prise en charge

La plupart des établissements impliqués dans les traitements contre cancer ont des protocoles standard pour gérer efficacement les SLT, qui incluent généralement une hydratation agressive et la prise en compte de l'administration de la rasburicase.

Cytopénie et infection

La cytopénie peut persister au-delà de 30 jours après la perfusion de cellules CAR T et est associée à des schémas de lymphodéplétion et de thérapie CAR T-cell. L'étiologie de la cytopénie n'est pas claire, mais elle est probablement liée à l'activité CAR T en cours et à la perturbation de l'hématopoïèse, avec des signes d'hypocellularité

fréquemment observés lors de l'examen de la moelle osseuse (**Tableau 8**) (Neapru 2019). La cytopénie, principalement exposée sous forme de neutropénie et de thrombocytopénie, finit par se résorber chez la plupart des patients.

Environ un quart des patients (23%) présentent des infections à la suite d'une thérapie CAR T, y compris des infections fongiques dans 5% des cas et des infections potentiellement mortelles dans 4% des cas (Hill 2018). L'infection peut être le résultat d'une suppression immunitaire sous-jacente, des effets de la lymphodéplétion ou de la conséquence d'une toxicité «on-target/off tumor» entraînant une déplétion des lymphocytes B (Hirayama, 2019).

Aplasie des lymphocytes B et hypogammaglobulinémie

Les cellules CAR T spécifiques à CD19 ciblent les cellules B normales, ce qui peut entraîner une aplasie des lymphocytes B et constitue un effet indésirable attendu et commun des cellules CAR T anti-CD19 (Brudno 2016). L'aplasie des lymphocytes B et l'hypogammaglobulinémie peuvent durer entre 2 mois et plus de 2 ans après une thérapie CAR T (Brudno 2016) et peuvent entraîner une surveillance à long terme de la maladie et éventuellement prévenir une rechute (Maus 2016). L'élimination par CTL019 des précurseurs normaux exprimant CD19 et des lymphocytes B en maturation est une toxicité dite «on-target off-tumor». Comme prophylaxie par infection, une perfusion intermittente d'immunoglobulines regroupées (immunoglobuline IV [IgG]) peut être nécessaire (Bonivant 2016; Brudno 2016). Les patients doivent être surveillés pour détecter toute infection et des précautions doivent être appliquées.

Cardiaque

L'insuffisance cardiaque transitoire et l'arythmie transitoire ont été associées à la thérapie CAR T et en association avec le SRC (Novartis 2018). En raison d'un risque élevé d'arythmies, la surveillance cardiaque par télémétrie est conseillée à partir du moment où la thérapie CAR T est démarrée et jusqu'à la résolution de tout symptôme de SRC émergent (Neelapu 2018).

Perspectives de l'avenir

L'approbation thérapies CAR T CD19 a été accordée sur la base d'un nombre relativement faible de patients issus d'essais de phase II à bras unique. La quantité limitée de données actuelles signifie que d'autres données sur la toxicité et le pronostic des patients, en particulier la génotoxicité potentielle à long terme, doivent être recueillies et examinées à intervalles réguliers après le traitement. De même, la gestion des toxicités des cellules CAR T en est à ses débuts, soulignant la nécessité de développer des échelles de classement universelles pour le SRC et la toxicité neurologique afin d'élaborer de meilleures directives généralisables pour la prise en charge des toxicités.

Le dosage adapté au risque des cellules CAR T, avec des doses de cellules plus faibles administrées aux patients présentant une charge de morbidité plus élevée, peut diminuer la toxicité, sans compromettre l'efficacité, car une charge de morbidité plus élevée est associée à un risque accru de SRC et de neurotoxicité. Une évaluation plus poussée de ces approches adaptées au risque justifie une enquête (Brudno 2019).

Les implications financières et la complexité des thérapies autologues par lymphocytes T entravent l'application plus large de ces thérapies. Le développement de produits «prêts à l'emploi» pourrait être possible dans un avenir proche. Le principal défi dans le développement de cellules T prêtes à l'emploi est d'éviter le rejet immunitaire dans les deux directions, de l'hôte contre le greffon et du greffon contre l'hôte (juin 2018). L'évaluation des thérapies CAR T-cells est actuellement en cours.

Tableau 8. Évaluation et prise en charge des cytopénies et des infections

	Évaluation	Prise en charge
Cytopénies	Conformément aux politiques institutionnelles: surveiller les patients afin de détecter des signes/symptômes de saignement, d'anémie, d'infection	Surveiller la numération sanguine; administration de G-CSF pour la neutropénie; IvIG prophylactique; transfusion de produits sanguins pour prendre en charge l'anémie et la thrombocytopénie
Infection	Surveiller les signes vitaux (au moins toutes les 4 h en cas d'hospitalisation); FSC avec PCM différentiel; cultures de sang/d'urine en cas de fièvre; imagerie ciblée en fonction des symptômes de l'infection	Antibiothérapie empirique à large spectre; agents antimicrobiens prophylactiques en cas de neutropénie de Grade 4 prolongée; acétaminophène et couvertures de refroidissement pour la fièvre/frissons; liquides par voie IV; suivre les protocoles institutionnels de prévention et de gestion de l'infection

FSC: formulation sanguine complète; PCM: panel complet métabolique; G-CSF: facteurs stimulants de colonies de granulocytes humains; IvIG: perfusion d'immunoglobuline
Sources: Brudno 2019; Neelapu 2019

Références

Anderson K, Latchford T. Associated toxicities: assessment and management related to CAR T-cell therapy. Clin J Oncol Nrsg 2019; 23:13-19

Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. Molecular Therapy—Oncolytics 2016; 3:16011; doi:10.1038/mto.2016.11

Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. Blood Rev 2019; 34:45-55

Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. Blood 2016; 30:3321-3330

Buechner, J. et al. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: an update to the interim analysis. In22nd Congress of the European Hematology AssociationS476 (Madrid, Spain, 2017).

Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) Immune Effector Cell Standards. First Edition, Version 1.1. 2018a; Disponible sur: file:///C:/Users/Carol%20Krcmar/Downloads/STS_5_2_014_FACT_IEC_1stEdition_Version1_1_Standards_R0_03012018_WithCover.pdf. Consulté en avrril 2021

Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) and Joint Accreditation Committee of ISCT/EBMT (JACIE). International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration Accreditation Manual. Version 7.0, 2018b

Gust J, Ponce R, Liles WC, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. Front Immunol 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027

Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR T-Cell therapies. CNS Drugs 2018; 32:1091-1101

Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood–brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. Cancer Discov. 2017; 7:1404–19

Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. Blood 2018; 131:121-130

Hirayama AV, Turtle CJ. Toxicities of CD19 CAR-T cell immunotherapy. Am J Hematol 2019; 94:S42-S49

Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25:2305-2321

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. N Engl J Med 2018; 379:64-73

Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, et al. Clinical presentation, management and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells. Blood 2019; 133:2212-2221

Kymriah 2021. Summary of Product Characteristics. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Consulté en mai 2021

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25:625-638

Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014; 124:188-195

Novartis Pharmaceuticals Corporation. 2018. https://www.hcp.novartis.com/globalassets/migration-root/hcp/eg-plus-assets/kymriah/kymriah_ref_physician_guide_digital.pdf. Consulté en mai 2021

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; 378:439–48

Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. Oncologist 2016; 21:608-617

Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15:47-62

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377:2531-2544

Perica, K., Curran, K.J., Brentjens, R.J., & Giralt, S.A. Building a CAR garage: Preparing for the delivery of commercial CAR T cell products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24:1135–1141.

Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. J Hematol Oncol. 2018; 11:35

Rivera AM, May S, Lei M, et al. CAR T-cell-associated neurotoxicity: current management and emerging treatment strategies. Crit Care Nurs Q 2020; 43:191-204

Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. Science 2015; 348:62–68

Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). Front Immunol 2020; 11:524. doi: 10.3389/fimmu.2020.00524. eCollection 2020

Santomasso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with Car T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Discov 2018; 8:958-971

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2019; 380:45–56

Shah NN, Johnson BD, Fenske TS, et al. Intrathecal chemotherapy for management of steroid-refractory CAR T-cell associated neurotoxicity syndrome. Blood Adv 2020; 4:2119-2122

Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Marion Subklewe, et al. Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer 2018; 6:56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9

Taylor L, Rodriquez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. Clin J Oncol Nrsg 2019; 23:20-26

Teachy DT, Bishop MR, Maloney DG, Grupp SA. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: One size does not fit 'ALL'. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15:218. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.19

Titov A, Petukhov A, Staliarova A. et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities. Cell Death Dis 2018; 9:897. doi: 10.1038/s41419-018-0918-x

Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, 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 2020; 105:297-316

Yescarta 2020. Summary of Product Characteristics. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Consulté en mai 2021

Notes

En bref

- Les patients et les aidants doivent comprendre la nécessité de contacter un professionnel de santé en cas de modification de leur état de bien-être, non seulement immédiatement suivant la perfusion, mais aussi pendant les mois et même les années après la thérapie CAR T
- L'hypogammaglobulinémie, qui est le résultat d'une aplasie des lymphocytes B, survient chez tous les patients répondeurs et peut persister pendant plusieurs années, ce qui augmente le risque d'infection
- Un suivi régulier de rechutes d'une hémopathie maligne primaire et les nouvelles complications telles que les tumeurs malignes secondaires est recommandé à long terme
- Les coûts financiers directs et indirects de la thérapie par cellules CAR T sont élevés et les préoccupations financières peuvent contribuer à des séquelles psychologiques qui pourraient aggraver les angoisses et les facteurs de stress associés à ce nouveau traitement

Module V: Suivi et implications psychosociales

I. Introduction

II. Complications à moyen terme de la thérapie CAR T-cell

A. COVID-19

III. Complications à plus long terme de la thérapie CAR T-cell

IV. Fournir un soutien aux patients et à leurs aidants

V. Qualité de vie, détresse psychosociale et survie au cancer

VI. Aspects financiers de la thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

Références

Introduction

La nouveauté de la thérapie CAR T et le nombre limité de patients ayant eu accès à ce nouveau traitement jusqu'à présent rendent difficile l'identification des effets indésirables à long terme du traitement. Une étude de suivi a signalé de rares cas d'effets indésirables, à l'exception de la déplétion des lymphocytes B et de l'hypogammaglobulinémie, à ≥3 ans après le traitement chez un petit groupe de patients (Cappell 2020). Étant donné que le CAR T représente une nouvelle classe de thérapie, les produits actuellement approuvés nécessitent une surveillance étroite après commercialisation. L'Agence européenne des médicaments (EMA), par exemple, exige la collecte de données de suivi sur 15ans des patients traités afin de garantir que l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de ces traitements se poursuit à long terme.

Bien que la majorité des toxicités secondaires aux cellules CAR T soient réputées se résoudre avant le jour 30, certaines peuvent persister au-delà de cette période et quelques complications peuvent survenir pour la première fois après 30 jours. Les déterminants communs de la toxicité tardive sont l'âge, les traitements antérieurs, le type de tumeur, les toxicités aiguës et la construction des CAR

À l'heure actuelle, il n'existe aucune directive clinique pour définir les soins à long terme après une thérapie CAR T, qu'il s'agisse du plan de surveillance de futures affections malignes, des événements d'origine immunitaire, de la gestion optimale des cytopénies persistantes et de l'hypogammaglobulinémie, ou des mesures pour dépister et traiter les problèmes neurologiques et psychiatriques d'apparition tardive (Hossain, 2020). L'absence de telles directives rend nécessaire et important pour les institutions administrant des thérapies CAR T d'élaborer et de mettre en œuvre leurs propres normes institutionnelles de pratique à suivre.

Complications à moyen terme de la thérapie CAR T-cell

L'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) et JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT) définissent les complications à moyen terme de thérapie CAR T comme celles survenant du jour 28 au jour 100 après la perfusion (Yakoub-Agha 2019). Plusieurs de ces toxicités surviennent généralement au cours de la période immédiatement après la perfusion de cellules CAR T. D'autres, comme la maladie du greffon

Tableau 1. Séquelles potentielles à moyen terme

Séquelles	Signes/symptômes	Prise en charge
Syndrome d'activation macrophagique retardé ou secondaire/lymphohistiocytose hémophagocytaire [Voir le Module 4]	Fièvre persistante très élevée, hépatosplénomégalie, lymphadénopathie, pancytopénie, coagulopathie fibrinolytique, des taux élevés de ferritine peuvent se développer en même temps que le SRC	Mesures de soutien; administration de tocilizumab, stéroïdes; suivre les protocoles de traitement standard lorsque disponibles
Aplasie des lymphocytes B/ hypogammaglobulinémie [Voir le Module 4]	Fièvre, frissons (signes/symptômes d'infection)	IVIG; transition vers les immunoglobulines sous-cutanées après 6 mois; prévention des infections
Infections [Voir le Module 4]	Infections virales des voies respiratoires courantes; fièvre, frissons, essoufflement, tachycardie	Administration d'agents antimicrobiens/antiviraux; mesures de soutien
SLT [Voir le Module 4]	Hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie	Allopurinol prophylactique; suivre les protocoles de traitement standard
SRC [Voir le Module 4]	Fièvre, hypotension, hypoxie	Suivre les protocoles de traitement standard en fonction du grade
GvHD (chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HCT en anglais) allogénique)	Éruption cutanée, brûlure/rougeur de la peau; nausées, vomissements, crampes abdominales, perte d'appétit, diarrhée; ictère	Stéroïdes; suivre les protocoles de traitement standard si disponibles
Fatigue	Sensation de fatigue chronique/manque d'énergie; maux de tête, étourdissements	Exercice, yoga, méditation, Pilates, massothérapie; périodes de repos prévues pendant la journée

SRC: syndrome de relargage de cytokines; GvHD: maladie du greffon contre l'hôte; HCT: greffe de cellules souches hématopoïétiques; IgIV, perfusion d'immunoglobuline; SLT: syndrome de lyse tumorale
Sources: Sandler 2020; Yakoub-Agha 2019; Brudno 2019

Tableau 2. Recommandations de l'EBMT quant aux analyses qui permettront des surveiller des complications à moyen terme

Analyse	Rationale
FSC, biochimie du sang, LDH, fibrinogène, CRP	Analyses de suivi standard permettant la surveillance de l'état
CMV, EBV, adénovirus	Surveiller la réactivation virale
Électrophorèse quantitative des immunoglobulines ou des protéines sériques	Évaluer la reconstitution immunitaire
Immunophénotypage du sang périphérique (CD3/4/8/16+56/19)	Surveiller la reconstitution immunitaire; utile pour guider la prophylaxie anti-infectieuse
Surveillance des cellules CAR T (surveillance des cellules CAR T anti-CD19)	Persistance des cellules CAR T

FSC: formulation sanguine complète; CMV: cytomégalovirus; CRP: Protéine C-réactive; EBV, virus Epstein-Barr; LDH. lactate déshydrogénase
Adapté de: Yakoub-Agha 2019

contre l'hôte (GvHD), qui est associée à la thérapie parrr cellules CAR T allogéniques, peuvent survenir plus tard, mais leur fréquence est relativement faible. L'hypogammaglobulinémie, une conséquence de l'aplasie des lymphocytes B, survient chez tous les patients répondeurs et peut persister pendant plusieurs années, servant de marqueur pour la surveillance de l'activité des cellules CAR T qui ciblent le CD19 au fil du temps (Yakoub-Agha 2019). Les patients présentant une aplasie des lymphocytes B présentent un risque accru soutenu d'infection. À l'exception d'un traitement prophylactique avec IgIV, aucune recommandation claire concernant le traitement ou la prévention de l'hypogammaglobulinémie sévère n'a été publiée jusqu'à présent (**Tableau 1**).

Il peut être difficile de distinguer les symptômes d'une complication de ceux d'une autre; par exemple, la fièvre comme symptôme d'infection et la fièvre due au syndrome de relargage de cytokines (SRC). Les tests de diagnostic en laboratoire et affinés peuvent contribuer à différencier deux complications ou plus afin de confirmer et de traiter une affection de manière pertinente (**Tableau 2**).

Tableau 3. Complications à plus long terme potentielles suivant la thérapie CAR T-cell

Évènement	Prise en charge
Cytopénie	Surveillance fréquente de la FSP avec différentiel; soutien G-CSF et transfusion de plaquettes et de globules rouges (GR) selon le besoin
Hypogammaglobulinémie	Surveiller les taux mensuels d'immunoglobulines; IgIV en cas d'infections récurrentes; envisager l'IgIV pour un taux d'IgG < 200 mg/dl, en particulier si le taux d'IgA est également faible
Infections	Prophylaxie antimicrobienne et vaccinations (par exemple, acyclovir ou valacyclovir pour HSV et VVZ)
Tumeurs malignes secondaires	Surveillance fréquente des SMD et des cancers de la peau; dépistage des cancers solides selon les recommandations pour la population générale
Troubles neurologiques	Effectuer un examen physique et des antécédents à chaque visite de suivi
Maladies auto-immunes	Effectuer un examen physique et des antécédents à chaque visite de suivi
RGCH (patients présentant une alloHCT antérieure ou ultérieure)	Surveillance fréquente des signes et symptômes de la RGCH aiguë et chronique
Fertilité	Consultation avec un spécialiste de la préservation de la fertilité avant le traitement de lymphodéplétion

AlloHCT: greffe de cellules souches hématopoïétiques de type allogénique; FSC: formulation sanguine complète; G-CSF: facteur de stimulation des colonies de granulocytes; RGCH: réaction du greffon contre l'hôte; HSV: virus de l'herpès simplex; IgIV, perfusion d'immunoglobuline; SMD: syndrome myélodysplasique; GR: globules rouges; VVZ: virus varicelle-zona
Source: Jain 2019; Buitrago 2019

Vaccins contre la COVID-19

La portée et l'ampleur radicalement changeantes de la pandémie de SARS-CoV-2 rendent difficile la fourniture d'informations à jour sur les recommandations concernant les vaccins contre la COVID-19 pour les bénéficiaires de thérapies CAR T-cell. Actuellement, il n'existe aucune donnée sur la capacité d'un vaccin approuvé à induire des réponses immunitaires chez les patients ayant reçu un traitement par cellules CAR T. Par conséquent, ces patients doivent continuer à suivre les directives pour limiter leur risque d'exposition. La vaccination contre la COVID-19 doit primer sur toute vaccination régulière et le vaccin doit être administré seul (EBMT 2021). Pour les patients qui ont reçu un vaccin contre la COVID-19 avant une thérapie CAR T, il est probable que la procédure de lymphodéplétion ait effacé toute la mémoire immunitaire et que ces patients doivent donc être vaccinés comme des patients naïfs de la COVID-19. La vaccination contre la COVID-19 doit être reportée si une aplasie des lymphocytes B survient plus de six mois après le traitement (EBMT 2021).

Complications à plus long terme de la thérapie CAR T-cell

On sait peu de choses sur les complications à long terme de la thérapie CAR T, car seule une petite cohorte de patients a été suivie depuis plus de 2 ans. Les complications à plus long terme sont définies comme celles survenant à partir du jour 100 et après la perfusion (Yakoub-Agha 2019). Outre le risque de rechute lié à leur malignité hématologique primaire, les receveurs de thérapie cellulaire courent le risque de développer de nouvelles complications au-delà des semaines qui suivent immédiatement la perfusion cellulaire, telles que des tumeurs malignes secondaires, ainsi que les troubles neurologiques et autres troubles hématologiques. Pour cette raison, les patients doivent être surveillés tous les trois mois à compter du jour 100 et ce jusqu'aux 1 an, puis une fois par an (Yakoub-Agha 2019).

La principale complication est l'immunosuppression sévère à long terme résultant d'une chimiothérapie de lymphodéplétion et/ou d'un traitement antérieur contre le cancer (**Tableau 3**). Le ciblage du CD19 peut induire une déplétion prolongée des lymphocytes B en fonction de la persistance très variable des cellules CAR T, ce qui entraîne une hypogammaglobulinémie, en particulier chez les enfants (Maude 2018).

À l'heure actuelle, les données cliniques sont insuffisantes pour conclure à une guérison des patients de leur cancer hématologique suite à une thérapie CAR T. Par conséquent, la prise en charge du suivi comprend une surveillance étroite pour détecter les signes de rechute de la maladie et les conséquences tardives possibles du traitement. En raison du nombre limité de patients ayant eu recours à cette thérapie, il n'existe actuellement aucune recommandation de traitement standard pour les patients en rechute ou dont la maladie progresse suite à une thérapie CAR T-cell.

Les principales préoccupations concernant les complications potentielles à long terme de la thérapie CAR T incluent les tumeurs malignes ultérieures et la nouvelle incidence ou exacerbation de troubles neurologiques ou auto-immuns (Jain 2019) En théorie, les tumeurs malignes secondaires pourraient être le résultat de l'utilisation de vecteurs rétroviraux et lentiviraux pour transférer le gène CAR dans le génome de l'hôte (Jain, 2019). L'intégration aléatoire du gène exogène dans le génome de l'hôte peut entraîner la perturbation des gènes de l'hôte critiques au site d'intégration, y compris le risque d'activation de proto-oncogènes ou l'inactivation des gènes suppresseurs

Tableau 4. Cytopénies présentes lors du suivi après traitement par Axi-cel

	Jour 180	Jour 270	Jour 360
Leucopénie de Grade 3-4 Toute leucopénie	16.7% (7/42) 64.3% (27.42)	9.4% (3/32) 56.3% (18/32)	3.2% (1/31) 51.6% (16/31)
Neutropénie de grade 3-4 Toute neutropénie	11.9% (5/42) 42.9% (18/42)	9.4% (3/32) 37.5% (12/32)	9.7% (3/31) 25.8% (8/31)
Anémie de Grade 3-4 Toute anémie	7.1% (3/42) 31% (13/42)	3.1% (1/32) 31.3% (10/32)	3.2% (1/31) 22.6% (7/31)
Thrombocytopénie de Grade 3-4 Toute thrombocytopénie	4.8% (2/42) 45.2% (1/42)	3.1% (1/32) 43.8% (14/32)	3.2% (1/31) 38.7% (12/31)
Toute cytopénie de Grade 3-4 Cytopénie de tout grade	19% 8/42) 81% (34/82)	9.4% (3/32) 71.9% (23/32)	9.7% (3/31) 67.7% (21/31)

Source: Logue 2021

de tumeurs, avec le risque de mutagénèse par insertion. Cette manipulation génétique des cellules a conduit les organismes de réglementation à exiger que les prestataires de soins de santé suivent les récipients de cellules CAR T pendant 15 ans.

Les toxicités hématologiques suivant la thérapie CAR T peuvent être d'une durée prolongée, qui, selon une étude, serait indépendante de l'effet myélotoxique du schéma de lymphodéplétion (Fried 2019) (**Tableau 4**). Ces auteurs ont constaté qu'un deuxième événement de neutropénie et certains cas de thrombocytopénie se produisaient indépendamment de la thérapie de lymphodéplétion ou de la lymphomistiocytose hémophagocytaire, mais étaient plutôt liés à une greffe de cellules souches antérieure, en raison probablement d'une faible réserve de moelle, et au grade de SRC. Aucun événement infectieux majeur et aucun événement hémorragique majeur n'ont été observés avec une neutropénie tardive ou une thrombocytopénie, respectivement, dans cette étude. Dans une étude, la présence d'un SRC de grade ≥ 3 a été le seul facteur indépendamment associé à la survenue d'une infection, bien qu'il soit difficile de déterminer si le SRC lui-même ou l'intervention pharmacologique pour traiter le SRC (c.-à-d., le tocilizumab ou les corticostéroïdes) contribuent à ce risque plus élevé (Park 2018).

Les événements indésirables survenus ou qui ont persisté au-delà de 90 jours après la dernière perfusion de cellules CAR T chez les patients atteints de LNH et de LLC récidivante/réfractaire comprenaient des troubles hématologiques (11%) dont 7% étaient des pancytopénie, de nouvelles tumeurs malignes (14%) (syndrome myélodysplasique, peau/non mélanome, cancer de la vessie non invasif et troubles neuropsychiatriques et cardiaques; 8% chacun) (Cordeiro 2018). Une hypogammaglobulinémie sévère ou un remplacement des IgG au-delà du jour 90 après la dernière perfusion de cellules CAR T ont été documentés chez 41% des patients et des infections observées chez 74% des patients. Ces auteurs concluent que de nombreux effets à long terme d'une thérapie CAR T peuvent être liés à une greffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure. Il est conseillé d'interpréter ces résultats avec prudence, car la période de suivi de 2,5 ans n'est probablement pas suffisante pour estimer la fréquence des tumeurs malignes secondaires après la thérapie CAR T et d'autres facteurs, tels que la thérapie cytotoxique avant la CAR T, peuvent jouer un rôle (Penack 2020).

Actuellement, il existe deux rapports publiés sur les effets tardifs de la thérapie CAR T-cell. Selon une étude de Cordeiro et al (2018), le suivi des patients (durée médiane 23 mois) a révélé: 20% de patients atteints d'une cytopénie nécessitant un soutien G-CSF ou des transfusions de GR ou de plaquettes au-delà de 90 jours après la perfusion de CAR T; 8 cas de tumeurs malignes ultérieures; des troubles neuropsychiatriques documentés chez 5patients, 5 cas d'événements cardiovasculaires, 4 cas de dysfonction rénale, 3 cas de troubles respiratoires. Une hypogammaglobulinémie sévère au-delà du jour 90 après la dernière perfusion de cellules CAR T a été signalée chez 24 patients, une infection documentée chez 40 patients, dont 25 ont nécessité une hospitalisation. Les auteurs concluent que les effets à long terme de la thérapie CAR T sont acceptables, que la plupart des effets ne sont pas graves et que beaucoup sont probablement liés à des traitements antérieurs ou ultérieurs comme l'HCT avant ou après la thérapie CAR T (Cordeiro, 2018).

Schuster et at. (2021), faisant rapport sur les pronostics à long terme de l'étude JULIET (durée médiane: 40 mois), ont identifié que les événements indésirables de Grade 3-4 les plus courants sont l'anémie (39% des patients), une diminution du nombre de neutrophiles (34%), une diminution du nombre de plaquettes (28%), la survenue de SRC (23%) et une hypophosphatémie (13%). Le délai médian de résolution de premier SRC était de 7 jours et le délai médian de résolution de tous les événements neurologiques graves était de 13 jours. 19 des 23 patients présentant des événements neurologiques avaient également un SRC. Des concentrations élevées de lactate déshydrogénase préalables à la perfusion de cellules CAR T ont été indépendamment associées à un SRC sévère et le SRC sévère a été associé à des événements neurologiques graves. Les patients ayant répondu au traitement (réponse complète ou partielle) ont présenté des améliorations cliniquement significatives de la qualité de vie liée à la santé, telle que rapportée par le patient.

Fournir un soutien aux patients et à leurs aidants

À l'heure actuelle, seuls les établissements et centres spécialisés certifiés sont en mesure de proposer des thérapies CAR T, ce qui signifie que les patients et leurs aidants se rendent souvent dans un centre inconnu pour le traitement. Être soigné dans un environnement inconnu peut être stressant pour les patients. La séparation de la famille ou d'autres réseaux de soutien peut ajouter à l'anxiété. Il est important que les patients et les aidants comprennent la nécessité de contacter un professionnel de santé en cas de modification de leur état de bien-être, non seulement immédiatement suivant la perfusion, mais aussi pendant les mois et même les années après la thérapie CAR T. Heureusement, de nombreux centres de thérapie CAR T ont établi un rôle de coordonnateur; une personne est désignée responsable de la coordination de la planification des rendez-vous et de la gestion des soins du patient entre l'équipe multidisciplinaire ainsi que le médecin traitant et/ou l'oncologue du patient.

Fournir aux patients une carte-portefeuille spécifique au produit, qui indique qu'ils ont reçu un produit CAR T et fournit des informations sur l'oncologue traitant (Taylor 2019) peut être bénéfique pour s'assurer que le traitement approprié est administré en cas d'urgence. Les patients doivent être invités à porter cette carte avec eux en tout temps et à la montrer chaque fois qu'ils présentent des symptômes sur un site en dehors de celui dans lequel ils ont reçu le traitement.

Qualité de vie, détresse psychosociale et survie au cancer

Qualité de vie

Malgré les avancées en matière de thérapie, une proportion importante de patients diagnostiqués avec des tumeurs malignes hématologiques agressives à lymphocytes B rechutent ou présentent une maladie réfractaire au traitement. Bon nombre de ces patients souffrent d'un fardeau significatif de symptômes physiques et psychologiques et d'une altération de la qualité de vie. La peur de la récidive, après l'échec de deux traitements antérieurs voire plus, est compréhensible. Qui plus est, les patients et leurs aidants dissimulent souvent des malentendus concernant leur pronostic, ce qui entrave leur capacité à prendre des décisions éclairées concernant leurs soins (Odejide 2020).

L'ouverture de discussions sur les options de soins, qui peuvent inclure les préférences en matière de soins de fin de vie, est idéalement menée dans un contexte d'information pronostique afin de promouvoir une prise de décision éclairée (Gilligan, 2017). Les patients et leurs aidants, qui partagent leurs objectifs de soins, sont plus susceptibles de recevoir des soins conformes à leurs préférences et plus susceptibles de connaître une amélioration de la qualité de vie. Les patients décédés de cancers hématologiques qui avaient participé à la discussion sur les objectifs de soins plus d'un mois avant le décès étaient plus susceptibles de subir des soins moins intensifs dirigés contre le cancer près du décès et plus susceptibles de s'inscrire dans un centre de soins palliatifs plus de 3 jours avant le décès (Odejide, 2020). Ces auteurs concluent que la promotion de soins axés sur le patient qui honorent les préférences individuelles en fin de vie s'effectue par l'intermédiaire de discussions opportunes concernant les objectifs de soins qui ont lieu alors que le patient est toujours suivi en milieu de consultations externes et avec l'implication d'oncologues hématologiques (Odejide, 2020).

Détresse psychosociale

Comme les indications pour le recours à la thérapie CAR T comprennent les maladies réfractaires ou récidivantes suite à un traitement standard, les patients et leur famille ont été confrontés au cancer, à son traitement et à ses effets secondaires pendant un certain temps. Peu d'études ont exploré les implications psychologiques de la thérapie CAR T ou inclus des évaluations QdV. Une étude récente a rapporté une prévalence de l'anxiété et des symptômes dépressifs de 13,8% et 40%, respectivement, chez les patients hospitalisés avec des tumeurs malignes hématologiques à la semaine 4 suivant la thérapie CAR T (Dai 2021). Les facteurs associés à un risque plus faible de symptômes d'anxiété étaient l'éducation secondaire et au-delà, et l'âge moyen. Un risque accru de symptômes dépressifs était associé à un âge plus avancé, à des occupations non manuelles avant la maladie et à des dépenses de santé plus élevées, et un risque plus faible de dépression était associé à l'emplacement des ménages dans des zones rurales et à leur prise en charge par le conjoint (Dai, 2021). Une autre étude a rapporté des résultats similaires d'au moins un résultat neuropsychiatrique négatif cliniquement significatif (anxiété, dépression ou difficulté cognitive) rapporté par 50% des patients à une médiane de 3 ans après la thérapie CAR T (Ruark, 2020). Ces auteurs ont identifié un plus jeune âge, l'anxiété ou la dépression avant la thérapie CAR T et la neurotoxicité aiguë comme facteurs de risque possibles de problèmes neuropsychiatriques à long terme.

En revanche, l'une des rares études visant à évaluer les effets de la thérapie CAR T sur la QdV liée à la santé a montré des avantages durables et cliniquement significatifs de la QdV liés à la santé rapportés par le patient chez les patients ayant répondu au tisa-cel (Maziarz, 2020). Ces améliorations dans plusieurs sous-échelles étaient évidentes au mois 3 et maintenues jusqu'au mois 18.

Survie au cancer

La survie au cancer a été définie comme démarrant au moment du diagnostic du cancer et se prolongeant tout au long de la durée de vie. Elle est centrée sur la santé d'une personne, y compris le bien-être physique, émotionnel et financier, après la thérapie. Ainsi, les soins apportés aux survivants doivent faire partie intégrante du continuum de soins contre le cancer. Les membres de la famille, les amis et les aidants sont inclus dans les définitions de la survie, car dans la plupart des cas, le cancer ne se vit pas seul.

Bien que tous les effets tardifs du traitement ne puissent pas être évités, une surveillance étroite peut aider à reconnaître et à traiter les problèmes rapidement, ce qui peut réduire leur gravité et leur impact sur la QdV du patient.

Les conséquences psychologiques de la survie au cancer peuvent inclure la dépression et l'anxiété, les troubles du stress post-traumatique (TSPT), la peur de la récidive,

le retour au travail et les problèmes financiers (Shapiro, 2018). Malgré l'apparition fréquente de ces problèmes psychosociaux, ils restent souvent non diagnostiqués et non traités, bien que les interventions de gestion telles que la pratique de la pleine conscience et la thérapie de réduction du stress, l'augmentation de l'activité physique et l'éducation des patients soient relativement faciles à mettre en œuvre (Shapiro, 2018).

Le mot «détresse» a été proposé pour décrire les préoccupations émotionnelles des patients atteints de cancer (Holland 2007). La détresse s'inscrit dans un spectre allant des troubles d'ajustement aux maladies psychiatriques qui peuvent être diagnostiquées. Une façon simple de dépister la détresse est d'utiliser la question à élément unique recommandée par le NCCN, qui permet aux patients d'identifier leur niveau de détresse à l'aide d'une échelle de 0 à 10 («Sur une échelle de 0 à 10, comment évaluez-vous votre niveau de détresse?»). Un score auto-déclaré de 4 ou plus indique la nécessité pour les professionnels de santé de poser des questions supplémentaires pour déterminer la cause de la détresse et orienter le patient vers des services de soins psychosociaux ou de soutien, selon le cas (Holland 2007).

Le nombre de patients âgés qui survivent à un diagnostic de cancer continue d'augmenter. Cette population spéciale pose des défis aux systèmes de santé et, lorsqu'on lui pose la question de ses objectifs, sa réponse peut être de valoriser un fonctionnement indépendant et la préservation des capacités cognitives plutôt que l'étendue de la durée de vie. Les outils d'évaluation spécifiques aux problèmes de dépistage chez les patients âgés peuvent identifier plus précisément les effets tardifs du traitement dans cette population.

La promotion de la santé constitue une base pour améliorer la santé et le bien-être, notamment chez les survivants du cancer. La pratique de la promotion de la santé peut inclure des mesures telles que:

- La gestion du poids
- Une augmentation de l'activité physique
- Une alimentation saine
- L'arrêt du tabac
- Une réduction de la consommation d'alcool

Les besoins des aidants

Les patients recevant des cellules CAR T doivent, dans la plupart des établissements, avoir un aidant à leurs côtés pendant leur période de rétablissement. Le stade souvent avancé de la maladie au moment du traitement signifie que ces patients dépendent de l'aide d'autres personnes pour accomplir leurs activités quotidiennes. Tout en fournissant un soutien physique et émotionnel au survivant du cancer, ces fournisseurs de soins subissent souvent eux-mêmes des effets néfastes sur la santé et une détresse émotionnelle, comme la détresse en raison de la maladie récidivante/réfractaire du patient et de l'incertitude quant aux résultats de la thérapie CAR T (Barata, 2021).

Les aidants éprouvent les mêmes problèmes que les survivants du cancer: fatigue, insomnie, perte de force physique, perte d'appétit et de poids, dépression, anxiété, TSPT et perte de revenus (Girgis, 2013). Les besoins des aidants évoluent en parallèle aux besoins changeants du bénéficiaire des soins. Cependant, les aidants sont moins susceptibles que les patients d'utiliser les services de santé mentale malgré des niveaux élevés de détresse. Dans la première étude publiée sur les aidants de patients bénéficiant d'une thérapie CAR T, par exemple, l'état de santé moins bon de patients était associé à une dépression et à une détresse plus marquées dans le temps chez les aidants (Barata, 2021). Les résultats de cette étude suggèrent qu'une identification précoce et une orientation vers un soutien approprié, tel qu'un travailleur social ou un psychologue, sont nécessaires pour ce groupe d'aidants. Les résultats soulignent en outre la nécessité d'améliorer le bien-être des aidants, de préférence avant la thérapie CAR T, et de suivre les effets possibles à long terme de cette thérapie sur les conséquences subies par les aidants.

Aspects financiers de la thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

Une discussion sur le taux de survie à la suite d'une thérapie CAR T ne serait pas complète sans mentionner l'impact du coût du traitement sur le patient et sa famille. Les coûts financiers sont élevés [voir le Module 2] et les préoccupations financières peuvent contribuer à des séquelles psychologiques qui pourraient aggraver les angoisses et les facteurs de stress associés à ce traitement (Buitrago 2019). Bien que le coût du traitement lui-même soit élevé, l'accumulation des coûts annexes, tels que les coûts de transport, d'hébergement en cas de réinstallation pour le traitement et les frais de vie quotidienne peut être prohibitive. Voici quelques conséquences du fardeau financier que représente le cancer:

- Non-adhérence de médicaments
- Moindre qualité de vie liée à la santé, santé mentale, satisfaction à l'égard des activités sociales et des relations
- Épuisement des économies financières, déclaration de faillite, associée à un risque accru de mortalité (NCI 2018)

Le fardeau financier du traitement contre le cancer, et notamment de la thérapie CAR T, est non seulement une préoccupation économique, mais une situation qui peut causer une détresse aiguë et avoir des séquelles psychologiques. Il convient d'encourager les patients et leur famille à demander des conseils financiers et à recevoir des ressources susceptibles de leur fournir une assistance (**Case 1**). À noter que dans certains pays, les compagnies d'assurance-maladie paient le coût de la thérapie CAR T.

Case 1. Interventions pour aider les patients/aidants à faire face aux aspects financiers du traitement

- Des discussions ouvertes avec les patients et les aidants sur les coûts réalistes et totaux de la thérapie CAR T devraient avoir lieu dès le début du traitement.
- Les patients devraient être référés et encouragés à chercher et à utiliser des ressources d'aide financière
- Effectuer une évaluation continue du patient/de l'aidant pour détecter les séquelles psychosociales du fardeau financier du traitement, y compris la peur de la récidive

Adapté de: Buitrago 2019

Références

Barata A, Hoogland AI, Hyland KA, et al. Quality of life in caregivers of patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. Psycho-Oncology 2021;1-8. DOI: 10.1002/pon.5674

Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. Blood Rev 2019; 34:45-55

Buitrago J, Adkins S, Hawkins M, et al. Adult survivorship: considerations following CAR T-cell therapy. Clin J Oncol Nrsg 2019; 23(Suppl):42-48

Cappell KM,Sherry RM,Yang JC, et al. Long-term follow-up of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. J Clin Oncol2020;38:3805-3815

Cordeiro A, Bezerra ED, Hill JA, Turtle CJ, Maloney DG, Bar M. Late effects of CD19-targeted CAR-T cell therapy. Blood. 2018;132:223.

Dai H, Xu S, Han J, et al. Prevalence and factors associated with anxiety and depressive symptoms among patients hospitalized with hematological malignancies after chimeric antigen receptor T-cell (CAR T) therapy: a cross-sectional study. J Affect Disord 2021; 286:33-39

European Bone Marrow Transplant. COVID-19 and BMT: Vaccine Recommendations. Disponible sur: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-05/COVID%20vaccines%20version%206.02%20-%202021-05-28.pdf. Consulté: Août 2021

Fried S, Abvigdor A, Bielorai B, et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells. Bone Marrow Transplant 2019; 54:1643–1650

Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, et al. Patient-clinician communication: American Society of Clinical Oncology consensus guideline. J Clin Oncol. 2017;35:3618-3632

Girgis A,Lambert S,Johnson C,Waller A,Currow D. Physical, psychosocial, relationship, and economic burden of caring for people with cancer: a review. J Oncol Pract2013; 9:197-202

Holland JC,Bultz BD. The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign. J Natl Compr Canc Netw2007; 5:3-7

Hossain NM, Nishimura MI. Late events after CD-19 CAR-T treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26:e1-e2

Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25:2305-2321

Logue JM, Zucchetti E, Bachmeier CA, et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Haematologica 2021; 106:978-986

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; 378:439–48

Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U, et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 2020; 4:629-637

National Cancer Institute. Financial toxicity (financial distress) and cancer treatment (PDQ®)—Health professional version. 2018. Retrieved from https://www.cancer.gov/about -cancer/managing-care/track-care-costs/financial-toxicity-hp-pdq. Consulté en mai 2021

Odejide OO, Uno H, Murillo A, et al. Goals of care discussions for patients with blood cancers: association of person, place and time with end-of-life care utilization. Cancer 2020; 126:515-522

Park JH, Romero FA, Taur Y, et al. Cytokine release syndrome grade as a predictive marker for infections in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with chimeric antigen receptor T cells. Clin Infec Dis 2018; 67:533-540

Penack O, Koenecke C. Complications after CD19+ CAR T cell therapy. Cancers 2020; 12:3445; https://doi.org/10.3390/cancers12113445

Ruark J, Mullane E, Cleary N, et al. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor-T cell therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26:34-43

Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). Front Immunol 2020; 11:524. doi: 10.3389/fimmu.2020.00524. eCollection 2020

Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2021; https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00375-2

Shapiro CL. Cancer survivorship. N Engl J Med 2018; 379:2438-2450

Taylor L, Rodriquez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. Clin J Oncol Nrsg 2019; 23:20-26

Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, 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 2018; 105:297-316

En bref

- La thérapie CAR T représente un changement favorable dans le traitement des LAL récidivantes ou réfractaires chez les enfants et les jeunes adultes, mais elle est associée à des toxicités sévères uniques
- La leucaphérèse des lymphocytes T peut constituer un plus grand défi chez les enfants en raison de leur physiologie et d'une plus grande sensibilité à l'hypothermie ou à l'hypocalcémie pendant le processus
- La détection précoce du syndrome de relargage de cytokines (SRC) peut s'avérer difficile chez les patients pédiatriques, mais peut réduire les risques de séquelles potentiellement mortelles
- Des outils spécialement conçus pour la population pédiatrique sont recommandés pour évaluer les signes/symptômes de neurotoxicité associés aux cellules CAR T, tels que les tremblements, une modification du langage, le délire
- Selon les résultats de l'étude, le délai d'amélioration de la QdV après la thérapie CAR T était plus court que celui observé avec le traitement traditionnel pour les LAL récidivantes/réfractaires
- Les cancers secondaires liés au traitement et les affections médicales coexistantes sont les problèmes les plus urgents pour les survivants du cancer pédiatrique

Module VI: Thérapies Car T-cell dans la population pédiatrique

I. Introduction
II. Indications
    A. Résultats de l'étude
III. Sélection du patient
    A. Dépistage des infections
IV. Préparation de l'administration de cellules CAR T dans le contexte pédiatrique
    A. Leucaphérèse
    B. Chimiothérapie de transition
    C. Lymphodéplétion
V. Administration et surveillance de la thérapie CAR T-cells
    A. Considérations institutionnelles
    B. Prise en charge des patients recevant des cellules CAR T
    C. Éducation de la famille et des patients
    D. Gestion des réactions à la perfusion
VI. Reconnaissance et gestion des toxicités thérapeutiques
VII. Séquelle psychosociale du traitement et Qualité de vie
VIII. Complications et suivi à plus long terme
    A. Surveillance des complications à long terme
    B. Effets tardifs du traitement pédiatrique
IX. Surveillance des complications à long terme
X. Perspectives d'avenir
Références

Ce module contient des informations spécifiques à l'administration de cellules CAR-T chez des patients en pédiatrie. Veuillez consulter les modules 1, 2, 3, 4 et 5 pour obtenir des informations plus détaillées sur le système immunitaire, l'administration de thérapies CAR T-cells, la prise en charge des effets secondaires, le suivi et les soins de longue durée.

Introduction

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est le cancer qui survient le plus fréquemment chez les enfants, représentant de 75% à 80% des leucémies aiguës dans cette population (Chessells, 2003). La leucémie aiguë lymphoblastique à lymphocytes B (LAL-B) est la forme la plus commune de LAL, comprenant plus de 20 sous-types de prévalence variable selon l'âge. Une amélioration spectaculaire de la survie a été atteinte au cours des dernières décennies en ce qui concerne la LAL pédiatrique, en grande partie grâce à une meilleure compréhension de la génétique moléculaire et de la pathogenèse de la maladie, à l'utilisation d'un traitement adapté aux risques et de nouveaux agents ciblés, et à l'utilisation de la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (HCT) (NCIa). Au cours de la période comprise entre 1975 et 2010, le taux de survie à 5 ans pour la LAL est passée de 60% à environ 90% chez les enfants de moins de 15ans et de 28% à plus de 75% chez les adolescents de 15 à 19ans (Howlader, 2015), avec une tendance nette vers une diminution de la survie globale avec l'âge (Buchanan 2000).

Environ 2 à 3% des patients présentent une maladie réfractaire qui ne répond pas à la chimiothérapie et 15 à 20% rechutent. Le site de récidive et le délai entre le diagnostic et la rechute sont deux facteurs de risque importants utilisés pour déterminer le pronostic et la démarche quant à un traitement ultérieur (NCIa). Eu égard à la LAL-B, les mutations dans les gènes influent sur la rechute car ces mutations confèrent une résistance à la chimiothérapie (Meyer 2013). Une LAL récidivante/réfractaire dans cette population est difficile à traiter avec un pronostic historiquement mauvais, en particulier chez les personnes ayant une maladie pH-négative (NCIa). En passant par l'approche conventionnelle de la thérapie, l'intensité de la chimiothérapie a été augmentée jusqu'à la limite de la tolérance et d'autres améliorations sur le plan des pronostics et la réduction des effets indésirables exigent maintenant de nouvelles approches thérapeutiques (Inaba 2020).

En résumé, les cellules sont générées par modification génétique des lymphocytes T du patient obtenues par leucaphérèse. Les lymphocytes isolés sont activés et génétiquement modifiés par transduction virale ou transfert de gènes non viraux (**Figure 1**). Après modification ou manipulation génétique, les cellules CAR T expriment un récepteur antigénique chimérique (CAR en anglais) comprenant un domaine de reconnaissance de l'antigène extracellulaire. Cette partie extracellulaire du CAR permet la reconnaissance d'un antigène spécifique (tel que CD19) et les domaines de signalisation stimulent la prolifération des lymphocytes T, la cytolyse et la sécrétion de cytokines pour permettre l'élimination de la cellule cible (tel qu'un lymphocyte B) (Mahadeo 2019). [Voir le Module 2 pour des informations détaillées sur le processus de fabrication de cellules CAR T.]

Indications

La thérapie par lymphocytes à récepteur antigénique chimérique (CAR T) ciblant le CD19 est une stratégie thérapeutique pour les patients pédiatriques atteints de LAL-B réfractaire ou en cas de deuxième récidive ou de récidive subséquente (NCIa). Une cible largement utilisée des lymphocytes T modifiés est l'antigène CD19 exprimé sur presque tous les lymphocytes B normaux et sur la plupart des tumeurs malignes des lymphocytes B. En 2017, la FDA (US Food and Drug Administration) a approuvé la première thérapie CAR T, le tisagenlecleucel (tisa-cel, un agent ciblant la protéine CD19), qui a été associée à un taux de réponse global de près de 90% chez les patients âgés de moins de 25 ans atteints de LAL-B réfractaire ou en cas de deuxième récidive ou de récidive subséquente (Maude 2018). Comme les cellules CAR T peuvent migrer vers des sites extramédullaires tels que le SNC et les testicules, elles peuvent être envisagées non seulement pour les patients présentant une récidive de moelle osseuse isolée, mais aussi pour ceux présentant des récidives extramédullaires isolées ou combinées (Maude, 2014). Il existe des preuves que l'administration de cellules CAR T chez certains patients permettait d'obtenir une rémission à long terme sans HCT ultérieure (Nishikawa, 2012). Bien que ce traitement constitue une évolution dans le traitement contre le cancer dans la population pédiatrique, il est associé à des toxicités uniques, qui peuvent conduire à une détérioration cardiorespiratoire et/ou neurologique très rapide et potentiellement mortelle (Mahadeo 2019). Bien que les effets secondaires rapportés de ce traitement puissent être graves, ils ont été réversibles (NCIA).

Figure 1. Étapes de l'administration de la thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T).

Tableau 1. Principaux résultats de l'étude ELIANA de phase 2 chez les patients pédiatriques/jeunes adultes (N=75)

Variable	Résultats
Taux de rémission global (TRG) dans les 3 mois	81%
Rémission complète (RC)	60%
Survie globale à 6 mois	90%
Survie globale à 12 mois	76%
Événements indésirables de Grade 3 - 4 liés au traitement[1]	73%
SRC	77%
SRC de Grade 4	25%
Neurotoxicité	40%
Neurotoxicité de Grade 3 (pas de Grade 4)	13%
Thrombocytopénie de Grade 3 - 4 non résolue d'ici au jour 28	41%
Neutropénie de Grade 3 - 4 non résolu d'ici au jour 28	53%
Probabilité d'aplasie des lymphocytes B à 6 mois	83%

SRC: syndrome de relargage de cytokines
[1] Événements indésirables survenant dans les 8 semaines suivant la perfusion de cellules CAR T
Source: Maude 2018

Résultats de l'étude

L'étude pivot de phase 2, multicentrique, ELIANA, réalisée chez des patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LAL-B récidivant/réfractaire, a fourni des preuves cliniques permettant l'approbation d'un traitement par lymphocytes T anti-CD19 par la FDA. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le **Tableau 1**.

Le délai médian avant l'apparition du syndrome de relargage de cytokines (SRC, voir ci-dessous), une toxicité potentiellement mortelle, dans cette population était de 3 jours (intervalle: 1-51 jours) et la durée médiane était de 8 jours, 47% exigeant une hospitalisation en soins intensifs. La majorité des événements neurologiques se sont produits pendant le SRC ou peu après la résolution du SRC et ont été pris en charge avec des soins de soutien. La persistance continue des cellules CAR T a été observée plus de 1an après la perfusion chez les patients ayant répondu au traitement (Maude 2018).

Sélection du patient

L'admissibilité à une thérapie par cellules CAR T doit respecter les critères énoncés dans les protocoles d'essais cliniques ou dans les indications approuvées par le gouvernement, bien qu'il soit possible que certains patients ne répondant pas nécessairement à ces critères bénéficie de cette thérapie (Laetsch 2021), comme cela a été démontré dans les essais non cliniques (Grupp 2019). Les établissements qui administrent ces thérapies doivent se conformer aux renseignements figurant sur l'étiquette des produits et aux directives de la stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS) et des plans de gestion des risques (PGR).

Considérations relatives à la sélection et à l'évaluation des patients:

- Aucune preuve d'infections non contrôlées
- Aucun signe de maladie active du greffon contre l'hôte (GvHD, d'après son acronyme en anglais)
- Aucune perfusion récente de lymphocytes donneurs (au moins 6 semaines depuis la dernière perfusion)
- Absence d'immunosuppression après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique (HCT)
- Évaluation des sites de maladie active et de la présence d'activation immunitaire

Le consentement au traitement doit inclure une description des risques et des avantages associés à la leucophérèse, à la lymphodéplétion, aux effets secondaires et aux complications liés au traitement, à la chimiothérapie de transition, au soutien en soins intensifs et au traitement anti-IL-6 (Mahadeo 2019). Les patients identifiés comme candidats à une thérapie CAR T qui ne participent pas à un essai clinique doivent être aiguillés vers des conseils financiers dès que possible afin d'éviter tout retard dans l'instauration du traitement.

Dépistage des infections

Le dépistage des maladies infectieuses, dans les 30 jours précédant la leucophérèse, est recommandé. Ces examens comprennent le dépistage des éléments suivants:

- Antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg)
- Anticorps dirigé contre l'antigène de la nucléocapside du virus de l'hépatite B (anticorps anti-HBc ou HBcAb)

- Anticorps anti-virus de l'hépatite C (HCVAb)
- Anticorps anti-virus d'immunodéficience humaine (VIH)
- Test d'amplification des acides nucléiques VIH-1 / VHC / VHB
- IgG HHV-6 (panel A herpèsvirus humain de type 6)
- IgM et IgG dirigés contre le cytomégalovirus (CMV) (MD Anderson 2021)

La plupart des patients récepteurs de CAR T reçoivent un schéma de chimiothérapie à base de fludarabine avant la perfusion des cellules. La fludarabine provoque une immunosuppression et peut augmenter le risque d'infections opportunistes. De plus, les cellules CAR T qui ciblent les lymphocytes B augmentent le risque d'infection en raison de l'aplasie des lymphocytes B. Par conséquent, une prévention des infections conforme aux normes de soins en établissement doit être mise en œuvre.

Préparation à l'administration de cellules CAR T

Leucaphérèse

Pour assurer une réponse optimale et réduire les toxicités, les caractéristiques du patient et de la maladie, telles que les antécédents thérapeutiques et pathologiques, sont des facteurs critiques pour déterminer le moment propice pour la leucophérèse et le besoin et le type de traitement intermédiaire (Laetsch, 2021).

Le prélèvement préalable de lymphocytes T, qui peuvent être stockées jusqu'à 30 mois avant le début de la fabrication, doit être envisagé pour les patients présentant un risque élevé de non-réponse, car il existe des preuves que la capacité des lymphocytes T à proliférer diminue avec l'augmentation de l'exposition à la chimiothérapie (Das 2019). Dans certains centres, le prélèvement précoce est effectué chez les patients présentant une maladie à risque élevé après la première tentative de thérapie de sauvetage après une rechute.

Les recommandations actuelles concernant la leucophérèse avant la fabrication de tisa-cel suggèrent qu'un nombre absolu de lymphocytes > 100/µl peut s'avérer acceptable, mais qu'un nombre > 500/µl ou une numération périphérique CD3 > 150/µl garantit une collecte suffisante de lymphocytes T (Mahadeo 2019). La leucémie peut constituer un plus grand défi chez les enfants en raison de leur physiologie, d'un petit volume extracorporel et d'une plus grande sensibilité à l'hypothermie ou à l'hypocalcémie pendant la leucophérèse (Ceppi 2018). Les patients pédiatriques doivent subir des analyses préalables au prélèvement pour s'assurer qu'ils sont médicalement éligibles à la procédure. Ils doivent par ailleurs être hémodynamiquement stables et exempts d'infection non contrôlée (Mahadeo 2019). Au cours de l'intervention, les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler une hypotension, une hypocalcémie et des douleurs liées aux cathéters, en particulier les nourrissons et les enfants plus jeunes qui ne sont pas capables de verbaliser leurs symptômes.

La période de sevrage (délai entre la dernière administration d'agents thérapeutiques ou d'agents GvHD et le prélèvement de lymphocytes T) varie en fonction du type de traitement ou de médicaments administrés, mais elle se situe généralement entre 4 et 8 semaines et peut atteindre 12 semaines. [Voir le Module 3 pour une description complète du processus de manipulation génétique des lymphocytes T.]

Chimiothérapie de transition

La plupart des patients auront besoin d'un traitement intermédiaire permettant de garder le contrôle sur la maladie. L'objectif principal est de réduire la charge de morbidité tout en minimisant la toxicité qui pourrait retarder ou empêcher la perfusion de cellules CAR T. Le type de traitement intermédiaire utilisé est basé sur la charge de morbidité, les traitements antérieurs et les périodes de sevrage des régimes de chimiothérapie. Les patients dont la maladie progresse rapidement peuvent nécessiter un traitement intensif, qui est associé à un risque accru d'infection et de toxicité pour les organes. Un traitement périodique intrathécale dirigé contre le système nerveux central doit également être envisagé pendant le traitement intermédiaire (Laetsch 2021). La radiothérapie peut également être utilisée comme traitement intermédiaire pour contrôler la charge de morbidité, surtout si la maladie est localisée où l'inflammation locale provenant des cellules CAR T infiltrantes pourrait affecter la fonction nerveuse (c.-à-d., moelle épinière, nerf optique) (Laetsch 2021).

Lymphodéplétion

Comme chez l'adulte, une chimiothérapie de lymphodéplétion avec fludarabine et cyclophosphamide est nécessaire pour permettre la greffe et l'expansion des cellules CD19 CAR T transférées par adoption. La dose recommandée habituelle de fludarabine est de 30 mg/m^2 x 4 jours et la dose de cyclophosphamide est de 500 mg/m^2/jour x 2 jours. Une comparaison de l'intensité de la dose de cyclophosphamide sur l'innocuité et l'efficacité (dose élevée de cyclophosphamide à 3 mg/m^2 et ≤ 1,5 mg/m^2) suggère que l'intensité de la dose de la chimiothérapie de conditionnement a un impact positif sur la réponse sans effet négatif sur la toxicité (Curran 2019). Cette étude suggère également qu'une charge de morbidite de prétraitement minime peut avoir un impact positif sur la réponse au traitement et le faible taux de SRC sévère,

qui, avec une neurotoxicité sévère, était réversible dans l'étude. Les patients doivent être réévalués le jour de l'introduction de la lymphodéplétion pour identifier toute nouvelle complication, et doit inclure l'évaluation de l'infection et de toute nouvelle toxicité pour les organes (Mahadeo 2019).

Une fenêtre de 2 à 5 jours doit être appliquée entre la lymphodéplétion et la perfusion des cellules CAR T, bien qu'il puisse s'avérer nécessaire d'attendre jusqu'à 14 jours si l'infection ou l'instabilité clinique retardent la perfusion.

Administration et surveillance de la perfusion de cellules CAR T

Considérations institutionnelles

Comme c'est le cas dans le contexte adulte, seuls les établissements ayant des dispositions pour les soins intensifs, qui ont mis en place les ressources de laboratoire et de soutien nécessaires et dans lesquels les professionnels de la santé ont reçu une formation spéciale devraient administrer la thérapie CAR T. Les informations fournies dans cette section sont spécifiques à l'administration de la thérapie CAR T dans la population pédiatrique.

La décision d'administrer une thérapies CAR T en milieu hospitalier ou ambulatoire implique la prise en compte du profil de toxicité du produit utilisé, de l'état clinique du patient et de la capacité de l'établissement à assurer une gestion ambulatoire rapide et complète, ainsi que de la capacité du patient à accéder à ces soins (Mahadeo 2019). Les avantages de l'administration en milieu hospitalier incluent la facilité de suivi du patient, qui simplifie la détection précoce et le traitement immédiat des événements indésirables. Les événements indésirables peuvent également être identifiés tôt si le patient est traité en ambulatoire et reste à proximité du centre de traitement, et la perfusion en ambulatoire peut avoir un impact positif sur la qualité de vie (QdV) du patient et contribuer à réduire les coûts. Les patients traités comme ambulatoires doivent être accompagnés d'un aidant qui a été formé pour reconnaître les symptômes des événements indésirables et qui peut avertir rapidement les professionnels de santé au besoin. Que le patient soit traité en consultation hospitalière ou ambulatoire, puisque les cellules CAR T ne sont actuellement administrées que dans des établissements agréés, les patients pédiatriques peuvent avoir besoin de recevoir leur traitement dans un nouveau contexte et de s'adapter à un personnel et à des routines qui ne leur sont pas connus. Faire face à ces changements peut augmenter les sentiments d'incertitude et d'anxiété pour les patients et leurs familles.

Les chercheurs cliniques représentant le «Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network Hematopoietic Stem Cell Transplantation Subgroup» et le programme «MD Anderson Cancer Center CAR T Cell Therapy-Associated Toxicity Program» ont collaboré pour fournir des lignes directrices consensuelles complètes sur les soins aux enfants recevant une thérapie CAR T. Ces directives sont disponibles dans la référence Mahadeo 2019.

Prise en charge des patients recevant des cellules CAR T

Les cellules CAR T sont livrées sous forme de produit congelé, ce qui permet une souplesse quant au moment propice de perfusion en fonction de la condition de l'enfant.

Les interventions précédent le début de la perfusion comprennent ce qui suit:

- Imagerie du cerveau
- ECG/EKG initial
- L'accès veineux central avec un cathéter à orifice ou à lumière double/triple est recommandé
- Mesures de précaution contre la lyse tumorale pour les patients présentant une charge tumorale élevée
- Prophylaxie des crises d'épilepsie avec lévétiracétam 10 mg/kg PO ou IV toutes les 12 heures pendant 30 jours à compter du jour de la perfusion
- Envisager le filgrastim si le patient est neutropénique et que la crainte d'infection est évidente

Les activités suivantes sont recommandées avant et pendant la perfusion des cellules CAR T:

- Administration de prémédication
- Vérifier l'étiquette qui se trouve sur le produit CAR T contre l'identification du patient
- Confirmer le retour sanguin
- Surveiller les fonctions vitales
- Perfuser le produit pendant 30 minutes à 1 heure
- Agiter la poche contenant les cellules CAR T toutes les 15 minutes

Reportez-vous au Module 4 pour obtenir des informations détaillées sur l'administration et la surveillance de ce traitement.

Éducation des patients, des parents et des aidants

La participation des parents ou d'autres aidants dès le début du processus de thérapie CAR T est essentielle pour minimiser les risques et assurer la sécurité et le bien-être des patients. (**Tableau 1**)

Tableau 1. Instructions pédagogiques pour la surveillance à domicile	
Mesures à prendre pour la surveillance à domicile:	**Consulter les services d'urgence dans les cas suivants:**
Encourager la prise de liquide par voie orale Avoir à disposition des instructions pour soins personnels et les coordonnées de professionnels de santé Prendre la température orale tous les soirs	Température orale ≥ 38°C. Définition de la mesure de l'hypotension: --Âge 1 – 10 ans: PA systolique < [70 + (2 x âge en années)] mmHg --Âge > 10 ans: PA systolique < 90 mm Hg Présence de tremblements ou de gestes saccadés dans les extrémités

Prise en charge des réactions à la perfusion

Les symptômes de toxicité du citrate doivent être rapidement reconnus et traités immédiatement. Les symptômes classiques sont l'engourdissement de la zone périorale, la paresthésie des mains et des pieds, les crampes musculaires, les nausées et les vomissements. Chez les enfants de faible poids corporel, la douleur abdominale et l'agitation peuvent être les premiers et les seuls signes. Il se peut qu'un supplément de calcium par voie intraveineuse ou orale soit requis. Par mesure de précaution, l'oxygène, l'aspiration et les médicaments d'urgence doivent être facilement accessibles au moment de la perfusion. Les prémédications, conformément à la politique de l'établissement ou à la recommandation du fabricant, doivent être administrés entre 30 et 60 minutes avant la perfusion. Chez les enfants de faible poids, l'évaluation de l'amorçage en sang doit être effectuée conformément à la politique du centre.

Reconnaissance et prise en charge des toxicités liées au traitement

La reconnaissance précoce des toxicités liées à la thérapie CAR T, notamment le SRC et la neurotoxicité, chez les patients pédiatriques nécessite la détection de variations des points de référence de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la température et de l'irritabilité, de l'humeur et de la cognition (Mahadeo 2019). Les informations fournies dans cette section sont spécifiques à la prise en charge des nourrissons et des enfants recevant une thérapie CAR T. Reportez-vous au Module 4 pour des informations détaillées sur la reconnaissance et la prise en charge des toxicités liées à cette thérapie.

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Le SRC est une réponse inflammatoire systémique provoquée par une sécrétion rapide et excessive de cytokines qui est associée à un éventail de symptômes allant de la fièvre à la défaillance polyviscérale. Bien que la détection précoce du SRC puisse être difficile chez les patients pédiatriques, un diagnostic précoce et une prise en charge rapide peuvent réduire les risques de séquelles potentiellement mortelles. La tachycardie sinusale peut être un signe précoce de SRC et une surveillance cardiaque continue est donc fortement recommandée.

Historiquement, un certain nombre de systèmes de classement ont été utilisés dans les essais cliniques de thérapie CAR T, ce qui a rendu difficile les comparaisons de l'incidence du SRC et des pronostics. Un groupe d'experts de la «American Society for Transplantation and Cellular Therapy» (ASTCT) a élaboré un ensemble de critères de notation consensuels, qui conduisent à une échelle de classement du SRC plus universelle (**Tableau 2**). Aucune analyse de laboratoire clinique standard ne peut prédire l'apparition d'un SRC sévère. Les signalisations de SRC sévère (grade ≥ 3) varient considérablement; la gravité du SRC dépend largement de la charge de morbidité présente au moment de la perfusion de cellules CAR T: une charge plus faible est associée à une incidence et une sévérité plus faibles de SRC. Le délai médian d'apparition d'un SRC de Grade ≥ 3 est de 3 à 5 jours après la perfusion (Laetsch 2021).

Le classement du SRC doit être effectué au moins une fois toutes les 12 heures et plus souvent en cas de changement de l'état clinique du patient (Mahadeo 2019).

L'algorithme de prise en charge des symptômes associés au SRC définit un syndrome prodromique (SRC de Grade 1) comme de la fièvre (≥38°C) avec ou sans symptômes constitutionnels, fatigue ou anorexie. La thérapie observationnelle pour exclure les infections, les antibiotiques empiriques selon les normes locales de soins et le soutien symptomatique sont couramment utilisés. Les patients qui sont pris en charge en ambulatoire doivent être admis à l'hôpital si un SRC de bas grade se développe, y compris dès la survenue de la première fièvre (Laetsch 2021). Bien que fluides IV soient utilisés tôt pour la prise en charge du SRC, une surcharge hydrique due à une fuite capillaire peut augmenter la gravité des complications respiratoires et l'utilisation précoce de vasopresseurs au lieu de fluides IV est alors recommandée. Un SRC sévère peut présenter des symptômes similaires à la lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation macrophagique (LHH/SAM), tels que la fièvre prolongée, les cytopénies, la coagulopathie et la dysfonction hépatique. Certains centres ont commencé

Tableau 2. Classement ASTCT pour le SRC

Paramètre SRC	SRC de Grade 1	SRC de Grade 2	SRC de Grade 3	SRC de Grade 4
Fièvre[1]	Température ≥ 38°C	Température ≥ 38°C	Température ≥ 38°C	Température ≥ 38°C
AVEC				
Hypotension	Aucune	Nécessitant des perfusions mais pas de vasopresseurs	Nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine	Nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine)
ET/OU[2]				
Hypoxie	Aucune	Nécessitant l'administration d'O_2 à bas débit via une canule nasale[3] ou un masque	Nécessitant l'administration d'O_2 via canule nasale à fort débit, masque, masque jetable sans recycleur ou masque Venturi	Nécessitant l'administration d'O_2 via une pression positive (par ex. PPC, BiPAP, intubation et ventilation mécanique)

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: pression positive expiratoire à double niveau; PPC: pression positive continue des voies aériennes; SRC: syndrome de relargage de cytokines; FiO_2, fraction d'oxygène inspiré; IV: intraveineuse; TFH: tests de la fonction hépatique; Le Grade de SRC doit être déterminé au moins deux fois par jour et chaque fois qu'il y a un changement dans l'état du patient.
[1] On entend par fièvre une température ≥ 38°C non imputable à une autre affectation. Si la fièvre a disparu grâce aux antipyrétiques, au tocilizumab ou aux corticostéroïdes, la fièvre ne sert plus à évaluer la sévérité du SRC; la classification est alors déterminée par l'hypotension et/ou l'hypoxie ; [2] Le grade du SRC est déterminé par l'événement le plus grave: hypotension ou hypoxie non attribuable à une autre affectation. Par exemple, un patient dont la température est de 39,5°C, une hypotension nécessitant 1 vasopresseur et une hypoxie nécessitant une canule nasale à bas débit, est classé comme ayant un SRC de Grade 3; [3] On entend par canule nasale à bas débit de l'oxygène délivré à ≤ 5 L/minute. Le bas débit faible inclut également l'administration d'oxygène par masque, parfois utilisé en pédiatrie. On entend par canule nasale à fort débit de l'oxygène administré à > 5 l/minute; cela peut varier en fonction de la taille du patient pédiatrique. La définition des canules nasales à faible débit et à fort débit pour les patients pédiatriques peut différer de la directive de classification consensuelle publiée par l'ASTCT
Adapté de: Lee 2019; MD Anderson 2021

à instaurer un traitement par tocilizumab au début de l'algorithme de prise en charge du SRC. Des études cliniques sont nécessaires pour définir clairement les effets d'un traitement précoce sur la sévérité du SRC et d'autres résultats d'innocuité et d'efficacité. Un schéma suggéré pour le traitement du SRC est illustré dans la **Figure 2**.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

La lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) est un syndrome rare avec des séquelles cliniques graves résultant d'une réponse immunitaire hyperinflammatoire dérégulée. La LHH et le syndrome d'activation macrophagique (SAM)

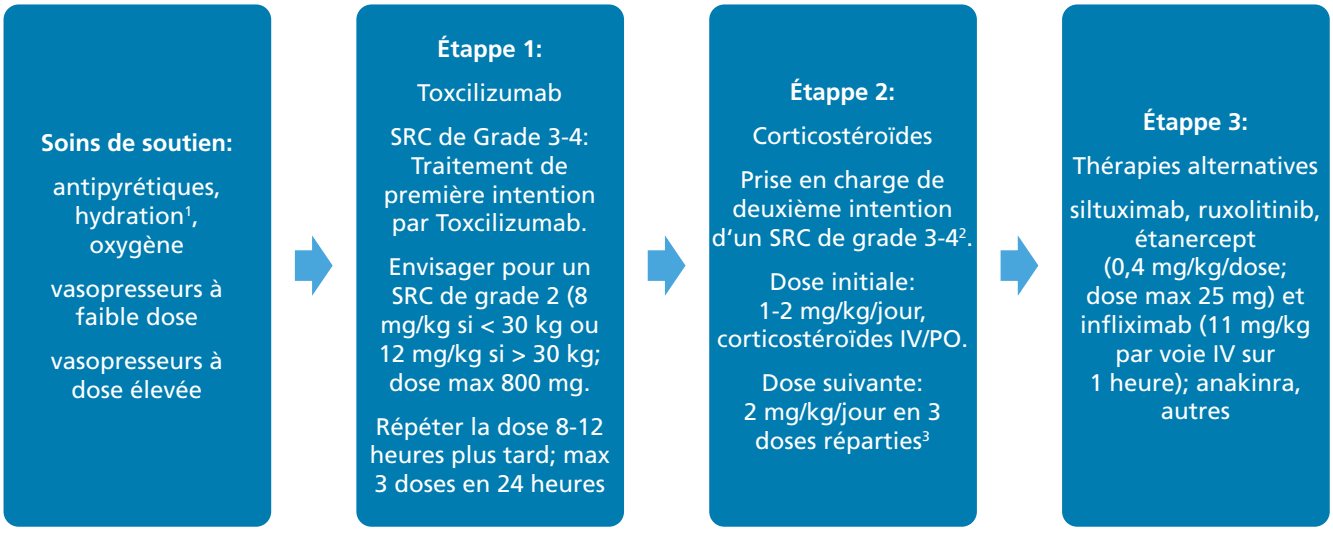


Figure 2. Suggestions de traitement par étapes pour la prise en charge du SRC. [1] Défini comme plusieurs bolus de liquide pour la prise en charge de la pression artérielle. L'état d'hydratation doit être surveillé de près pour éviter la sur-hydratation et les complications associées. [2] On entend par SRC de Grade 3-4 une instabilité hémodynamique malgré les fluides IV et le soutien des vasopresseurs, une aggravation de la détresse respiratoire et/ou un déclin clinique rapide. [3] La dexaméthasone peut être substituée à la méthylprednisolone par des doses de 5-10 mg par voie IV jusqu'à toutes les 6 heures. D'autres options pharmacologiques doivent être envisagées. SRC: syndrome de relargage de cytokines; IV: intraveineuse; PO: par voie orale. Adapté de: Laetsch 2021

Tableau 3. Cornell Assessment of Pediatric Delirium (révisé)

	Jamais 4	Rarement 3	Parfois 2	Souvent 1	Tout le temps 0	Score
1. L'enfant établit-il un contact visuel avec l'aidant?						
2. Les actions de l'enfant sont-elles intentionnelles?						
3. L'enfant est-il conscient de son environnement?						
4. L'enfant communique-t-il ses besoins et désirs?						
	Jamais 0	**Rarement 1**	**Parfois 2**	**Souvent 3**	**Tout le temps 4**	**Score**
5. L'enfant est-il agité?						
6. L'enfant est-il inconsolable?						
7. L'enfant est-il hypo-actif/très peu mobile lors de ses phases d'éveil?						
8. L'enfant a-t-il besoin de beaucoup de temps pour réagir aux interactions?						
					Total	

Score: ICANS de Grade 1 = 0 (aucune déficience); ICANS de Grade 2 = 1-8 et se réveille spontanément; ICANS de Grade 3 = 1-8 se réveille en réponse à une voix; ICANS de Grade 4 = ≥9
Sources: Traube 2014; Laetsch 2021

sont des complications graves potentiellement mortelles ayant été liées à la thérapie CAR T. Comme mentionné ci-dessus, les symptômes de la LHH peuvent chevaucher les symptômes associés au SRC. Un pic de ferritine sérique > 10000 ng/ml pendant la période de risque d'apparition du SRC avec le développement de deux des éléments suivants est utilisé pour diagnostiquer la LLH/le SAM (syndrome d'activation macrophagique): des toxicités pour les organes de Grade ≥ 3 impliquant le foie, les reins ou les poumons; ou une hémophagocytose dans la moelle osseuse ou d'autres organes (Mahadeo 2019).

La prise en charge comprend l'administration d'un traitement anti-IL-6 et/ou de corticostéroïdes. Dans les cas où ce traitement ne résout pas la condition, un traitement supplémentaire, y compris l'étude d'un traitement systémique et/ou intrathécale ou l'utilisation de l'antagoniste du récepteur IL-1 anakinra peut être administré (Mahadeo 2019).

Neurotoxicité

Les enfants atteints LAL peuvent présenter des troubles neurocognitifs résiduels résultant de traitements neurotoxiques antérieurs; ces troubles peuvent entraîner une diminution supplémentaire de leurs fonction après CAR T. En utilisant des outils spécialement conçus pour évaluer la neurotoxicité chez les enfants et les adolescents, les chercheurs ont identifié une gamme de symptômes de neurotoxicité, y compris la douleur, une humeur dépressive, des hallucinations visuelles et auditives, un manque de réactivité et une désorientation survenant à l'apparition du SRC pour ensuite disparaître sans neurotoxicité irréversible (Shalabi 2018).

La neurotoxicité associée aux cellules CAR T est appelée syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS en anglais). Les premiers symptômes comprennent des tremblements, des dysgraphies et de légères difficultés à s'exprimer; il a été démontré que l'aphasie expressive est liée à une toxicité neurologique grave [Voir le Module 4 pour des informations détaillées sur l'ICANS]. La reconnaissance précoce et les mesures d'intervention pour éviter l'ICANS sont essentielles pour éviter les complications potentiellement mortelles. Le Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD) est un outil de dépistage validé pour la reconnaissance du délire chez les enfants et les adolescents. Il est recommandé pour évaluer les symptômes de l'ICANS (**Tableau 3**). Cet outil d'évaluation est basé sur l'observation et l'interaction avec l'enfant et prend moins de 2minutes. Un score de > 8 sur le CAPD indique un délire. Une tendance constatée au sein des scores chez un patient individuel est importante: l'augmentation des scores peut être utilisée comme marqueur de la gravité de l'ICANS.

La prise en charge de première intention de la neurotoxicité associée à thérapie CAR T est un soin de soutien, qui comprend des anticonvulsivants prophylactiques tels que le lévétiracétam pendant 30 à 60 jours suivant

Tableau 4. Recommandations de prise en charge de l'ICSAN chez les patients pédiatriques

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
-Soins de soutien avec aspiration à titre préventif et hydratation par voie IV -Refuser la prise orale d'aliments, de médicaments, de liquides et évaluer la capacité de déglutition -Remplacer les médicaments par voie et/ou l'alimentation par voie IV si la déglutition est altérée -Éviter les médicaments qui entraînent une dépression du SNC -Faibles doses de lorazépam (0,05 mg/kg) par voie IV toutes les 8 heures ou d'halopéridol (0,05 mg/kg) par voie IV toutes les 6 heures avec une surveillance attentive -Consultation en neurologie -Examen du fonds de l'œil pour détecter un œdème papillaire -IRM du cerveau avec/sans produit de contraste et ponction lombaire à des fins diagnostiques -EEG -Envisager un traitement anti-IL-6 si l'ICANS est associé à un SRC	-Soins de soutien/évaluation neurologique -Administrer anti-IL-6 si associé à un SRC -Dexamethasone 0,5 mg/kg par voie IV toutes les 6 heures ou méthylprednisolone 1-2 mg/kg par jour si pas d'association à un SRC - Envisager un transfert à l'unité de soins intensifs pédiatriques	-Soins de soutien/évaluation neurologique -Transfert en soins intensifs pédiatriques -Administrer anti-IL-6 si associé à un SRC -Dexamethasone 0,5 mg/kg par voie IV toutes les 6 heures, augmenter à 20 mg IV toutes les 6 heures si nécessaire ou méthylprednisolone 1-2 mg/kg par jour réparti toutes les 6-12 heures 24 h sur 24 si les symptômes s'aggravent si non associés à un SRC -Continuer le traitement de corticostéroïde jusqu'à une amélioration au Grade 1, puis réduire ou arrêter -Envisager une neuro-imagerie répétée (tomodensitométrie ou IRM)	-Soins de soutien/évaluation neurologique -Surveillance en soins intensifs pédiatriques; envisager la ventilation mécanique -Évaluation neurochirurgicale -Envisager une tomodensitométrie répétée -Obtenez fréquemment des ionogrammes sanguins, ajustez les médicaments et effectuez une osmothérapie pour prévenir un rebond de l'œdème cérébral, une insuffisance rénale, une hypovolémie et/ou une hypotension et anomalies électrolytiques -Traitement anti IL-6 -Envisager les corticostéroïdes à dose élevée -Continuer les corticostéroïdes jusqu'à une amélioration au Grade 1, puis réduire -Traiter les patients souffrant d'un état de mal épileptique convulsif en conséquence

Le classement de la neurotoxicité doit inclure les antécédents du patient, l'examen physique et l'évaluation CAPD effectuée au moins deux fois par jour et lorsqu'un changement de l'état clinique est observé.
SNC: système nerveux central; SRC: syndrome de relargage de cytokines; CT: tomodensitométrie; EEG: électroencéphalogramme; h: heures; ICANS: syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices; IRM: imagerie par résonance magnétique; IV: intraveineuse
Adapté de: Mahadeo 2019

l'administration de cellules CAR T et l'imagerie radiographique et la ponction lombaire pour écarter d'autres causes de dysfonctionnement neurologique (Laetsch 2021; Hucks 2019) (**Tableau 4**). Les patients doivent être surveillés deux fois par semaine pendant le premier mois en ambulatoire ou quotidiennement à l'hôpital.

Séquelles psychosociales du traitement et Qualité de vie

Le diagnostic d'une maladie potentiellement mortelle peut être extrêmement pénible pour un enfant et sa famille, perturbant la vie familiale et les routines et impliquant de longs traitements, des hospitalisations et des incertitudes quant à l'avenir. Les effets secondaires d'un traitement à court terme comme les nausées et les vomissements, la mucite, la fatigue et les infections à la suite des traitements de chimiothérapie standard sont désagréables et parfois effrayants pour l'enfant. Les effets indésirables à long terme peuvent inclure des problèmes comportementaux et émotionnels ainsi qu'une altération de la fonction intellectuelle, des anomalies neuroendocrines, une cardiotoxicité, une altération de la capacité de reproduction et une tumeur maligne secondaire (Bhatia, 2003).

L'évaluation de la qualité de vie (QdV) est une mesure importante des résultats chez les enfants atteints de cancer non seulement à long terme, mais aussi pendant les cours de traitement (Savage 2009), et devient de plus en plus importante dans l'évaluation des nouvelles thérapies conte le cancer (Laetsch 2019). Dans une des composantes de l'essai ELIANA, les chercheurs ont évalué l'impact de tisa-cel sur la QdV rapportée chez 58patients âgés de 8 à 23 ans (Laetsch, 2019). Les résultats ont montré des améliorations rapides dans les aspects généraux de la QdV rapportée par le patient dès le jour 28 et persistant à 6, 9 et 12 mois. Ces améliorations sont survenues plus

Tableau 5. Complications possibles de la thérapie CAR T et leur prise en charge

Complication possible à long terme	Manifestation clinique	Prise en charge
Neutropénie prolongée	Risque accru d'infection, y compris encéphalite mortelle et mycose systémique	Surveillance fréquente des infections; antibiotiques prophylactiques et antifongiques; éventuellement prophylaxie virale; éventuellement G-CSF (au bout de 21-28 jours)
Aplasie des lymphocytes B/ hypogammaglobulinémie	Risque accru d'infection	Surveiller les signes et symptômes évocateurs de déficits neuropsychologiques, de déficits visuels et moteurs; surveiller les taux d'immunoglobulines; administrer des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou des immunoglobulines sous-cutanées;
Risque de tumeurs malignes secondaires		Surveiller régulièrement les signes/symptômes

particulièrement au niveau des fonctions physiques, bien que seulement 50% des patients aient atteint le score moyen normatif du fonctionnement physique à 12 mois. Un certain retard dans l'amélioration de la QdV a été observé chez les patients présentant un SRC sévère ou une neurotoxicité, mais une amélioration significative a été observée chez ces patients au cours des mois 3 à 6. Ce délai d'amélioration de la QdV était plus court que celui observé avec le traitement traditionnel pour les LAL récidivantes/ réfractaires, pouvant inclure des mois de chimiothérapie suivis d'une HCT et un risque de GvHD et d'autres toxicités potentiellement mortelles.

Complications et suivi à plus long terme

Surveillance des complications à plus long terme

Bien qu'il soit encore trop tôt pour identifier clairement les complications à plus long terme de la thérapie CAR T, un plan systématique de dépistage, de suivi et de prévention des complications secondaires tout au long de la vie est recommandé. Les considérations générales relatives au suivi des patients sont les suivantes:

- Type de cancer antérieur
- Type de traitement du cancer antérieur
- Prédisposition génétique
- Habitudes de vie
- Affections comorbides
- Sexe
- Dépistage des progrès en matière d'éducation et de formation professionnelle

Des études de suivi à long terme sont en cours pour évaluer les effets indésirables tardifs potentiels, notamment les tumeurs malignes secondaires, la grossesse, les complications liées à une aplasie prolongée des lymphocytes B et les séquelles chroniques de neurotoxicité (**Tableau 5**).

La prise en charge des effets «on-target off-tumor» doit être bien coordonnée entre le traitement et les centres de référence si le patient revient chez les fournisseurs locaux après le traitement. Les patients doivent être surveillés, généralement une fois par mois pendant les 6 à 12 premiers mois, pour détecter une maladie résiduelle minimale (MRD) et la persistance des cellules CAR T perfusées. Comme il n'existe actuellement aucune méthode approuvée pour surveiller directement la persistance des cellules CAR T, l'aplasie des lymphocytes B, un effet «on-target» des cellules CAR T, est utilisée comme substitut (Laetsch 2021). Une perte d'aplasie des lymphocytes B avant le 6ème mois suivant la perfusion cellules CAR T est probablement un signe d'augmentation du risque de récidive. L'hypogammaglobulinémie/aplasie des lymphocytes est fréquente et peut persister à plus long terme.

Plusieurs facteurs peuvent influer sur le risque et la gravité des complications infectieuses. Divers agents pathogènes ont été associés à des neutropénies aiguës et prolongées, y compris des infections bactériennes, fongiques et/ ou virales. Un risque accru d'infections virales des voies respiratoires est associé à une hypogammaglobulinémie persistante.

En plus du dépistage des effets médicaux tardifs basé sur le risque, les comportements actuels en matière de santé doivent être pris en compte et les patients encouragés à adopter des comportements bénéfiques pour la santé. Les efforts éducatifs axés sur les comportements sains comprennent:

- Éviter de fumer, de consommer trop d'alcool et de consommer des drogues illicites
- La promotion de pratiques alimentaires saines et d'un mode de vie actif

Les complications liées à la thérapie CAR T doivent être signalées aux registres appropriés, comme celui établi par le «Center for International Blood and Marrow Transplant Research» (CIBMTR), afin de s'assurer que ces toxicités sont documentées pour établir des repères de qualité, faciliter la recherche rétrospective, reconnaître les toxicités retardées potentielles et enfin améliorer les soins de santé pour l'avenir (Mahadeo 2019).

Effets tardifs du traitement contre le cancer pédiatrique

Alors que de nombreux survivants d'un cancer infantile se portent bien et ont peu ou pas de problèmes médicaux liés à leur traitement contre le cancer, certains survivants auront des effets secondaires de leur traitement plus tard dans leur vie (**Case 1**). En réalité, entre 60 et plus de 90% des adultes soumis à un traitement contre le cancer pendant l'enfance développent un ou plusieurs problèmes de santé chroniques et de 20 à 80% présentent des complications graves ou mortelles à l'âge adulte (NClb). La prévalence des effets tardifs augmente au fur et à mesure que le temps depuis le diagnostic du cancer s'écoule. À l'âge de 50ans, par exemple, l'incidence cumulative d'un état de santé grave, invalidant, mettant la vie en danger ou mortel auto-déclaré était de 53,6% chez les survivants du cancer chez les enfants, contre 19,8% chez un groupe témoin apparenté (Armstrong, 2014).

Case 1. Effets tardifs courants du traitement contre le cancer pédiatrique

- Cardiopulmonaires (anomalies cardiaques, fonction pulmonaire réduite)
- Musculo-squelettiques (scoliose, asymétrie des os ou des tissus mous)
- Morbidité osseuse (fractures, difformité vertébrale)
- Dentaires (racines courtes, dents manquantes)
- Yeux (cataractes)
- Néphrologies (maladie rénale, hypertension)
- Endocrine(insuffisance de croissance, hypofonction thyroïdienne, infertilité)
- Neurocognitifs (troubles de l'apprentissage, perte de mémoire)
- Psychologiques (dépression, stress post-traumatique)

Bien que les progrès thérapeutiques aient amélioré la survie globale, la charge de morbidité tardive reste élevée chez tous les patients pédiatriques (Mulrooney, 2019). Les problèmes les plus urgents chez les survivants d'un cancer pédiatrique sont les cancers secondaires liés au traitement et les affections médicales co-existantes (**Tableau 6**) (Robison 2014). Une baisse significative dans l'état fonctionnel, une augmentation des limitations d'activité, un état de santé mentale plus faible et une mauvaise santé générale sont plus élevés chez les adultes ayant survécu à des cancers pédiatriques que chez les témoins apparentés appariés (Oeffinger, 2006).

Comme mesuré à 25 ans après avoir terminé le traitement contre le cancer, tous les survivants de LAL pédiatrique ont signalé plus de troubles de santé générale et mentale, de déficience fonctionnelle et de limitations d'activité que leurs frères et sœurs. Les survivants ayant reçu une radiothérapie dans le cadre de leur traitement ou qui ayant souffert d'une récidive de la leucémie étaient les plus exposés à des effets indésirables (Mody, 2008).

Les problèmes courants des survivants adolescents et jeunes adultes sont l'infertilité, d'autres problèmes de santé reproductive et des problèmes psychosociaux.

La thérapie stratifiée en fonction des risques a réduit la morbidité et la mortalité tardives chez les survivants de LAL. Les risques de mortalité tardive et de cancer secondaire liés à la santé chez les survivants à 5 ans d'un traitement administré dans les années 90 sont comparables à ceux de la population générale (Dixon, 2020). Les survivants de LAL traités dans les années 90 présentaient également moins de problèmes de santé chroniques graves et une prévalence plus faible des troubles de la mémoire et de l'efficacité des tâches que ceux traités dans les années 70 et 80.

En se basant sur des entretiens, les auteurs ont trouvé que les thèmes dominants des survivants étaient l'adaptation réussie à la vie avec des effets tardifs, un changement dans la perception de leur propre santé, une sensibilisation accrue du corps, des impacts durables sur les relations avec

Tableau 6. Résultats du suivi à long terme des patients atteints d'un cancer pédiatrique

Étude	N	Conclusions
Âge médian au moment du diagnostic: 5 ans Temps médian depuis le diagnostic: 30 ans (Mulrooney 2019)	980	Significativement plus de déficit en hormone de croissance, d'hypogonadisme et de neuropathie; 5,4 problèmes de santé de Grade 1-4; 3,2 problèmes de santé de Grade 2-4 (troubles musculo-squelettiques et endocriniens)
Âge médian au moment du diagnostic: 21 ans Temps médian entre le diagnostic et le dernier suivi: 8,2 ans (Muffly 2020)	1069	Incidence élevée de maladies endocriniennes (28,7%) et cardiaques (17%); nécrose avasculaire (9,6%), maladie du foie (6,5%), maladie respiratoire (6,2%), convulsions et/ou accidents vasculaires cérébraux (4,3%), maladie rénale (3,1%), néoplasme secondaire (1,4%) à 10 ans

les pairs, des contrastes entre les perceptions propres et les perceptions entourant l'identité de survie et le besoin non satisfait de gérer tous ces problèmes de manière émotionnelle (Andres-Jensen, 2020).

Aspects financiers de la thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

Whittington et ses collègues (2018) ont réalisé une estimation de la survie à long terme et de la valeur du tisa-cel chez les patients pédiatriques atteints de LAL-B. Les auteurs ont comparé le tisa-cel à la clofarabine en termes d'années de vie gagnées, d'années de vie gagnées ajustées en fonction de la qualité de vie et de coûts supplémentaires par année de vie, en tenant compte des coûts supplémentaires tels que le marquage hospitalier, la préparation, l'administration et la prise en charge des événements indésirables pour les deux agents. Leur analyse suggère que tisa-cel apporte des avantages cliniques en termes de survie ajustée à la qualité et de survie globale par rapport à la clofarabine et que tisa-cel semble avoir un prix conforme aux avantages observés sur l'horizon de vie d'un patient. Une analyse similaire de la rentabilité a conclu que tisa-cel représente une valeur raisonnable si elle peut maintenir une fraction substantielle de patients en rémission sans greffe. Si tous les patients nécessitent une greffe pour rester en rémission, il ne sera pas rentable à des seuils acceptables (Lin 2018).

Perspectives d'avenir

À l'heure actuelle, on ne sait pas si les cellules CAR T constituent un traitement définitif pour la LAL récidivante/réfractaire chez les enfants et les jeunes adultes. La récidive de la maladie est liée aux cellules LAL qui n'expriment plus CD19, connues sous le nom de perte de l'antigène ou d'évasion de l'antigène, ou à la non-persistance des cellules CAR T et des rechutes de CD19. Chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL avancée, l'évaluation des cellules CAR T qui ciblent la protéine CD22, qui est souvent surexprimée par les cellules LAL, est entreprise. Dans un essai sur les cellules CAR T ciblant CD22, la plupart des patients traités ont connu la rémission complète, y compris des patients dont le cancer avait progressé après avoir initialement eu une réponse complète à un traitement ciblant CD19 (Shah 2020; Fry 2018).

Les chercheurs travaillent également à la mise au point de nouvelles thérapies qui reprogramment les cellules du système immunitaire d'un patient pour tuer d'autres types de cancer que les cancers du sang. Jusqu'à présent, les tumeurs solides ont généralement résisté aux cellules CAR-T. Pour les patients atteints de sarcome synovial non résécable, métastatique ou récurrent — une forme rare de cancer des tissus mous — les essais cliniques portent sur un type différent de cellules T modifiées, appelées cellules T modifiées par le récepteur de cellules T (TCR). Les cellules CAR-T sont en cours de développement pour un autre cancer pédiatrique, le neuroblastome. En outre, on examine actuellement la possibilité que les tumeurs solides réagissent aux thérapies CAR-T lorsqu'elles sont combinées avec un autre agent destiné à améliorer la fonction des lymphocytes T.

D'autres options immunothérapeutiques pour les patients qui ne répondent pas ou qui rechutent après une thérapie CAR T incluent la réinjection de thérapies CAR T alternatives ou un traitement ultérieur avec des immunothérapies disponibles dans le commerce. Alors que ces traitements alternatifs sont en cours de développement, une option est de considérer une HCT de type allogénique pour les patients en rémission après la perfusion de cellules CAR T. Cette décision doit se baser sur le patient qui répond aux critères d'admissibilité standard, sur une évaluation des risques et des avantages et sur les résultats à long terme associés au produit CAR T cell spécifique utilisé.

Une HCT de type allogénique consolidant peut offrir une rémission durable à cette population de patients dans laquelle les cellules CAR T sont utilisées comme transition vers l'alloHCT (Curran 2019). Cette option est influencée par les antécédents de allo-HCT, les options de donneurs disponibles, le rétablissement des toxicités liées aux cellules CAR T et la persistance de l'activité de ces cellules.

Références

MD Anderson Cancer Center. IEC Therapy Toxicity Assessment and Management (also known as CARTOX) – Pediatric 2021. Disponible sur: clin-management-cytokine-release-pedi-web-algorithm.pdf (mdanderson.org). Consulté en mai 2021

Andres-Jensen L, Larsen HB, Johansen C, et al. Everyday life challenges among adolescent and young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: an in-depth qualitative study. Psycho-Oncology 2020; 29:1630-37

Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al.: Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol 2014; 32: 1218-27

Bhatia S, Late effects among survivors of leukaemia during childhood and adolescence. Blood Cells Molecules and Diseases 2003; 31:84-92

Buchanan GR, Rivera GK, Pollock BH, et al. Alternating drug pairs with or without periodic reinduction in children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow remission: a Pediatric Oncology Group Study. Cancer 2000; 88:1166-74

Ceppi F, Rivers J, Annesley C, et al. Lymphocyte apheresis for chimeric antigen receptor T-cell manufacturing in children and young adults with leukemia and neuroblastoma. Transfusion 2018; 58:1414–1420

Chessells JM, Veys P, Kempski H, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2003; 123:396-405

Curran KJ, Margossian SP, Kernan NA, et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. Blood2019 Dec 26; 134(26): 2361–2368

Das RK, Vernau L, Grupp SA, Barrett DM. Naïve T-cell deficits at diagnosis and after chemotherapy impair cell therapy potential in pediatric cancers. Cancer Discov 2019; 9:492–9

Dixon SB, Chen Y, Yasui Y, et al. Reduced morbidity and mortality in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2020; 38:3418-29

Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naïve or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. Nat Med 2018; 24:20-28

Grupp S, Hu Z-H, Zhang Y, et al. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory children and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): real world experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry. Blood 2019; 134(Suppl 1):2619

Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2015

Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL. Blood Cancer Journal 2019; 9:10. https://doi.org/10.1038/s41408-018-0164-6

Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2020; 105:2524-2539

Laetsch TW, Yanik GA, Boyer MW, Rheingold SR. An owner's manual for CD19 „CAR"-T cell therapy in managing pediatric and young adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood Rev 2021;

Laetsch TW, Myewrs GD, Baruchel A, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019; 20:1710-18

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25:625-638

Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, et al. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2018; 36:

Mahadeo K M, Khazal S J, Abdel- Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. Nature Reviews Clinical Oncology 2019; 16:45-63

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; 378:439-48

Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014; 371:1507-1517

Meyer JA, Wang J, Hogan LE, et al. Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2013; 45:290-294

Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood 2008; 111:5515-23

Muffly L, Maguire FB, Li Q, et al. Late effects in survivors of adolescent andyoung adult acute lymphoblastic leukemia. JNCI Cancer Spectrum 2020; 4:pkaa025

Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. Lancet Haematol 2019; 6:e306-e316

National Cancer Institute (NCIa). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version 06/04/2021. Disponible sur: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq#_1205. Consulté en août 2021

National Cancer Institute (NCIb). Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®)–Health Professional Version 08/05/2021. Disponible sur: https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/late-effects-hp-pdq. Consulté en juin 2021

Nishikawa T, Inagaki J, Nagatoshi Y, et al. The seond therapeutic trial for children with hematological malignancies who relapsed after their first allogeneic SCT: long-term outcomes. Pediatr Transplant 2012; 16:722-728

Novartis Pharmaceuticals Corporation. Package insert KymriahTM (tisagenlecleucel). Novartis Pharmaceuticals Corporation. Disponible sur: https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941 2018. Consulté en mai 2018

Oeffinger KC,Mertens AC,Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med2006; 355:1572-1582.

Robison LL,Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. Nat Rev Cancer2014; 14:61-70

Savage E, Riordan AO, Hughes M. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia – A systematic review. Eur J Oncol Nurs 2009; 13:46-48

Shah N, Highfill, SL, Shalabi H, et al. CD4/CD8 T-cell selection affects chimeric antigen receptor (CAR) T-cell potency and toxicity: Updated results from a phase I anti-CD22 CAR T-cell trial. J Clin Oncol 2020; 38:1938-1950

Shalabi H, Wolters PL, Martin S, et al. Systematic evaluation of neurotoxicity in children and young adults undergoing CD22 chimeric antigen receptor-T cell therapy. J Immunother 2018; 41:350-358

Traube C, Silver G, Kearney J, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. Crit Care Med 2014; 42:656-663

Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term survival and value of chimeric antigen receptor T-cell therapy for pediatric patients with relapsed or refractory leukemia. JAMA Pediatr 2018; 172:1161-1168

Notes

Glossaire

Terme	Définition
Antigène leucocytaire humain (de l'anglais «Human Leukocyte Antigen» ou HL»:	Se produit lorsque les lymphocyes CAR T attaquent des cellules non tumorales exprimant l'antigène cible. Par exemple, les thérapies CAR T qui ciblent CD19, qui se trouve à la surface des lymphocytes B normaux et cancéreux
Antigénicité	molécule hautement polymorphe nécessaire pour la présentation de l'antigène encodée dans le complexe d'histocompatibilité majeur humain
Autologue	La capacité d'une molécule ou d'un antigène à induire une réponse immunitaire, c'est-à-dire à être reconnu par un anticorps ou un récepteur de lymphocytes T spécifique et à interagir avec eux.
Cellules immunitaires effectrices	Cellule qui s'est différenciée en une forme capable de moduler ou d'effectuer une réponse immunitaire spécifique
Cellules présentatrices d'antigènes ou CPA (en anglais, «Antigen-Presenting Cell» ou APC)	Groupe diversifié de cellules qui induisent une réponse immunitaire cellulaire en traitant et en présentant des molécules antigéniques qui sont spécifiquement reconnues par les lymphocytes T
Chimiokines	Quelconque d'un groupe de cytokines produites par diverses cellules (comme aux sites d'inflammation) qui stimulent la chimiotaxie dans les globules blancs (comme les neutrophiles et les lymphocytes T)
Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	protéines qui contrôlent les réponses immunitaires, codées par un locus génétique englobant une famille de gènes hautement polymorphes.
Facteur de nécrose tumorale (FNT)	Une protéine produite principalement par les monocytes et les macrophages en réponse particulièrement aux endotoxines et qui agit comme médiateur de l'inflammation, induit la destruction de certaines cellules tumorales et l'activation des globules blancs
Facteurs stimulant les colonies (de l'anglais «Colony Stimulating Factors» ou CSF)	Quelconque de plusieurs glycoprotéines qui favorisent la différenciation des cellules souches en particulier dans les granulocytes sanguins et les macrophages et qui stimulent leur prolifération en colonies dans la culture
Génotoxique	Endommageant le matériel génétique
Interférons	Une gamme considérable de substances protéiques antivirales produites par des cellules ayant été envahies par des virus
Interleukines	Une gamme de cytokines sécrétées par des globules blancs du système immunitaire. Les cellules effectrices ont des récepteurs de surface pour les diverses interleukines
Macrophages	Quelconque des grandes cellules mononucléées et hautement phagocytiques dérivées des monocytes, présentes dans les parois des vaisseaux sanguins et dans le tissu conjonctif; proviennent de la moelle osseuse
Néo-antigènes (ou antigènes tumoraux)	Protéines antigéniques formées par des voies métaboliques (par exemple, métabolisme des médicaments)
«On target off tumor»	Se produit lorsque les lymphocyes CAR T attaquent des cellules non tumorales exprimant l'antigène cible. Par exemple, les thérapies CAR T qui ciblent CD19, qui se trouve à la surface des lymphocytes B normaux et cancéreux
Proto-oncogènes	Tout gène capable de devenir un gène cancérigène (oncogène)
Réponse clinique/rémission complète	Un indicateur important de la réponse au traitement; souvent utilisé dans les essais cliniques pour identifier et quantifier l'activité anti-tumorale des nouveaux agents; valeur limitée dans la prédiction de la survie
Réponse complète (RC)	La disparition de tous les signes de cancer en réponse au traitement. Cela ne signifie pas toujours que le cancer a été guéri. Également appelée rémission complète

Terme	Définition
Survie globale (SG)	Durée, à partir de la date du diagnostic ou du début du traitement, pendant laquelle les patients diagnostiqués restent vivants; utilisée dans les essais cliniques pour mesurer l'efficacité d'un traitement
Survie sans progression	Le délai entre la répartition aléatoire dans un essai clinique et la progression de la maladie ou le décès, toutes causes confondues
Survie sans récidive	Un concept utilisé pour décrire la période suivant un traitement réussi au cours de laquelle il n'y a aucun signe ni symptôme de la maladie
Taux de réponse global (TRG)	A protein produced chiefly by monocytes and macrophages in response especially to endotoxins and that mediates inflammation and induces the destruction of some tumor cells and the activation of white blood cells
Transduction virale:	le transfert de matériel génétique à une cellule par l'intermédiaire d'un vecteur viral.

Ressources

Ressources pédagogiques pour le(s) patient(s)/aidant(s)	
Réseau national de lutte contre le cancer (NCCN)	CAR T-cell Quick Guide for Patients. Disponible sur: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/nccnquickguide-immunotherapy-se-car-tcell-patient.pdf CAR T-cell Guidelines for Patients. Disponible sur: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/immunotherapy-se-car-tcell-patient.pdf
Effets secondaires de l'immunothérapie: Thérapie par lymphocytes à récepteur antigénique chimérique, ou Thérapie CAR T	Directives de suivi à long terme pour les survivants de cancers de l'enfant, de l'adolescent et des jeunes adultes, Version 5.0 (octobre 2018). Disponible sur: Children's Oncology Group (survivorshipguidelines.org)
Pédiatrie	Immunothérapie contre le cancer: Est-ce adapté à vos besoins? https://www.cancersupportcommunity.org/car-t-cell-therapy?msclkid=6272f0722c3b1fc6f653924a436cf8b8
Communauté de soutien pour le cancer	Thérapie par lymphocytes à récepteur antigénique chimérique, ou Thérapie CAR T: Un guide pour les patients adultes et les aidants https://www.mskcc.org/pdf/cancer-care/patient-education/car-cell-therapy-guide-adult-patients-caregivers
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	
Éducation des infirmières	Introduction à l'immunothérapie: Ce que les infirmières doivent savoir sur les thérapies émergentes (myamericannurse.com)
Enseignement orienté vers les soins infirmiers	Thérapie par lymphocytes à récepteur antigénique chimérique, ou Thérapie CAR T: Une présentation pour les infirmières en oncologie. https://www.medscape.org/sites/townhall/public/2018-nurse-cart#:~:text=Overview%20Chimeric%20antigen%20receptor%20%28CAR%29%20T-cell%20therapy%20is,therapy%20involves%20and%20its%20potential%20benefits%20and%20risks.
La thérapie CAR T en Europe	Le processus de thérapie CAR T en Europe: Document d'orientation sur l'évaluation de l'aide précoce https://journals.lww.com/hemasphere/Documents/EHA%20Guidance%20Document%20CAR-T%20Cell%20Therapy.pdf
National Cancer Institute	Cellules CAR T: Manipulation génétique des cellules immunitaires des patients pour traiter leurs cancers https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells
Réseau national de lutte contre le cancer	Thérapie CAR T-cell: avancées récentes et perspectives d'avenir https://education.nccn.org/car-t
Organisations professionnelles	European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Cette brochure a reçu le soutien Celgene Bristol Myers Squibb,
Gilead Kite, Novartis Pharma Suisse, Janssen Oncology.

Celgene | Bristol Myers Squibb Company

GILEAD

NOVARTIS

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Kite
A GILEAD Company

Date de préparation: 04/2022.

Copyright® 2022, The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group
All rights reserved