



HAL
open science

CAR-T cells et Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques comme options thérapeutiques chez les patients réfractaires ou en rechute pour un lymphome B à grandes cellules : une étude rétrospective monocentrique

Pauline Roché

► **To cite this version:**

Pauline Roché. CAR-T cells et Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques comme options thérapeutiques chez les patients réfractaires ou en rechute pour un lymphome B à grandes cellules : une étude rétrospective monocentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03832005

HAL Id: dumas-03832005

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03832005v1>

Submitted on 27 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**CAR-T cells et Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
comme options thérapeutiques chez les patients réfractaires ou en rechute
pour un lymphome B à grandes cellules : une étude rétrospective monocentrique**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 26 Octobre 2022

Par Madame Pauline ROCHÉ

Née le 15 février 1991 à Etampes (91)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' HÉMATOLOGIE Option MALADIES DU SANG

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DEVILLIER Raynier

Président

Monsieur le Docteur BRISOU Gabriel

Directeur

Madame le Docteur FURST Sabine

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) VENTON Geoffroy

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**CAR-T cells et Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
comme options thérapeutiques chez les patients réfractaires ou en rechute
pour un lymphome B à grandes cellules : une étude rétrospective monocentrique**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 26 Octobre 2022

Par Madame Pauline ROCHÉ

Née le 15 février 1991 à Etampes (91)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' HÉMATOLOGIE Option MALADIES DU SANG

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DEVILLIER Raynier

Président

Monsieur le Docteur BRISOU Gabriel

Directeur

Madame le Docteur FURST Sabine

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) VENTON Geoffroy

Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Asseseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Danièle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUBE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

2020

2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990		DOCTEURS HONORIS CAUSA
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
2005		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre Surnombre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BELIARD-LASSERRE Sophie
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTRAND Baptiste
BERTUCCI François
BEYER-BERJOT Laura
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BOISSIER Romain
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CERMOLACCE Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric

COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
CRAVELLO Ludovic
CUISSSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAUMAS Aurélie
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle Surnombre
DEVILLIER Raynier
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAURE Alice
FELICIAN Olivier
FENOLLAR Florence
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane disponibilité
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GONZALEZ Jean- Michel
GRAILLON Thomas
GRANEL/REY Brigitte
GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent

HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HOUVENAEGHEL Gilles
HRAIECH Sami
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas disponibilité
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre disponibilité
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphan

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
 ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 JARROT Pierre-André (MCU PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 DEVILLIER Raynier (PU PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 LOOSVELD Marie (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
 TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903*BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RHUMATOLOGIE 5001**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804*AMBROSI Pierre (PU-PH) Surnombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 HRAIECH Sami (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 BOISSIER Romain (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe
 PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

MAÏEUTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)
 CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)
 ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)
 BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

Remerciements

Aux membres du Jury,

Au Professeur Raynier Devillier, merci d'avoir accepté d'inaugurer ton titre de président du jury à l'occasion de ma thèse. Merci pour tes conseils et ta rigueur scientifique qui m'ont aidée au long de mon année de Master 2, puis à l'élaboration de ce travail.

Au Docteur Gabriel Brisou, merci d'avoir accepté de t'embarquer avec moi dans ce travail de thèse et de l'avoir encadré avec détermination et vivacité. Merci pour ta disponibilité, ton énergie et tes bons conseils. J'espère que l'on aura bientôt l'occasion de se retrouver à La Nouvelle-Orléans pour y présenter ce travail.

Au Docteur Sabine Fürst, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci d'avoir participé à la mise en place et l'élaboration ce travail.

Au Docteur Geoffroy Venton, nous qui avons commencé par être co-internes. À l'époque tu m'as guidée dans ces univers inconnus qu'étaient l'internat de médecine et la vie marseillaise, tout en (par)faisant ma culture cinématographique. Quand tu es devenu chef à la Conception, j'ai fait partie de tes premiers internes d'où je garde les bons souvenirs de nos journées studieuses entrecoupées de franches rigolades. Aujourd'hui, c'est un grand plaisir pour moi de te compter parmi les membres de ce jury de thèse. Merci pour ta confiance, ta droiture et ta spontanéité. J'ai hâte que l'on travaille ensemble.

À mes collègues,

À l'équipe de l'IPC,

Au Professeur Vey et au Professeur Blaise, merci pour votre accueil et votre encadrement bienveillant de notre internat d'hématologie.

Aux infirmières principales avec qui j'ai eu la chance de travailler, **Caro, Julie, Marion**. Merci pour votre efficacité, votre bonne humeur et votre présence rassurante. Merci d'être notre deuxième tête dans nos journées à 100km/h.

Aux médecins hématologues de Marseille,

Merci à tous pour votre bienveillance et votre sens du travail bien fait et du partage, qui créent un milieu propice à l'apprentissage de la médecine. J'ai tellement apprécié travailler auprès de vous.

À Robin, merci de m'avoir initiée au monde de l'hématologie lymphoïde.

À Valério, merci de n'avoir rien lâché, même par grande journée de tempête dans le service.

À Evelyne, je suis fière d'avoir fait mes premiers pas d'interne à tes côtés et d'avoir appris à l'école d'INCAN. J'admire la rigueur et l'investissement dont tu fais part dans ton travail, et de ce lien de confiance si fort qui en naît avec les patients.

À l'équipe de la Conception,

Au Professeur Costello, merci de m'accepter dans votre équipe. Merci pour votre confiance.

À Laure, merci d'avoir été mon mentor pour ma première écriture d'article.

À Julien, que je remercie d'avance pour ses conseils et son accompagnement dans mon début d'assistanat.

À toute l'équipe médicale et paramédicale, j'ai hâte de vous revoir et de revenir travailler avec vous.

À mes co-internes d'hématologie, et le plaisir d'avoir fait partie de cette superbe équipe marseillaise.

À Antoine mon binôme de promo et futur collègue,

Aux plus jeunes qui ont repris le flambeau, **Amel, Guillaume, Guillemette, Louison, Erwann, Siddiq, Pauline** et **Baptiste**.

Et à ceux que j'ai d'abord connu comme internes et qui sont depuis devenus chefs :

Benjamin, Aude, Ferdi, Thomas, Anne, Anne-Charlotte, Marie et **Claire**.

À notre Charlotte qui nous manque.

Et à tous mes co-internes d'oncologie, médecine interne, maladies infectieuses, réanimateurs, biologistes et de médecine générale, qui à l'occasion d'un semestre passé ensemble sont forcément devenus comme une deuxième famille.

À Jimmy et Nicolas, qui avons vécu tous les trois la préparation de nos thèses au cours de ce semestre ; et vous qui avez « subi » toutes les étapes de la mienne... Mille mercis pour votre soutien et vos encouragements. J'espère que dans l'avenir nous aurons le plaisir d'échanger ensemble pour des patients communs.

Aux cytologistes de la Conception et de l'IPC, merci de m'avoir initiée à l'immense partie « microscopique » de l'hématologie. C'est promis, je n'oublierai jamais que lire un myélogramme n'est pas une tâche aussi simple et rapide que d'en étaler les lames.

À l'équipe de recherche du CRCM, merci de m'avoir accueillie au sein de votre laboratoire pendant mon année de Master 2. C'était un plaisir de découvrir le monde de la recherche à vos côtés.

À Mathilde & Jacques, merci pour votre bonne humeur et votre enthousiasme qui ont boosté cette année de recherche. Vous avez été des co-équipiers de M2 hors-pair.

À l'équipe hématologique lyonnaise, merci pour votre accueil et tout ce que vous m'avez enseigné avec tant de modestie. Cependant j'en suis navrée : cette thèse comporte beaucoup trop de fois le mot « allogreffe » pour que vous puissiez y survivre...

À toutes les équipes soignantes, merci pour votre bienveillance, votre investissement au quotidien et tout ce que vous m'avez transmis depuis mes premiers pas à l'hôpital.

À mes amis,

À Pauline, Thomas, Sophie & Marylou, mes amis du collège/lycée et meilleurs coéquipiers d'acrosport de tous les temps. Quel plaisir de vous voir évoluer et vous épanouir dans vos vies respectives après toutes ces années de jeunesse passées ensemble.

À la team des « meilleurs », pour votre bonne humeur et votre entre-aide pendant ces années d'externat. Je vous souhaite beaucoup de bonheur dans vos vies professionnelles et personnelles.

À la belle équipe des « truies » et à ses moments truiesques, merci pour votre précieuse amitié, votre enthousiasme et votre folie. Je garde un souvenir ému de nos belles années d'externat parsemées de nos soirées raclettes (à ne rater sous aucun prétexte), de nos écritures de lettres pas très anonymes, de nos karaokés endiablés en allemand et de tous ces moments de franche rigolade.

Aux « Zouz' », à nos restos, gouters, randos, colos, camping sauvage...

À Charlotte, qui a partagé avec moi une grande partie de l'internat avec ses joies et ses (petites) galères. C'est toujours un plaisir de passer du temps ensemble, avec David (notre expert immobilier) et votre craquante petite Anaë.

À Lorène, j'admire ta détermination et ton courage en toutes circonstances : tu es définitivement une machine !

À Marie, qui a le talent de combiner à la perfection détente et efficacité.

À Cassandre, la propriétaire secrète de l'île Degaby (mais chut !). Promis les filles, un jour vous me verrez sur un paddle !

À Cécile, toujours partante pour découvrir les nouvelles pépites culinaires de Marseille et partager ensemble nos expériences botaniques.

Avec Axel, merci d'avoir partagé et adhéré à notre engouement pour les Sardinades. Nous avons déjà hâte de vous y amener l'été prochain avec notre propre sardine.

À Fatima, merci pour ta gentillesse et pour avoir veillé sur moi comme une mère pendant mes premiers mois d'internat. Ton délicieux couscous et ton thé à la menthe ont réchauffé mon cœur pendant mon premier hiver marseillais.

À Gilou, notre grand-mère d'adoption, qui nous fait revivre à travers ses histoires le Marseille d'un autre temps depuis le plus beau balcon de la ville. J'admire ta force, ta détermination et tes yeux qui pétillent quand tu partages le souvenir de ton mari.

À Patou et Fred, mes parents adoptifs,

Merci pour tous ces beaux étés passés à Royan et la belle collection de souvenirs qui en découle. Merci de répondre toujours présents à l'appel, même quand il faut traverser la France.

Merci Patrick d'avoir été à l'origine de ma première rencontre avec l'hématologie, c'est elle qui a commencé à attiser ma curiosité et mon intérêt pour cette discipline. Merci ensuite, de m'avoir indirectement menée à poursuivre cette voie à Marseille. Merci Frédérique pour ta bonne humeur, toutes tes délicates attentions et tes punchlines qui restent dans les annales.

À toi Juliette, et dire que nous nous sommes rencontrées à partir d'un heureux hasard d'alphabet ! Je sais la chance que j'ai eue de te rencontrer. Merci pour ton amitié et ton soutien sans faille, merci pour ta présence dans tous les moments qui ont compté pour moi.

À mon Max, mon frère de cœur, dont la légende raconte que tout a commencé au sommet d'une haie lors de la chasse aux œufs de Pâques en 1991... Une chose est certaine en tout cas : nous ne nous sommes plus jamais quittés ensuite. Comme je suis fière du grand cuisinier que tu es devenu, et de l'homme que tu es auprès de ta rayonnante Charline et de votre adorable petit Malo, dont je suis si heureuse d'être la marraine. Je vous souhaite tout le meilleur du monde.

À ma famille,

À mes tantes, oncles, cousins et cousines, et notre traditionnel week-end ramassage de patates qui me tient tant à cœur.

À ma belle-famille,

À mes beaux-parents **Brigitte & Didier**,

À ma belle-sœur **Marie & Jérémie** et mes adorables nièces **Noémie** et **Violette**,
Merci de m'avoir accueillie à bras ouverts au sein de votre famille, je m'y sens tellement bien. Merci pour votre soutien et votre présence dans tous nos projets.

À mes sœurs,

À la « Decourty family », **Mélanie & David**, mon renard **Eliott** et ma petite **Lila**,
Mélanie, merci d'avoir veillé sur moi pendant cette longue P1 et de m'avoir extirpé (parfois de force) de mes révisions pour me rappeler à quoi ressemblait la vraie vie.
Merci d'être ma relectrice en chef et ma conseillère en toutes choses de la vie.
David, merci pour ta ténacité à lire jusqu'au bout mes travaux scientifiques, même en anglais. Merci à tous les quatre d'être toujours partants pour m'accueillir dans votre Manhattan quand je suis de passage à Paris. Sachez qu'à Miami la réciprocité est vraie.

À « l'équipage Richard », Élodie & Nicolas, et les petits mousses **Énora** et **Noémie**, partis à bord de leur « Will Sea » faire le tour du monde. Vous avez définitivement la meilleure des excuses pour ne pas être présents aujourd'hui. J'admire votre détermination et votre courage pour avoir mené à bien cet incroyable projet. J'ai hâte de suivre à distance toutes les étapes de ce long voyage et de vivre à travers vous, par vos photos et vos récits, ces moments uniques. Prenez bien soin de vous ; et bon vent !

À mes parents, merci pour la si douce enfance que vous m'avez offerte dans notre bulle familiale buccéenne. Merci pour votre indéfectible soutien dans chacun des projets que j'ai pu entreprendre. Vous avez été la meilleure équipe pour m'aider à franchir les étapes de la vie.

À toi Maman, qui t'es investie pour nous avec tant de tendresse et d'écoute, merci d'être toujours prête à soulever des montagnes, n'importe où, n'importe quand.

À toi Papa, et ta tête dans les nuages (au sens propre comme au figuré) qui ne s'arrête jamais d'entreprendre des projets fous et de les concrétiser, merci de nous avoir appris que tout pouvait être réalisable.

À toi Maxime, mon homme aux mille ressources dont je suis si fière. J'ai trouvé la meilleure place à tes côtés.

À nos petits bonheurs du quotidien, à ce qu'on a construit à deux, et à toutes les belles choses qui nous restent à vivre ensemble. Tu sais comme il me tarde de voir arriver le printemps l'année prochaine.

Table des matières

I- Introduction	4
<i>A) Les lymphomes B à grandes cellules</i>	4
1) Généralités	4
2) Épidémiologie	6
3) Diversité des lymphomes B à grandes cellules.....	6
Lymphomes B diffus à grandes cellules.....	6
Lymphomes B de haut grade	7
Lymphomes à grandes cellules B primitifs du médiastin.....	8
Lymphomes Grey Zone	9
4) Évaluation de la maladie.....	9
5) Facteurs pronostiques	10
6) Prise en charge thérapeutique	11
Traitement de première ligne.....	11
Prise en charge des maladies réfractaires ou en rechute.....	12
<i>B) Options thérapeutiques des LBGC R/R</i>	14
1) L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	14
Principe de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	14
Données cliniques de l'allo-SCT dans les LBGC	15
2) La thérapie par CAR-T-cells.....	17
Principe des CAR-T cells	17
Étapes de production	18
Effets secondaires spécifiques	19
Données cliniques des CAR-T cells dans les LBGC.....	20
<i>C) Problématique</i>	22
II- Article	24
III- Discussion	36
<i>A) Résultats de l'allogreffe</i>	36
<i>B) Résultats des CAR-T cells</i>	37
<i>C) Quel devenir pour les patients en échec de CAR-T cells</i>	39
<i>D) Vers une identification précoce des patients réfractaires au CAR-T cells</i>	42
1) Facteurs de risque de rechute.....	42
2) Diagnostic par TEP-scanner.....	43
3) Diagnostic par détection de l'ADNtc	44
<i>E) Allogreffe après échec de CAR-T cells</i>	47
IV- Conclusion et perspectives	50
V- Références	51
VI- Annexes	58

Table des abréviations

ABC : Activated B-cell, cell, lymphocytes B activés
ADNtc : ADN tumoral circulant
CAR-T cells : Chimeric-Antigenic Receptor-T cells, cellules T à récepteur antigénique chimérique
CD : Cluster differentiation, classe de différenciation
CRP : C-reactive protein, Protéine C-réactive
CRS : Cytokine release syndrome, Syndrome de relargage des cytokines
DHL : Double hit lymphoma, Lymphome « double-hit » (double évènement génétique)
EHA : European Hematology Association
GC : Germinal center, centre germinale
GvHD: Graft versus host disease, maladie du greffon contre l'hôte
GZL : Grey zone lymphoma, lymphome de la zone grise
HGBL : High grade B lymphoma, lymphome B de haut grade
HLA : Human Leukocyte Antigen, Antigènes leucocytaires humains
ICANS : Immune cell-associated neurologic syndrome, Syndrome de neurotoxicité associé au traitement par CAR-T cells
IL : Interleukine
IPI : International Prognostic Index, Indice pronostique international
IPC : Institut Paoli-Calmettes
LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules
LBGC : Lymphome B à grandes cellules
LDH : Lactates déshydrogénase
LF : Lymphome folliculaire
LH(c) : Lymphome de Hodgkin (classique)
LNH : Lymphome non hodgkinien
MAC : Myeloablative conditioning, conditionnement myéloablatif
MRD : Minimal residual disease, Maladie résiduelle minimale
MTV : Metabolic tumor volume, Volume tumoral métabolique
NGS : Next generation sequencing, Séquençage nouvelle génération
NRM : Non-relapse mortality, Mortalité non liée à la rechute
NMA : Non-myeloablative conditioning conditionnement non myéloablatif
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORR : Overall Response Rate, Taux de réponse globale
OS : Overall survival, survie globale
NOS : Not otherwise specified, non spécifiés
PCR : Polymerase chain reaction, Réaction en chaîne par polymérase
PD(-L) : Programmed Death (-ligand), (ligand du) programme de mort
PFS : Progression-free survival, survie sans progression
PMBL : Primitive mediastinal B(-cell) lymphoma, lymphome primitif du médiastin
PS : Performance status
RIC : Reduced-intensity conditioning, conditionnement d'intensité réduite
R/R : Rechute/Réfractaire
RC : Rémission complète
RP : Rémission partielle
(H)SCT : (Hematopoietic) Stem cell transplantation, greffe de cellules souches (hématopoïétiques)
TCR : T-cell receptor, récepteurs des lymphocytes T
TEP-FDG : Tomographie par émission de positons au ¹⁸F-fluorodeoxyglucose
THL : Triple hit lymphoma, Lymphome « triple-hit » (double évènement génétique)

Liste des tables et figures

Table 1 : Résultats d'efficacité des CAR T-cell des données de vie réelle aux USA et en France

Table 2 : Résultats de toxicités des CAR T-cell des données de vie réelle aux USA et en France

Table 3 : Caractéristiques des 5 patients de notre étude ayant bénéficié d'une allogreffe suite à un échec de CAR T-cell

Table 4 : Accès à l'allogreffe comme traitement de rattrapage chez les patients en échec de CAR T-cell

Figure 1 : Distribution des lymphomes et fréquence relative des sous-types de lymphomes B

Figure 2 : Groupes pronostiques au diagnostic selon le score IPI

Figure 3 : Survie des patients suivis pour un LBDGC

Figure 4 : Survie globale depuis un premier rattrapage selon les sous-groupes de patients réfractaires

Figure 5 : Structures des récepteurs des lymphocytes T et des CAR

Figure 6 : Étapes de production des CAR

Figure 7 : Comparaison de la survie globale entre les études ZUMA-1 et SCHOLAR-1

Figure 8 : Scores prédictifs de risque de CRS (Figure 8a) et d'ICANS (Figure 8b)

Figure 9 : Survie globale chez les patients LBGC R/R rechutant après thérapie par CAR T-cell, selon l'intervalle entre l'infusion des CAR et la rechute

Figure 10 : Résultats de la réponse aux CAR T-cell selon le score de Deauville à 1 mois

Figure 11 : Exploration de l'ADN libre issu de cellules saines et d'ADN tumoral circulant issu de lymphome

Figure 12 : Résultats de la réponse aux CAR T-cell basés sur l'évaluation par TEP-scanner et du statut MRD par détection de l'ADNtc

Liste des tables et figures de l'article

Table 1 : Caractéristiques initiales des patients

Table 2 : Toxicités de l'allo-SCT et des CAR-T cells (Annexe)

Table 3 : Causes de décès pour les patients traités par allo-SCT et CAR-T cells (Annexe)

Figure 1 : Résultats de l'allo-SCT et des CAR-T cells

I- Introduction

A) Les lymphomes B à grandes cellules

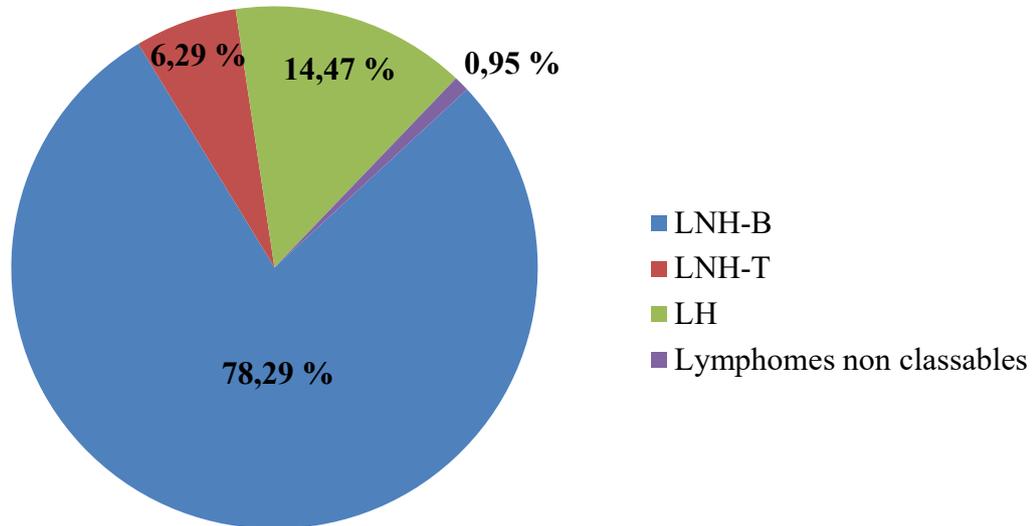
1) Généralités

Les lymphomes B non Hodgkinien (LNH-B) sont des pathologies malignes du tissu lymphoïde correspondant à une prolifération clonale de lymphocytes bloqués à un niveau particulier de leur différenciation (1). Ils rassemblent un groupe hétérogène d'hémopathies, et la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) actualisée en 2016 a permis d'affiner leurs distinctions selon des caractéristiques cliniques, morphologiques, immuno-histochimiques, cytogénétiques et moléculaires. Parmi les LNH-B, on distingue une sous-catégorie de lymphomes B à grandes cellules (LBGC) au caractère agressif dont le lymphome B diffus à grandes cellules sans autre précision (LBDGC, NOS) est le sous-type le plus fréquemment rencontré (Figure 1B) (2,3).

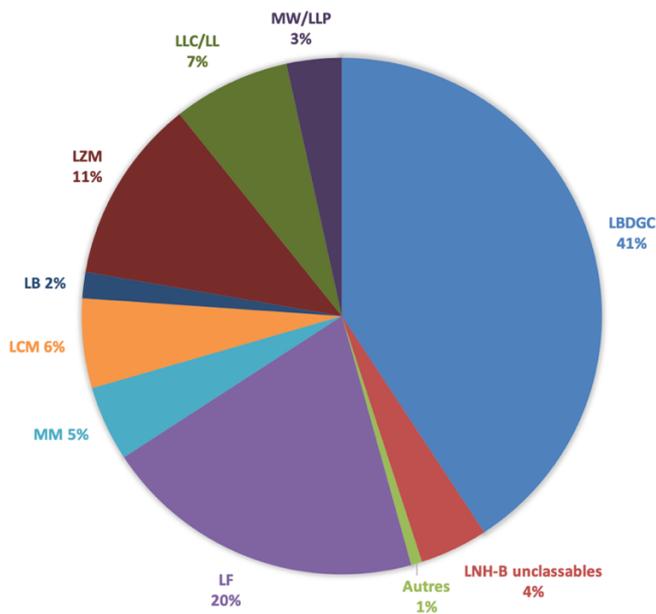
Cliniquement, les patients présentent classiquement des adénopathies périphériques ou profondes, et/ou fréquemment une ou plusieurs atteinte(s) extra ganglionnaires(s) (30 à 40% des cas sont extra-ganglionnaires). Ils peuvent présenter des signes B comprenant de la fièvre, la présence de sueurs nocturnes et/ou une perte de poids significative. Le diagnostic repose sur un examen anatomopathologique d'un tissu infiltré, issu d'une biopsie, montrant une prolifération diffuse de grandes cellules lymphoïdes matures B effaçant l'architecture ganglionnaire normale, avec une évolution spontanément agressive.

Figure 1 : A. Distribution des lymphomes B, T et de Hodgkin parmi 23 568 lymphomes diagnostiqués à travers le « Lymphopath Network » entre 2010 et 2013 **B.** Fréquence relative des sous-types de lymphomes B. *Laurent – JCO 2017*

A.



B.



LNH : Lymphome non Hodgkinien, LH : Lymphome de Hodgkin, LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules, LF : Lymphome folliculaire, MM : Myélome multiple, LCM : Lymphome à cellules du manteau, LB : Lymphome de Burkitt, LZM : Lymphome de la zone marginale, LLC : Leucémie lymphoïde chronique, LL : Lymphome lymphocytaire, MW : Maladie de Waldenström, LLP : Lymphome lymphoplasmocytaire.

2) Épidémiologie

En France, les lymphomes représentent 6% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer, se positionnant en cinquièmes place des cancers les plus fréquents de l'adulte. Ils constituent la moitié des hémopathies malignes. Les lymphomes B à grandes cellules représentent le plus grand sous ensemble des LNH-B (41%), avec un âge médian au diagnostic de 69 ans chez l'homme et de 71 ans chez la femme. On estime le nombre de nouveaux cas à 5 071 en France en 2018 (dont 55% d'hommes), dont l'incidence croît avec l'âge (30% des patients ont plus de 75 ans). On constate une augmentation de l'incidence des LBGC sur les dix dernières années (+0.9% par an chez l'homme et de +1% chez la femme). (4–6)

Les facteurs de risque identifiés comprennent les pathologies auto-immunes avec activation chronique des cellules B (tels que le Syndrome de Gougerot Sjögren ou la Maladie Cœliaque), l'immuno-dépression et les transplantés d'organes solides, l'infection à certains virus (virus des hépatites B et C, VIH, EBV et HHV8), un fort indice de masse corporelle chez les sujets jeunes, l'exposition à des pesticides et à des rayonnements ionisants et enfin une susceptibilité génétique dont les antécédents familiaux peuvent être le témoin (3).

3) Diversité des lymphomes B à grandes cellules

Lymphomes B diffus à grandes cellules

Les LBDGC représentent environ 40% des LNH. Bien que la plupart des LBDGC soient primitifs, ils peuvent aussi se développer au cours de l'évolution d'un lymphome à « petites cellules B », dit « indolent » (tels que le lymphome folliculaire, le lymphome de la zone marginale, le lymphome lympho-plasmocytaire ou la leucémie lymphoïde chronique). Cette transformation histologique peut être constatée d'emblée au diagnostic avec la coexistence des deux types de lymphome sur le territoire biopsié.

L'analyse du profil d'expression génique a permis leur répartition en trois groupes moléculaires différents :

- les LBDGC de type centro-folliculaire (Germinal Center, GC-like ; avec une signature transcriptionnelle est comparable à celle des cellules B centro-folliculaires)
- les LBDGC de type activé B périphériques (Activated B-cell, ABC-like ; dont la signature est comparable à celle de lymphocytes activés B périphériques sanguins)

- un « type III », hétérogène rassemblant les LBDGC sans forte expression des gènes de type GC ou ABC estimé à environ 15%. (3)

Rosenwald et al ont montré une corrélation entre le profil d'expression génique et la survie globale des patients. Après une première ligne standard d'immuno-chimiothérapie, les patients GC avaient un meilleur pronostic que ceux avec un profil ABC, indépendamment du stade pronostique IPI, avec une survie globale à 5 ans de 60% et 35% respectivement (7). Néanmoins, l'étude du profil d'expression génique étant difficilement réalisée en routine, Hans et al. proposent en 2004 d'utiliser une combinaison de marqueurs immuno-histochimiques (CD10, BCL6, MUM1) dont l'algorithme permet une approximation et une dichotomisation en sous-type GC ou non GC (8).

Lymphomes B de haut grade

En dehors de la classification moléculaire GC/ABC, d'autres facteurs biologiques pronostiques ont été mis en évidence, tel que les réarrangements des gènes *MYC*, *BCL6* (tous les deux impliqués dans les voies de régulation du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN) et de *BCL2* (fonction anti-apoptotique). En 2016, la révision de la classification des hémopathies lymphoïdes de l'OMS a défini comme une entité à part les lymphomes à cellules B de haut grade (HGBL) comportant d'une part :

- les HGBL double ou triple « hit » présentant un réarrangement identifié de *MYC*, associé à des réarrangements de *BCL2* et/ou de *BCL6* (en dehors des cas remplissant les critères diagnostic de lymphomes lymphoblastiques ou folliculaires). Ces réarrangements récurrents peuvent être détectés par méthode d'hybridation « in situ » en fluorescence (FISH). Un réarrangement de *MYC* est observé dans 12% des cas, et un réarrangement concomitant de *MYC* avec *BCL2* et/ou *BCL6* survient dans 4 à 8% des cas (9–12).

- les HGBL NOS (non spécifiés) qui regroupent les lymphomes avec des caractéristiques morphologiques agressives similaires aux lymphomes blastoïdes ou de Burkitt (Burkitt-like) et les lymphomes ayant des caractéristiques intermédiaires entre les DLBCL et lymphomes Burkitt-like mais sans réarrangement de *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6*.

Environ 8 à 10% des lymphomes B agressifs sont des HGBL. En plus de leur caractère agressif au diagnostic, ces derniers se manifestent classiquement avec des stades de Ann Arbor avancés

(III/IV), un score IPI et des taux de lactates déshydrogénases (LDH) élevés, une atteinte extranodale fréquente incluant des envahissements de la moelle osseuse et du système nerveux central et surviennent généralement chez les sujets âgés. On constate fréquemment un caractère chimio-réfractaire de ces HGBL. Plusieurs séries rétrospectives et prospectives ont démontré le pronostic défavorable des HGBL avec une médiane de survie globale allant de 4,5 à 34 mois (2,13,14).

Lymphomes à grandes cellules B primitifs du médiastin

Le lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (PMBL) est désormais reconnu par la classification de l'OMS comme un sous type de LNH-B, avec des caractéristiques cliniques et biologiques propres. Correspondant à environ 10% des cas de LBGC, il survient principalement chez les adolescents et les jeunes adultes avec une forte prévalence féminine. Bien que les cellules lymphomateuses expriment les marqueurs des cellules B (CD19, CD20, CD22, CD79a, sans expression d'immunoglobuline de surface), il ressemble en fait beaucoup aux caractéristiques cliniques et biologiques des lymphomes de Hodgkin classiques (LHc). Son diagnostic peut d'ailleurs être compliqué par leur expression commune du marqueur CD30, néanmoins son expression est faible et le CD15 est négatif contrairement au LHc. Les études menées ces dernières années ont permis d'élucider les caractéristiques biologiques du PMBL rappelant le LHc, notamment l'importance des voies de signalisation JAK-STAT et NF- κ B (15). De fréquents événements d'amplification et de translocation se produisent au niveau du locus 9p24.1 dans les PMBL, entraînant l'expression tumorale des ligands PD-L1 et PD-L2 de la protéine de mort programmée PD-1, et expliquant la sensibilité de ces lymphomes aux inhibiteurs de point de contrôle bloquant cette association (16).

Cliniquement, le PMBL se présente typiquement avec une volumineuse masse médiastinale, une infiltration locale pulmonaire, pleurale, thoracique ou péricardique est fréquente. L'étude du profil d'expression génique confirme la signature unique des PMBL. Concernant le pronostic, la survie des patients PMBL est meilleure que les sous-types GB et ABC des DLBCL (12,17).

Lymphomes Grey Zone

Le lymphome de la zone grise (Grey Zone, GZL) est un lymphome à cellules B défini par la classification de l'OMS comme ayant des caractéristiques phénotypiques intermédiaires entre le DLBCL et plus particulièrement avec le PMBL et le LHc (18). Classiquement, les patients atteints de GZL présentent au diagnostic une atteinte médiastinale, mais elle n'est pas systématique. Le GZL médiastinal a une présentation clinique semblable à celle du LHc et du PMBL survenant chez des sujets jeunes, alors que le GZL non médiastinal atteint généralement des patients plus âgés avec une maladie généralement plus avancée. D'un point de vue pronostique, le GZL présente des taux de rechute plus élevés que le PMBL et le LHc (19).

4) Évaluation de la maladie

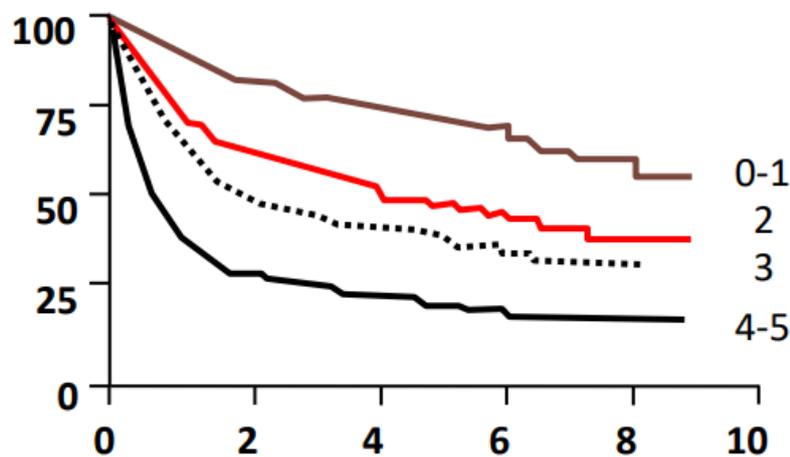
La haute sensibilité de l'imagerie par tomographie par émission de positons au ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (TEP-FDG) en fait l'examen de référence pour l'évaluation de l'extension initiale des LBGC et de la réponse aux traitements. Selon les critères de Lugano qui actualisent les recommandations pour l'évaluation et la stratification des patients LNH, la classification d'Ann Arbor est utilisée pour l'évaluation de l'étendu de la maladie. Cette dernière classe les LNH selon quatre stades en fonction du nombre et de la localisation des atteintes lymphomateuses sur le TEP-scanner. L'utilisation de l'échelle de Deauville, graduant en 5 points la fixation des lésions résiduelles quelle que soit leur taille avec comme référence la captation dans le médiastin et le foie, est préconisée pour l'évaluation de la réponse au traitement (intermédiaire ou en fin de traitement). Un score de 1 à 3 correspond à une réponse complète, même en cas de masse résiduelle, et un score de 4 à 5 correspond à un échec thérapeutique, quelle que soit la réduction tumorale (20).

La réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire pour détecter un éventuel envahissement médullaire, n'est plus recommandé de façon systématique (21). Elle reste indiquée en cas de TEP négatif si son résultat impacte la prise en charge thérapeutique. Cette dernière est positive dans 15 à 20% des cas et est associée à un pronostic défavorable (22).

5) Facteurs pronostiques

Actuellement l'indice pronostique international (IPI) demeure un des principaux outils pronostiques et de stratification des patients. Il se base sur les 5 critères suivants : l'âge, le performance status (PS), le taux de LDH au diagnostic, le stade de Ann Arbor et le nombre d'atteintes extra-ganglionnaire au TEP-scanner. Utilisé avant même l'arrivée du Rituximab au début des années 1990, l'IPI a permis de distinguer 4 groupes pronostiques de patients (23).

Figure 2 : Groupes pronostiques au diagnostic selon le score IPI, *NEJM 1993*



Ce dernier rencontre néanmoins quelques limites, notamment avec l'absence de prise en compte de l'hétérogénéité biologique puisque l'on connaît maintenant le rôle pronostique indépendant des différents sous-groupes moléculaires (7).

Parmi les autres facteurs pronostiques, l'intérêt d'une évaluation par TEP-scanner précoce a été évaluée afin d'identifier des patients réfractaires à la chimiothérapie ou à fort risque de rechute après un traitement de première ligne standard (après 1 à 4 cycles de traitement) (3,24). Cependant entre les faux positifs, les désaccords d'interprétation de l'imagerie et l'absence d'algorithme de prise en charge établi selon les résultats, les TEP-scanners intermédiaires ne devraient pas conduire à des changements thérapeutiques à l'absence de signes de progression évidents (25).

6) Prise en charge thérapeutique

Traitement de première ligne

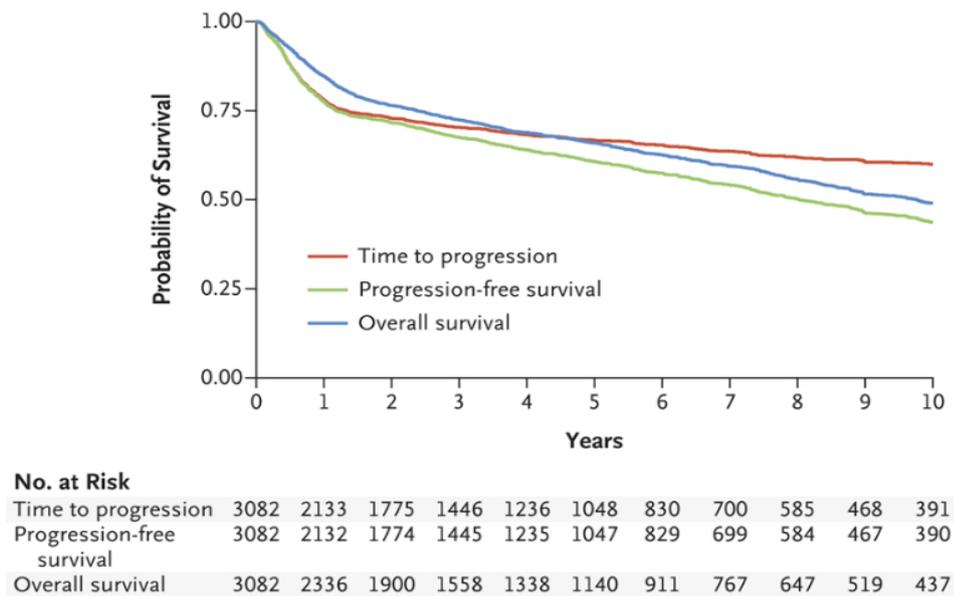
Le traitement standard de première ligne pour la prise en charge du LBDGC disséminé ou avec une masse tumorale volumineuse (Bulky) repose sur un traitement systémique par immunochimiothérapie, de type R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisone) associant un anti-CD20 (Rituximab, R-) et une polychimiothérapie à base d'anthracyclines (CHOP). Malgré des stades fréquemment avancés au diagnostic, plus de 60% des patients obtiennent une rémission sous R-CHOP (Figure 3) (3,26).

Un traitement plus intensif comprenant du Rituximab associé à de la Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine et de la Predsinose (R-ACVBP) a montré un avantage en termes de survie par rapport au R-CHOP chez les patients de moins de 60 ans avec un score IPI ajusté à l'âge de 1 (échelle allant de 0 à 3), avec en contrepartie plus de toxicités (27).

Parmi les alternatives thérapeutiques plus intensives, bien que le traitement par dose ajusté d'Etoposide, associé au Rituximab, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristne et Prednisone (R-DA-EPOCH) ait donné des résultats encourageants chez les patients atteints de lymphomes double ou triple hit ou ceux atteints de PMBL, son utilisation chez les patients atteints de DLBCL de haut risque reste expérimentale (3,28,29).

Environ 30 % des patients présentent une maladie de stade limité, se définissant comme une maladie de stade I ou II, non volumineuse (masse la plus importante inférieure à 7,5cm), et anatomiquement localisée, sans symptôme systémique (30). Pour ces patients, un traitement par 4 cycles de R-CHOP guidé par le TEP-scanner semble suffisant si le TEP-scanner intermédiaire est négatif (31). En revanche, les patients présentant au moins un facteur de risque IPI, se voient proposer 6 cycles de R-CHOP. La prise en charge optimale n'a pas été entièrement définie pour les patients ayant une évaluation TEP-scanner intermédiaire positive. Ces stades localisés ont un pronostic très favorable avec un taux de survie globale à 5 ans de l'ordre de 85 à 95% (3).

Figure 3 : Résultats de survie des patients suivis pour un LBDGC, *Sehn and Salles - NEJM 2021*



Prise en charge des maladies réfractaires ou en rechute

Malheureusement, 10 à 15% des patients traités par R-CHOP présentent une maladie réfractaire primaire (réponse incomplète ou rechute survenant dans les 6 mois suivant le traitement), et 20 à 25% de patients présenteront une rechute après une réponse initiale, généralement au cours des 2 premières années de suivi (32).

Une maladie réfractaire est définie comme moins de 50% de diminution de la taille d'une atteinte avec un traitement d'induction ou l'apparition de nouvelle(s) lésion(s). Une maladie progressive ou en rechute correspond à l'apparition de nouvelle(s) lésion(s) après l'obtention d'une rémission complète. De ce fait les patients en échec d'un traitement de première ligne peuvent appartenir à 3 catégories distinctes :

- les patients en rechute après une rémission complète
- les répondeurs partiels avec persistance de la maladie
- les patients réfractaires

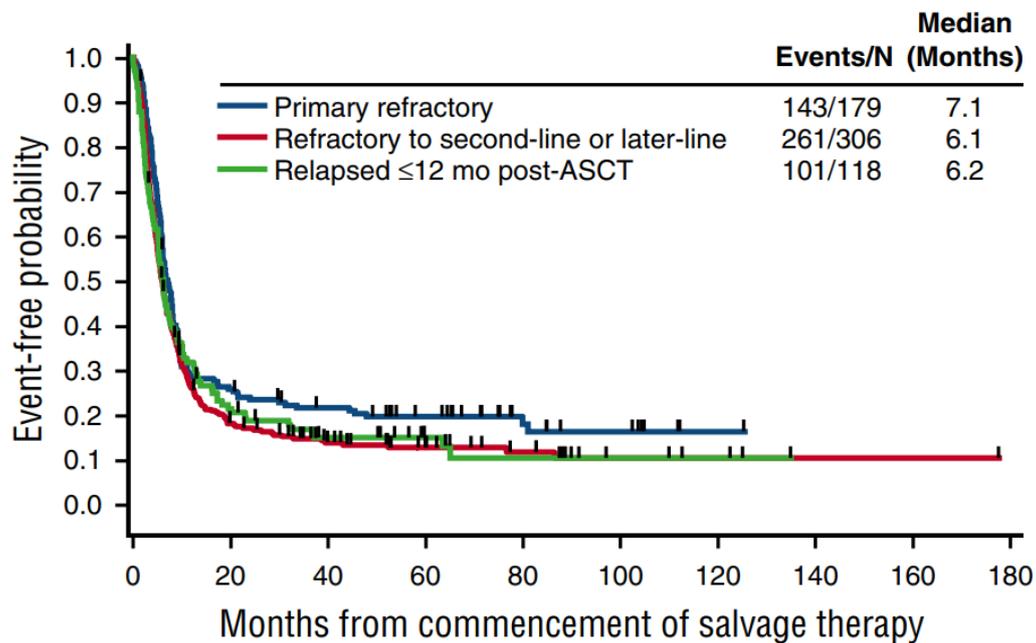
La survie globale de l'ensemble de ces patients est différente selon chaque groupe avec un meilleur pronostic pour les patients en rechute et un pronostic plus péjoratif pour ceux qui sont réfractaires.

Parmi ces patients réfractaires ou en rechute (R/R), seulement 30 à 40% répondront à un traitement de rattrapage par chimiothérapie (33–35). Chez ces patients R/R sensibles à la chimiothérapie de rattrapage, une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-SCT) a montré une meilleure survie sans progression (PFS) et une meilleure survie globale (OS) qu'un traitement sans chimiothérapie intensive, en faisant le traitement standard de deuxième ligne des patients éligibles à la transplantation sans comorbidité majeure (32,36,37). Ainsi, 40 à 50% des patients autogreffés en deuxième ligne obtiennent une rémission complète au long cours (34).

Malheureusement comme en témoigne l'étude multicentrique CORAL, seulement 50% des patients LBDGC R/R à une première ligne peuvent réellement bénéficier de l'auto-SCT. De plus, les patients R/R dans la première année du diagnostic et/ou avec un aaPI élevé au moment de la deuxième ligne thérapeutique ont été identifiés comme étant à très faible risque d'obtenir des bénéfices de l'auto-SCT, avec moins de 25% de chance d'obtenir une rémission au long cours.

Ainsi, les patients non éligibles à l'autogreffe, ceux ne répondant pas au traitement de rattrapage ou ceux rechutant après une auto-SCT constituent un groupe de patients R/R au pronostic très sombre. La plus grande étude multicentrique internationale rétrospective, l'étude SCHOLAR-1, réalisée à partir des données des deux essais randomisés de phase III (CORAL et CCTG LY.12) et de deux études observationnelles (MD Anderson Cancer Center et Université of Iowa/Mayo Clinic) chez 636 patients R/R, a montré des taux de réponse globale de l'ordre de 26% lors de la ligne thérapeutique suivante (dont seulement 7% de réponse complète), et une survie globale médiane de 6.3 mois chez ces patients.

Figure 4 : Survie globale à partir de la première thérapie de rattrapage selon les sous-groupes de patients réfractaires, *Crump – Blood 2017*



B) Options thérapeutiques des LBGC R/R

1) L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Principe de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCT) est une thérapie cellulaire combinant deux étapes successives :

- le conditionnement, combinant chimiothérapie parfois associée à de la radiothérapie à forte dose aboutissant à des effets myéloablatifs et immunosuppresseur pour permettre la vacuité médullaire, la prise de greffe et prévenir son rejet, ainsi qu'à un effet cytotoxique pour diminuer une éventuelle masse tumorale résiduelle.
- la réinjection des cellules souches, provenant d'un donneur compatible afin de restaurer une hématopoïèse efficace et induire un effet allogénique anti-tumoral.

La compatibilité entre donneur et receveur pour les molécules de classe I, HLA (Antigènes leucocytaires humains) -A, -B, -C et de classe II, HLA-DRB1 et DQB1 revêt d'une importance capitale au bon déroulement d'une allogreffe. L'utilisation d'un donneur apparenté HLA-

identique (ou géno-identique) apparaît comme la référence. Néanmoins moins de 30% des patients possède un donneur géno-identique, rendant nécessaire la recherche de donneurs non apparentés HLA-identiques (ou phéno-identiques 10/10). Selon l'origine ethnique du donneur, la probabilité de trouver un donneur phéno-identique 10/10 peut être très variable et l'utilisation de sources alternatives de donneurs s'est développée. Ainsi les trois possibilités alternatives sont les donneurs non-apparentés avec incompatibilité HLA, les donneurs apparentés haplo-identiques et les unités de sang plaquettaire.

Parmi les cellules contenues dans le greffon, les lymphocytes T cytotoxiques possèdent une activité immunologique anti-tumorale recherchée, appelée effet du greffon contre la tumeur (GVL). Cependant, la reconnaissance par les lymphocytes du donneur des tissus sains du receveur peut entraîner un effet délétère du greffon contre l'hôte (GvHD). La GvHD constitue la complication la plus fréquente de l'allogreffe et la première cause de mortalité non liée à la rechute (NRM). Ainsi un traitement immunosuppresseur est mis en place précocement afin d'éviter le rejet et le risque de GvHD. Au décours du processus d'allo-SCT, une surveillance étroite des patients est nécessaire, notamment à la recherche de complications infectieuses ou liées à la GvHD (38).

Données cliniques de l'allo-SCT dans les LBDGC

Avant cette dernière décennie, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCT) était le seul traitement potentiellement curatif chez les patients atteints de LBDGC en rechute post auto-SCT, permettant l'obtention de rémissions durables chez 25 à 40% des patients selon des études rétrospectives basées sur des registres nationaux et internationaux (39,40). Dans ces séries, la PFS rapportée à 3 ans varie de 30 à 50% chez des patients allogreffés en RC.

Compte tenu de l'importance de la NRM associée aux conditionnements myéloablatifs (MAC), l'utilisation de régimes de conditionnement d'intensité réduite (RIC) et de conditionnement non myéloablatifs (NMA) s'est accrue chez les patients LBDGC allogreffés. Ces 2 derniers conditionnements se basent sur l'effet du greffon contre le lymphome (GVL), plus que sur l'intensité de la chimiothérapie pour éradiquer la maladie. Ils ont l'avantage d'être mieux tolérés permettant d'élargir les patients traités aux sujets plus âgés et/ou avec comorbidités (41). Basé sur le registre de l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), une étude de 101 patients LBDGC en rechute post auto-SCT n'a pas montré de différence

significative entre un conditionnement RIC ou MAC en termes de PFS et d'OS (42). On souligne néanmoins une baisse de la NRM avec un conditionnement de type RIC, principalement en raison de la diminution du taux d'infections et de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) (43,44). Les deux principaux facteurs influençant la survie dans cette étude étaient une rechute dans l'année suivant l'auto-SCT et la qualité de la réponse avant la greffe.

Une autre analyse de la base de données du Center for International Blood and Marrow Transplantation (CIBMTR) étudiant 533 patients LBDGC ou atteints d'un lymphome folliculaire de grade 3 R/R allogreffés entre 1998 et 2010, recevant soit un conditionnement MAC (n=307) soit un conditionnement RIC/NMA (n=226) a confirmé une toxicité accrue des conditionnements MAC plutôt que RIC/NMA. La NRM à 3 ans était plus élevée avec un conditionnement MAC plutôt que RIC/NMA de 53% contre 42% (45). Par ailleurs la PFS était similaire (19% contre 23%) et l'OS plus basse (19% contre 28%) avec un conditionnement de type MAC. D'autres études rétrospectives n'ont pas montré de différence entre l'intensité du régime de conditionnement et la PFS et l'OS. (46,47).

En plus des progrès liés au conditionnement, l'élargissement des sources de cellules souches hématopoïétiques vers des donneurs haplo-identiques, voire à des greffes de sang de cordon, a permis l'extension de l'allo-SCT à des populations de patients auparavant non éligibles. Dans notre centre d'allogreffe de l'Institut Paoli-Calmettes (IPC) et dans un centre partenaire (Milan, Italie), nous avons étudié rétrospectivement les résultats de greffe haplo-identiques à partir d'un conditionnement NMA chez 147 patients avec des lymphomes avancés, bénéficiant de Cyclophosphamide post-greffe traités entre avril 2009 et juillet 2018 (48). L'âge moyen des patients était de 46 ans et parmi les lymphomes analysés il y avait 73 LH (50%) et 74 LNH (50%) dont 25 LBDGC (34%). 96 patients étaient en réponse complète (RC) avant l'allogreffe, 39 (27%) en réponse partielle (RP) et 12 (8%) avaient une maladie stable ou progressive. L'incidence cumulée de GvHD aigue de grade II à IV était de 30% et l'incidence cumulée à 2 ans de GvHD chronique, tous stades confondus, était de 13%. La NRM à 2 ans était de 14%. Les résultats ont montré une OS et PFS à 2 ans de 73% et 66% respectivement.

Récemment, une étude rétrospective multicentrique de 78 patients LBGL dont 13% présentaient un lymphome double hit (DHL) n'a pas trouvé de différence de la survie sans progression ni d'OS à 4 ans entre les patients avec ou sans DHL, suggérant que l'allogreffe pourrait surmonter certains facteurs péjoratifs, en particulier chez des patients avec un excellent PS et peu de comorbidités (49).

On souligne que plusieurs travaux étudiant l'allogreffe chez des patients LBGC R/R post auto-SCT ont montré dans leurs analyses multivariées l'importance du statut de réponse du lymphome avant la procédure d'allogreffe, affectant l'OS comme la PFS (40,42). Chez les patients présentant une maladie active avant l'allo-SCT, les résultats sont généralement médiocres avec une PFS à long terme d'environ seulement 15-20%.

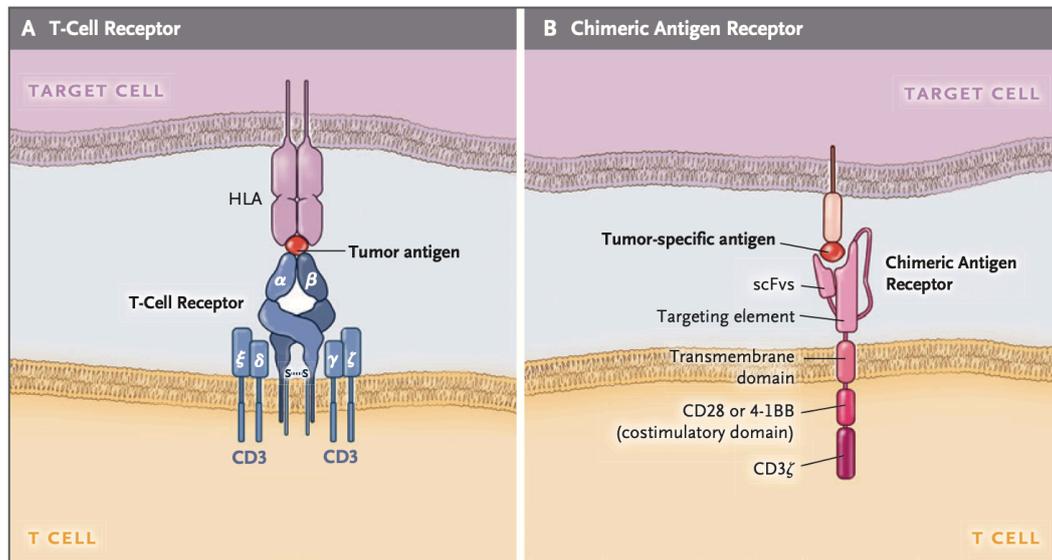
Ainsi l'allogreffe constitue vraisemblablement une option potentiellement curative chez certains patients LBGC R/R soigneusement sélectionnés, en situation de RC ou de très bonne réponse partielle avant l'allogreffe, quelle que soit l'intensité du conditionnement choisi, avec une incidence de NRM plus faible chez les patients ayant bénéficié de schémas de conditionnement de type RIC/NMA. La rechute et la NRM restent malgré tout des limites majeures à l'allo-SCT. De plus, de nombreux patients demeurent inéligibles à l'allogreffe à cause de leur âge, de comorbidités, d'un état général trop altéré ou de l'absence de réponse aux traitements de rattrapage, souvent en lien avec une maladie trop agressive ou aux nombreuses lignes thérapeutiques reçues précédemment. Ces éléments limitent considérablement l'accès à l'allogreffe à la plupart des patients LBGC.

2) La thérapie par CAR-T-cells

Principe des CAR-T cells

Depuis quelques années, l'arrivée des cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells) a modifié les algorithmes de prise en charge des LBGC R/R. Cette thérapie cellulaire consiste à transformer génétiquement les lymphocytes T autologues du patient ou d'un donneur (allogéniques) recueillis par aphérèse, pour exprimer un récepteur de cellule T chimérique capable de reconnaître un antigène tumoral d'intérêt exprimé à la surface des cellules. Les CAR-T cells correspondent à des lymphocytes T transduits avec un récepteur chimérique à l'antigène. Cette protéine chimère est constituée d'une portion extracellulaire issue d'un récepteur des lymphocytes B (BCR) (scFv, chaîne unique à fragment variable), d'une portion intracellulaire issue d'un récepteur des lymphocytes T (TCR), reliés par un linker (Figure 5). Les CAR-T cells utilisés actuellement dans la pratique clinique sont de deuxième génération, c'est-à-dire qu'on a adjoint au TCR une molécule de co-stimulation (CD28 ou 4-1BB) dans le but d'améliorer leur cytotoxicité (50,51).

Figure 5 : Structures des récepteurs des lymphocytes T (TCR) et des CAR, *June - NEJM* 2018



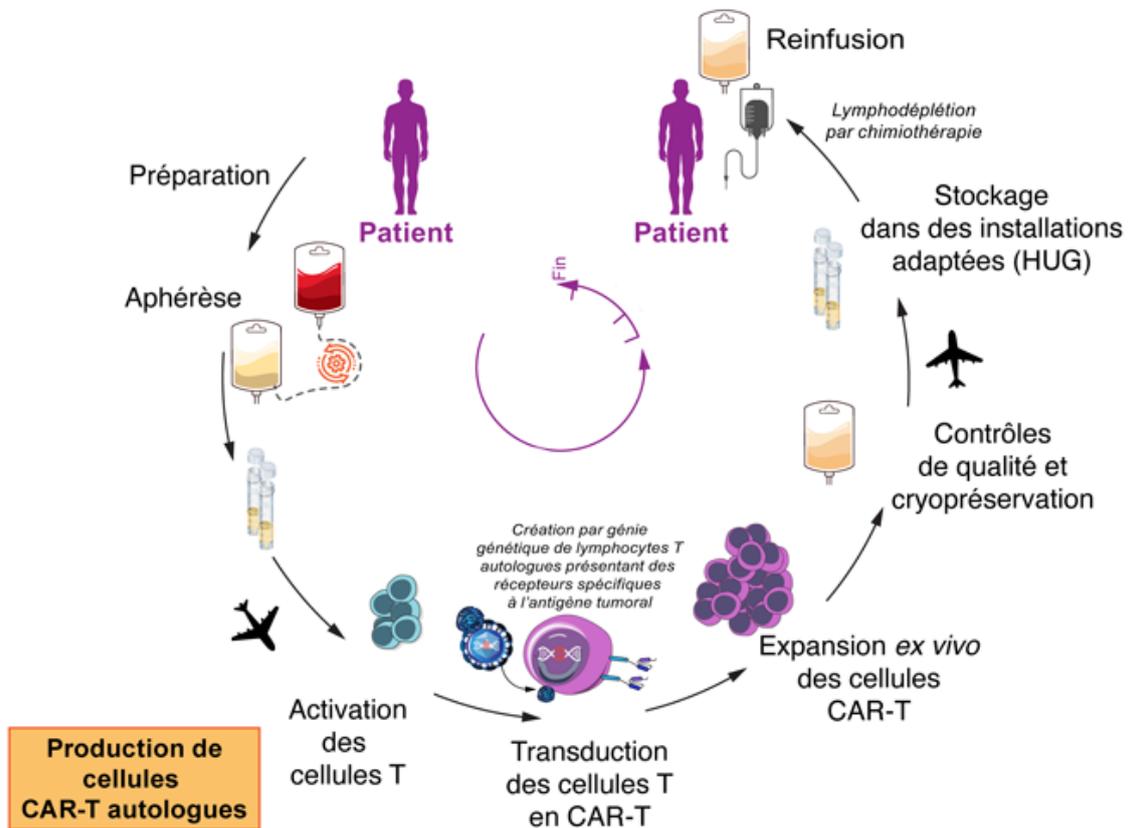
L’image A montre la structure d’un TCR constitué de chaînes α et β hétéro-dimériques spécifiques de l’antigène qui s’associent étroitement aux chaînes invariantes ϵ , δ , γ et ζ du complexe CD3. Le TCR se lie à un peptide dérivé d’un antigène tumoral présenté par une molécule d’antigène des leucocytes humains (HLA) sur la cellule cible.

L’image B montre le CAR comprenant le fragment variable à chaîne unique (scFv) qui se lie aux antigènes tumoraux fusionné à un « spacer » et à un domaine transmembranaire. Le domaine intracellulaire contient un domaine de co-stimulation (CD28 ou 4-1BB) et la chaîne CD3 ζ qui dirige l’activation du signal et l’amplification des CAR-T cells.

Étapes de production

La production des CAR-T cells nécessite d’abord une étape de recueil des lymphocytes, appelée leucaphérèse. La production des CAR-T cells dure actuellement une trentaine de jours et les patients avec une maladie progressive peuvent se voir proposer une chimiothérapie d’attente appelée « bridge » visant à stabiliser la maladie afin de préserver un état général satisfaisant pour permettre de tolérer les éventuelles toxicités induites par les CAR-T cells. Avant la réinjection des CAR-T cells, le patient bénéficie d’une chimiothérapie de lymphodéplétion permettant d’optimiser l’expansion des CAR via l’élimination des lymphocytes endogènes. Classiquement cette chimiothérapie comporte de la Fludarabine et de l’Endoxan, administrée sur trois jours (52).

Figure 6 : Les étapes de la production des CAR : de l'aphérèse à la réinjection au patient
Image extraite du site internet des Hôpitaux Universitaires de Genève



Effets secondaires spécifiques

Les deux principaux effets indésirables attendus à court terme suite à la réinjection des CAR-T cells sont d'une part le syndrome de relargage de cytokines (CRS) et d'autre part la toxicité neurologique centrale (Immune cell-associated neurologic syndrome= ICANS) (53–56). Ces deux syndromes sont liés à l'activation et à l'expansion des CAR-T cells. Le premier est dû au relargage de cytokines pro-inflammatoire, notamment de l'interleukine 6 (IL-6) par les CAR-T cells eux-mêmes, ou par les macrophages qu'ils activent. Cliniquement, le CRS se manifeste classiquement par de la fièvre voire une hypotension artérielle, pouvant aller jusqu'à un état équivalent au choc septique ou à la détresse respiratoire aiguë nécessitant une prise en charge réanimatoire. La survenue d'un CRS est assez précoce, en général dès le 2^{ème} ou 3^{ème} jour après la réinjection, parfois le jour-même pouvant durer jusqu'à 7 à 10 jours.

Les mécanismes physiopathologiques de la toxicité neurologique, eux, ne sont pas encore bien élucidés, il semblerait que l'interleukine 1 (IL-1) y joue un rôle favorisant. Les manifestations cliniques en sont très variées parmi les symptômes on retrouve fréquemment une dysgraphie, un ralentissement psychomoteur, un syndrome confusionnel, voire des crises d'épilepsie, une hypertension intracrânienne et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Ces deux complications sont généralement réversibles et les effets sont généralement contrôlés avec un traitement par anticorps monoclonaux anti-IL-6 et/ou par corticoïdes à forte dose.

Parmi les autres complications des CAR-T cells, on retrouve les infections survenant après l'injection et liées au déficit immunitaire secondaire profond d'étiologie multiple : hémopathie sous-jacente, lignes thérapeutiques antérieurement reçues, la chimiothérapie de lymphodéplétion, lymphopénie B. Cette dernière et l'hypogammaglobulinémie sont des effets hors cible tumorale classiquement retrouvés suite à un traitement par CAR-T cells. Une supplémentation en immunoglobulines est indiquée principalement chez les patients développant des infections récurrentes. La persistance de cytopénies, classiquement la neutropénie, est également une complication à plus ou moins long terme. Des cytopénies de grade 3 ou 4 au-delà de 30 jours après la réinjection des CAR ont été observées chez 30% des patients, pouvant nécessiter un support par facteurs de croissance (G-CSF) ou transfusionnel (53,57).

Données cliniques des CAR-T cells dans les LBGC

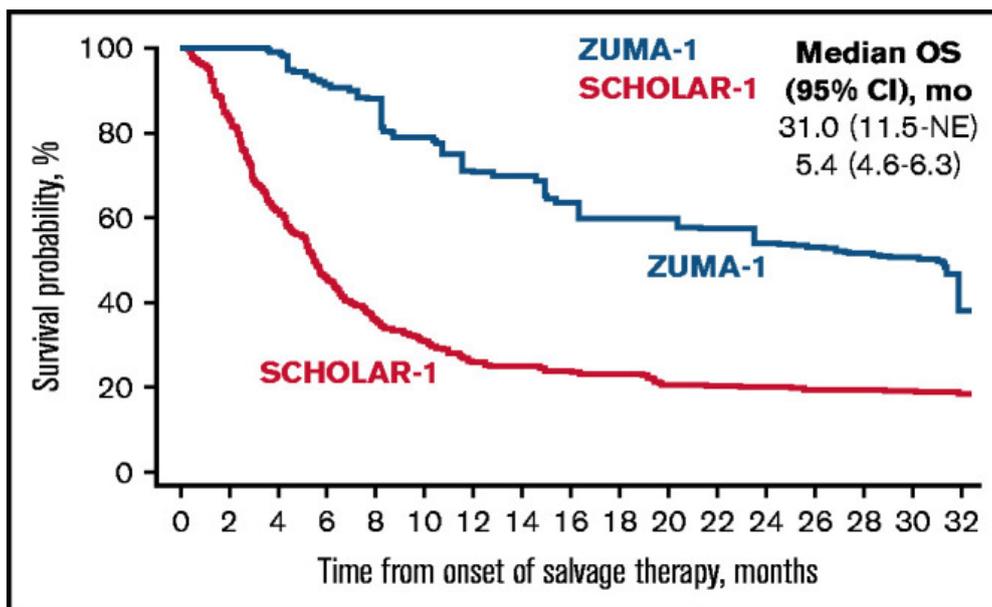
Les études de phase précoce de différents types de construction de CAR-T cells de deuxième génération ciblant l'antigène CD19 chez des patients LBGC R/R ont conduit à l'approbation par la FDA de Yescarta (axicabtagene-ciloleucel) en octobre 2017 pour les DLBCL, LF transformés, HGBL et PMBCL et de Kymriah (tisagenlecleucel) en mai 2018 pour les DLBCL et LF transformés et de Breyanzi (lisocabtagene-maraleucel) en février 2021 pour les LBGC après échec de deux lignes de traitement antérieur (58–60).

L'étude de phase II ZUMA-1 a permis d'établir le profil de toxicité et d'efficacité de l'axicabtagene ciloleucel (Axi-cel), un CAR comportant le domaine de co-stimulation du CD28. Parmi 101 patients, le taux de réponse globale (ORR) était de 83% (n=84) avec 58% (N=59) de RC montrant un gain considérable par rapport aux résultats disponibles jusqu'alors et rapportés par l'étude SCHOLAR-1 (ORR de 34% avec seulement 12% de RC) (58,61). Les études de vie réelle menées dans différents pays ont confirmé ces bons résultats avec un taux

d'ORR de 82% avec 64% de RC et une PFS et OS à un an de 45% et de 64% respectivement (62).

L'essai de phase II JULIET a permis d'évaluer le profil de tolérance et d'efficacité du tisagenlecleucel (Tisa-cel), une construction de CAR-T comportant un domaine co-stimulateur 4-1BB, chez 93 patients LBDGC R/R (59). Le meilleur ORR rapporté était de 52% avec un taux de RC de 40%. Dans le groupe DHL/THL (n=19), l'ORR était de 50% avec un taux de RC de 25%. Avec un suivi médian de 14 mois de la réinfusion jusqu'au temps d'arrêt du recueil des données, le taux d'OS globale médiane obtenu était de 12 mois et la PFS médiane n'a pas été atteinte pour les patients ayant obtenu une RC.

Figure 7 : Comparaison de la survie globale entre les patients de l'étude ZUMA-1 et SCHOLAR-1, *Neelapu – Blood Adv. 2021*



Plus récemment, l'étude de phase II TRANSCEND, a permis d'analyser l'efficacité et le profil de toxicité du Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel), un CAR dont le domaine de stimulation est rattaché au domaine de co-stimulation 4-1BB. Sur les 256 patients évaluables pour l'efficacité, on observe 73% de réponse globale et 53% de RC (60). Les PFS et OS à un an étaient de 44% et de 58% respectivement pour l'ensemble des patients évaluables.

Devant ces progrès thérapeutiques notables, de nouveaux essais cliniques randomisés internationaux ont testé l'utilisation de ces trois modèles de CAR chez les patients LBDGC réfractaires primaires ou en rechute moins d'un an après une première ligne de chimiothérapie.

Les études internationales de phase III ZUMA-7 et TRANSFORM ont comparé Axi-cel et Liso-cel respectivement, à un traitement standard de deuxième ligne (63,64). Dans l'étude ZUMA-7, la PFS à 2 ans était significativement supérieure dans le bras CAR-T cells (41%) que dans le bras de traitement standard (16%). En termes de sécurité, l'incidence des effets secondaires de grade 3 ou plus étaient élevés dans les deux groupes (91% dans le bras Axi-cel et 83% dans le bras standard), la principale complication étant la neutropénie. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude TRANSFORM avec une PFS médiane de 10,1 mois dans le bras CAR-T cells contre 2,3 mois dans le bras standard. En parallèle, l'essai international de phase III BELINDA testant le Tisa-cel en deuxième ligne thérapeutique n'a pas montré de bénéfice du Tisa-cel par rapport aux traitements standards (65).

Dernièrement, l'étude de phase II ZUMA-12 a évalué l'Axi-cel en première ligne thérapeutique chez 40 patients LBGC de haut risque, à savoir des HGBL double ou triple hit et des LBGC avec un score IPI ≥ 3 ayant un TEP-scanner d'évaluation positif après 2 cures de chimiothérapie de première ligne (66). Les résultats étaient très satisfaisants dans cette sous-population de patients avec un ORR de 89% dont 78% de RC, suggérant qu'un traitement précoce par CAR-T cells pourrait améliorer le pronostic de ces patients habituellement chimio-réfractaires.

C) Problématique

Malgré l'efficacité du R-CHOP, 40% des patients atteints de DLBCL rechutent ce qui représentent environ 2000 patients chaque année en France. Depuis plusieurs décennies, le traitement de référence en cas de situation R/R consistait à proposer une chimiothérapie de rattrapage suivi d'une autogreffe pour les patients éligibles (< 65-70 ans, sans comorbidités notables), permettant de guérir 25 à 35% des patients. Les patients ne répondant pas au traitement de rattrapage, non éligibles à l'autogreffe ou rechutant après une autogreffe constituent une population de très mauvais pronostic avec une espérance de vie médiane de l'ordre de 6 mois.

L'allogreffe constitue un traitement potentiellement curatif pour des patients atteints de LBGC R/R hautement sélectionnés. En revanche, son accès essentiellement limité par l'âge, les

comorbidités, le risque de toxicité et la nécessité d'être en rémission complète avant la greffe restreignent son utilisation.

Récemment, les CAR-T cells autologues anti-CD19 se sont imposés en 3^e ligne chez ces patients LBGC R/R, permettant l'obtention de réponses durables dans environ 40% des cas et ils constituent aujourd'hui un standard de traitement. À la fin de l'année 2021, deux essais randomisés contrôlés internationaux ont permis de montrer la supériorité des CAR-T cells autologues anti-CD19 Axi-Cel et Liso-Cel par rapport au traitement standard chez des patients traités pour des DLBCL réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après un traitement de 1^{re} ligne par R-CHOP. Un accès précoce pour l'Axi-cel est désormais disponible en France dans cette indication depuis juillet 2022.

Dans ce contexte, ce travail de thèse propose une étude monocentrique rétrospective étudiant le profil et le devenir des patients LBGC R/R traités par allogreffe et CAR-T cells. L'objectif principal de ce travail vise à apporter des éléments de réflexion sur la place de l'allogreffe à l'ère des CAR-T cells dans la prise en charge des patients traités pour des LBGC.

II- Article

La partie qui suit concerne la traduction française d'une lettre prochainement soumise au journal Haematologica, et dont les données seront présentées sous forme de poster lors du congrès international d'hématologie de l'American Society of Hematology en décembre 2022.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques comme option thérapeutique curative pour les patients en rechute ou réfractaire à un lymphome B à grandes cellules à l'ère de la thérapie par CAR-T cells : une étude rétrospective unicentrique.

Pauline Roché¹, Gabriel Brisou¹, Sabine Furst¹, Robin Noël¹, Catalina Montes-De-Oca¹, Aude Collignon¹, Luca Inchiappa¹, Jean-Marc Schiano de Colella¹, Isabelle Brenot-Rossi², Thibaut Reichert², Sophie Thévenet³, Bechara Mfarrej³, Claude Lemarié³, Boris Calmels³, Didier Blaise¹, Christian Chabannon³, Raynier Devillier¹

¹ Département d'hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

² Département de médecine nucléaire, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

³ Département de thérapie cellulaire, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

Introduction: Les lymphomes B à grandes cellules (LBGC) sont des sous-types agressifs mais curables de lymphomes non hodgkiniens (LNH). Les patients atteints de LBGC en rechutes ou réfractaires (R/R) ont un pronostic très sombre avec une survie globale médiane d'environ 6 mois (1). Jusqu'à récemment, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (allo-HCT) était la seule option curative pour ces lymphomes R/R après une autogreffe des cellules souches (auto-SCT). Cependant, son efficacité reste limitée par une importante toxicité et une mortalité sans rechute (NRM) élevée, principalement due à la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) et aux infections. Récemment, l'approbation de la thérapie par cellules T porteuses d'un récepteur chimérique (CAR) autologues dirigée contre le CD19 a considérablement amélioré la prise en charge des LBGC R/R après 2 lignes ou plus de

traitement systémique, permettant des rémissions à long terme chez 35 à 40% des patients avec une toxicité gérable (2,3). Dernièrement, les essais ZUMA-7 et TRANSFORM ont démontré la supériorité de la thérapie par cellules CAR-T en deuxième ligne par rapport à la chimiothérapie standard avec ou sans auto-SCT pour le LBGC R/R (4,5). Cependant, les patients rechutant après un traitement par CAR-T cells constituent une préoccupation majeure, avec une survie globale (OS) de 5,2 mois (6). Dans ce contexte, nous nous sommes interrogés sur la place de l'allo-SCT pour les patients LBGC R/R à l'ère des CAR-T cells.

Matériel & Méthode : Afin de mieux caractériser les patients avec LBGC qui pourraient bénéficier d'une allo-SCT à l'heure où la thérapie par CAR-T cells est devenue un traitement standard, nous avons étudié rétrospectivement tous les patients adultes (âge > 18 ans) qui ont été traités par allo-SCT ou par CAR-T cells entre février 2010 et janvier 2022 à l'Institut Paoli-Calmettes (Marseille, France). Les LBGC comprenaient des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), des lymphomes B de haut grade avec translocation impliquant MYC et BCL2 ou BCL6, ou des lymphomes Burkitt-like (LBHG), des lymphomes B primitifs du médiastin (PMBL), un lymphome de la zone grise (GZL) et des lymphomes folliculaires ou de la zone marginale transformés (t-FL et t-MZL).

Un total de 95 patients successifs atteints de LBCL R/R ont été inclus dans cette étude. 39 patients ont été traités par allo-SCT entre février 2010 et décembre 2020, avec un âge médian de 56 ans (intervalle 20-71) (donneur apparenté compatible : 13 ; donneur apparenté non compatible : 15 ; donneur non apparenté compatible : 9 ; donneur non apparenté non compatible : 1 sang de cordon = 1). 56 patients ont été traités par thérapie par cellules CAR-T cells de janvier 2019 à janvier 2022, avec un âge médian de 58 ans (intervalle 19-75). L'Axi-Cel a été administré à 40 patients (71,5 %) et Tisa-Cel à 16 patients restants (28,5%). Les principales caractéristiques de ces patients sont résumées dans le Tableau 1. Le nombre médian de traitements antérieurs reçus avant la thérapie cellulaire était de 3 et 2 pour les groupes allo-SCT et CAR-T respectivement, traitements de bridge exclus. Le groupe CAR-T cells comptait une proportion significativement plus élevée de patients avec une maladie réfractaire primaire (71,4 % contre 38,4 %). L'analyse du statut de la maladie au moment de l'allo-SCT comportait 77% de réponses complètes (RC) (n=30), 20% de réponses partielles (RP) (n=8) et 3% de maladie stable (SD)/maladie progressive (PD) (n=1). Tous les patients allogreffés ont reçu un conditionnement d'intensité réduite (RIC) ou un conditionnement non myéloablatifs (NMA).

TABLE 1 : Caractéristiques initiales des patients

	Allo-HSCT, n (%) (n=39)	CAR-T cells, n (%) (n=56)	P*
Âge médian (intervalle)	56 (20 - 71)	58 (19 - 75)	0,24
Sexe masculin, nombre (%)	29 (74,3)	41 (73,2)	0,90
Performance Status 0-1 avant CT, nombre (%)	35 (89,7)	53 (94,6)	0,44
Stade III-IV avant CT, nombre (%)	4 (10,2)	29 (51,7)	<0,01
Bulky masse (>10cm) avant CT, nombre (%)	0	3 (5,3)	0,26
Taux de LDH > UNL avant CT, nombre (%)	4/26 (15,3)	16 (28,5)	0,19
Diagnostic, nombre (%) :			0,01
LBDGC	18 (46)	37 (66)	
t-LF	15 (39)	9 (16)	
t-LZM	4 (10)	1 (2)	
PMBL	0	5 (9)	
LBGH	2 (5)	3 (5)	
GZL	0	1 (2)	
Réfractaire primaire, nombre (%)	15 (38,4)	40 (71,4)	<0,01
Nombre de ligne thérapeutique avant CT (hors bridge)			0,38
Médian	3	2	
Intervalle	(1 - 7)	(1 - 9)	
Antécédent d'autogreffe, nombre (%)	31 (79,6)	10 (17,8)	<0,01
Statut de la maladie avant CT, nombre (%)			<0,01
PD	1 (3)	29 (52)	
SD	0	3 (5)	
RP	8 (20)	14 (25)	
RC	30 (77)	10 (18)	

CT : Thérapie cellulaire (Allo-SCT ou CAR-T cells)

LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules, t-LF : lymphome folliculaire transformé, t-LZM : lymphome de la zone marginale transformé, PMBL : Lymphome primitif du médiastin, LBHG : Lymphome B de haut grade, GZL : Lymphome Grey Zone

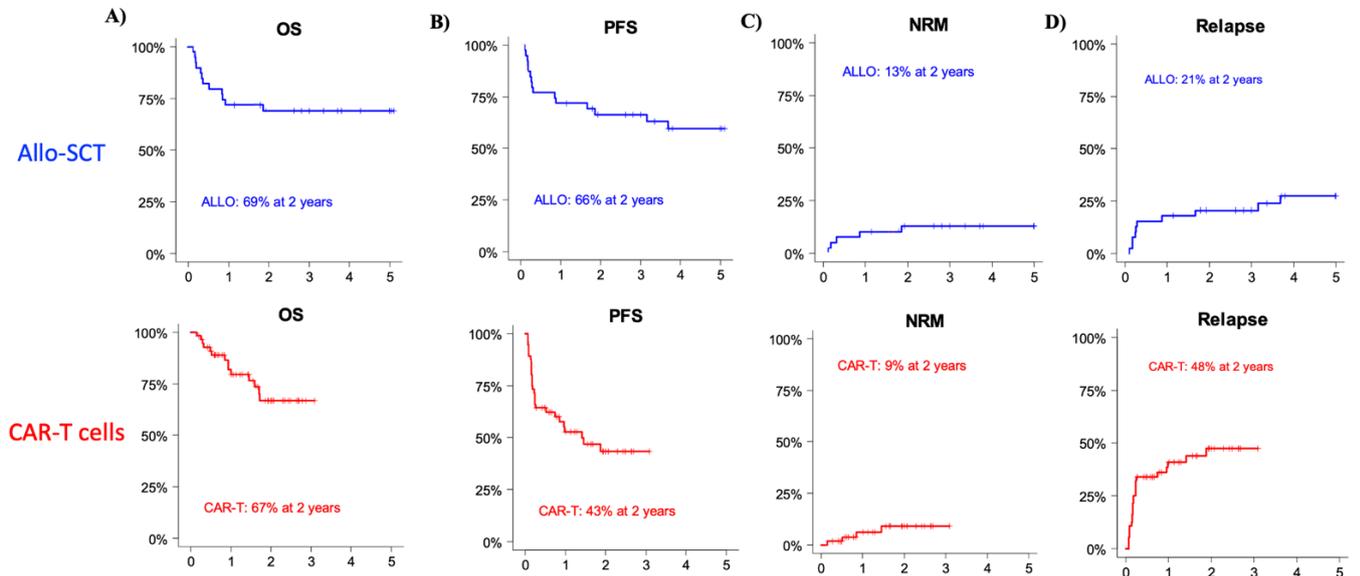
PD : Maladie progressive, SD : Maladie stable, RP : Réponse partielle, RC : Réponse complète

L'estimateur de Kaplan-Meier a été utilisé pour les analyses de la survie globale (OS) et de la survie sans progression (PFS). Les événements de l'OS ont été définis comme le temps écoulé entre la perfusion de la thérapie cellulaire et le décès, quelle qu'en soit la cause. Les événements de PFS ont été définis comme le temps écoulé entre la perfusion et la rechute, la progression ou le décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients sans événements d'OS ou de PFS ont été censurés au moment du dernier contact. La mortalité sans rechute (NRM) a été définie comme les décès survenus sans rechute. Le taux d'incidence de NRM et de rechute/progression ont été calculés en utilisant l'incidence cumulée tenant en compte les risques compétitifs. En cas de rechute après une première immunothérapie (thérapie par CAR-T cells ou allo-SCT), les patients pouvaient subir l'autre immunothérapie. 5 patients ont reçu une allo-SCT après une thérapie CAR-T et 1 patient a bénéficié d'une thérapie par CAR-T cells après une allo-SCT. Ces patients ont été analysés dans leur première cohorte de traitement et n'ont pas été censurés ensuite pour les analyses de survie. Le syndrome de relargage de cytokines (CRS) et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) ont été classés selon le consensus de l'ASTCT (7). Nous avons utilisé les critères Keystone et les classifications des National Institutes of Health pour classer la GVH aiguë et la GVH chronique, respectivement (8,9). Les réponses au traitement ont été évaluées par tomographie par émission de positrons (TEP) selon les critères de Lugano.

Résultats : Les taux d'OS et de PFS à deux ans pour le groupe allo-SCT étaient respectivement de 69% [intervalle de confiance (IC) de 95% : (56-85)] et 66% [IC de 95% : (53-83)] (Figure 1). Parmi les 8 patients en RP au moment de l'allo-SCT, 3 ont progressé après l'allo-SCT, 2 sont décédés de complications infectieuses et 3 sont toujours en RC avec un suivi médian de 5,3 ans. L'incidence cumulée de NRM à 2 ans après l'allo-SCT était de 13% [IC 95% : (6-30)]. L'incidence cumulée de GVH aiguë de grade II-IV et III-IV était de 23% (n=9) et 7,7% (n=3) à 100 jours. L'incidence cumulée de la GVH chronique légère, modérée et sévère à un an était respectivement de 2,6% (n=1), 10,2% (n=4) et 2,6% (n=1).

Les taux d'OS et de PFS à deux ans pour le groupe CAR-T cells étaient respectivement de 67% [IC 95% : (53-84)] et 43% [IC 95% : (31-61)] (Figure 1). L'incidence de rechute/progression à 2 ans était de 48% [IC 95% : (35-65)] et l'incidence de NRM à 2 ans était de 9% [IC 95% : (4-24)]. Des CRS de tous grades sont survenus chez 53 patients (94,6%), dont 2 (3,6%) de grade 3 ou plus. Des ICANS de tous grades sont survenus chez 18 patients (32,2%), dont 4 (7,1%) de grade 3 ou plus. Une ou plusieurs cytopénie(s) prolongée(s) (> 3 mois) de grade 3 ou plus parmi les patients répondeurs ont été observées chez 18 patients (36,7%).

Figure 1 : Résultats de l'allo-SCT et des CAR-T cells



A. OS à 2 ans B. PFS à 2 ans C. NRM à 2 ans D. Rechute/Progression à 2 ans

5 patients ont subi une allo-SCT après un échec de CAR-T, avec un délai médian entre le CAR-T et l'allo-SCT de 293 jours (intervalle de 132 à 567 jours). Un patient était en PR au moment du conditionnement et les 4 autres étaient en CR. Le suivi médian est de 14 mois : 4 patients sont toujours en réponse après l'allo-SCT et seulement 1 patient a eu une rechute précoce (<3 mois).

Discussion : Nos résultats confirment l'efficacité et la sécurité de la thérapie par CAR-T cells dans le LBGC R/R avec des réponses complètes durables chez 40% des patients en 3ème ligne. Alors que les études basées sur des registres ont jusqu'à présent démontré des rémissions durables chez 25 à 40% des patients DLBCL R/R ayant subi une allo-SCT (10), nos données confirment que l'allo-SCT représente une option curative potentielle pour des patients sélectionnés avec une OS et une PFS à deux ans de 69% et 66% respectivement. Cependant, seuls 39 patients ont été allogreffés sur une période de 10 ans, ce qui indique une très stricte sélection des patients pouvant recevoir une allo-SCT.

60% des patients rechuteront après une thérapie par CAR-T cells, ces derniers constituent une préoccupation majeure avec une OS médiane de seulement 6 mois. Dans cette situation, l'allo-SCT avec un conditionnement RIC/NMA représente une option curative potentielle pour un sous-ensemble de patients avec une toxicité acceptable (<15% de NRM dans notre expérience). Récemment, Zurko et al. ont rapporté une étude rétrospective multicentrique évaluant les résultats de l'allo-SCT chez quatre-vingt-huit patients atteints de LBGC R/R après un échec de CAR-T cells (11). L'OS, la PFS et la NRM à un an étaient respectivement de 59 %, 45 % et 22 %. Dans l'analyse multivariée, moins de 2 lignes de thérapie intermédiaire entre CAR-T et allo-SCT et une RC au moment de l'allo-SCT étaient associées à de meilleurs résultats, soutenant l'idée qu'un contrôle de la maladie est nécessaire avant l'allo-SCT. Les résultats de notre petite cohorte de patients allogreffés après un échec de traitement par CAR-T cells sont encourageants mais notre expérience est trop limitée pour pouvoir tirer des conclusions.

Étant donné que l'efficacité de l'allo-SCT est corrélée à une faible charge tumorale et que la majorité des patients rechutent dans les trois premiers mois suivant la thérapie CAR-T cells, il est important d'identifier ces patients qui vont rechuter le plus tôt possible. Ainsi il serait possible de réaliser l'allo-SCT avant que la maladie ne progresse avec une trop forte charge tumorale. Nous devons donc améliorer nos méthodes de diagnostic précoce de rechute. L'évaluation précoce de la réponse à l'aide de la TEP est une piste intéressante. En effet, Kuhn

et al. ont démontré que l'évaluation de la réponse par TEP scanner à 1 mois après les CAR-T était fortement corrélée au devenir du patient (12). De plus, la détection de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) par séquençage de nouvelle génération à haut débit pourrait être un deuxième outil de détection précoce de la rechute. Frank et al. ont montré que l'évaluation non invasive (à partir de sang) de l'ADNtc pouvait permettre de stratifier le risque et de prédire les résultats des patients LBGC traités par CAR T-cells (13). Ainsi, des concentrations plus élevées d'ADNtc avant le traitement étaient associées à une progression après la perfusion des CAR. Au 28^{ème} jour post CAR-T, les patients dont l'ADNtc était détectable présentaient une PFS et une OS médianes de 3 et 19 mois respectivement, alors qu'elles n'étaient pas atteintes pour ceux dont l'ADNtc était indétectable. Ces pistes expérimentales nécessitent une exploration plus approfondie et pourraient permettre d'identifier rapidement les mauvais répondeurs à la thérapie par CAR-T cells.

Bibliographie :

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 4 mars 2021 ; 384 (9) : 842-58.
2. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther.* 4 janv 2017;25(1):285-95.
3. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 3 janv 2019;380(1):45-56.
4. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 17 févr 2022;386(7):640-54.
5. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 18 juin 2022;399(10343):2294-308.
6. Di Blasi R, Le Gouill S, Bachy E, Cartron G, Beauvais D, Le Bras F, et al. Outcome of Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma Patients Relapsing after Anti-CD19 CAR T-Cells and Enrolled in the Descar-T French National Registry. *Blood.* 5 nov 2021 ; 138 (Supplement 1) :885-885.
7. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* avr 2019;25(4):625-38.
8. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* juin 1995 ; 15 (6) : 825-8.
9. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* déc 2005;11(12):945-56.
10. Dholaria B, Savani BN, Huang XJ, Nagler A, Perales MA, Mohty M. The evolving role of allogeneic haematopoietic cell transplantation in the era of chimaeric antigen receptor T-cell therapy. *Br J Haematol.* juin 2021;193(6):1060-75.
11. Zurko J, Ramdial J, Shadman M, Ahmed S, Szabo A, Iovino L, et al. Allogeneic transplant following CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 14 juill 2022;
12. Kuhn A, Roddie C, Kirkwood AA, Menne T, Cuadrado M, Marzolini MAV, et al. Early FDG-PET response predicts CAR-T failure in large B-cell lymphoma. *Blood Advances.* 11 janv 2022;6(1):321-6.
13. Frank MJ, Hossain NM, Bukhari A, Dean E, Spiegel JY, Claire GK, et al. Monitoring of Circulating Tumor DNA Improves Early Relapse Detection After Axicabtagene Ciloleucel Infusion in Large B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Multi-Institutional Trial. *J Clin Oncol.* 20 sept 2021;39(27):3034-43

Allogeneic stem cell transplantation as a curative option for relapsed/refractory large B-cell lymphoma in the era of CAR T-cell therapy: a monocentric retrospective study

Large B-cell lymphomas (LBCL) are aggressive but curable subtypes of non-Hodgkin lymphoma (NHL). Patients with multiple relapses or refractory (R/R) LBCL have a dismal prognosis with a median overall survival (OS) of about 6 months (1). Until recently, allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) was the only curative option for chemotherapy-refractory patients or relapses after autologous stem cell transplantation (auto-SCT). However, its efficacy was limited by significant toxicity and high non-relapse mortality (NRM), mainly due to graft-versus-host disease (GVH) and infections. Lately, approval of autologous CD19-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR-T cells) significantly improved therapeutic management for R/R LBCL after 2 or more lines of systemic therapy, providing long-term remissions in 35 to 40% of patients with manageable toxicity (2,3). Most recently, ZUMA-7 and TRANSFORM trials demonstrated the superiority of second-line CAR-T cells over standard of care chemotherapy for transplant-eligible R/R LBCL (4,5). However, patients relapsing after CAR-T remains a major concern with an overall survival (OS) of 5.2 months (6). In this context, we investigate the potential role of allo-SCT in the CAR-T cell era.

To better define which LBCL patients could benefit from allo-SCT now that CAR-T therapy has become a standard of care in third line therapy, we retrospectively studied all adult patients (age > 18 years) who underwent allo-SCT or CAR-T from February 2010 to January 2022 at Institute Paoli-Calmettes (Marseille, France). LBCL included diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), high-grade B-cell lymphoma with translocations involving MYC and BCL2 or BCL6, or Burkitt like-lymphoma (HGBL), Primary Mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL), Grey-Zone lymphoma (GZL), and transformed follicular or marginal zone lymphoma (t-FL and t-MZL). A total of 95 successive patients with R/R LBCL were included in this study. Thirty-nine patients were treated with allo-SCT from February 2010 to December 2020, with a median age of 56 years old (range 20-71) (matched related donor: 13; mismatched related donor: 15; matched unrelated donor: 9; mismatched unrelated donor: 1 cord blood = 1). Fifty-six patients

were treated with CAR-T cell therapy from January 2019 to January 2022, with a median age of 58 years old (range 19-75). Axi-Cel was administered to 71,5% of patients (n=40) and Tisa-Cel was administered to the remaining patients (n=16). Main characteristics of these patients are summarized in Table 1. Median number of prior lines received before cellular therapy were 3 and 2 for allo-SCT and CAR-T groups respectively, bridging therapy excluded. The CAR-T group had a significantly greater proportion of patients with primary refractory disease (71,4% vs 38,4%). Disease status at the time of allo-SCT was complete response (CR) in 77% (n=30), partial response (PR) in 20% (n=8) and stable disease/progressive disease (SD/PD) in 3% (n=1) of patients. All transplanted patients received reduced intensity conditioning (RIC) or non-myeloablative (NMA) conditioning regimens.

The Kaplan-Meier estimator was used to analyze OS and progression-free survival (PFS). Events for OS were defined as the time from cellular therapy infusion until death of any cause; and events for PFS as the time from infusion until relapse, progression or death from any cause. Patients without PFS/OS events were censored at the time of last contact. Non-relapse-mortality (NRM) was defined as deaths without relapse. The cumulative incidence rate of NRM and relapse/progression rate were calculated using cumulative incidence to account for competing risks. Patients could undergo the alternate immunotherapy (CAR T-cell therapy or allo-SCT) in case of relapse after the first immunotherapy. Five patients underwent allo-SCT after CAR-T cells therapy and one patient underwent CAR T-cell therapy after allo-SCT. These patients were included in their first treatment cohort and were not censored for survival analysis. Cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell neurotoxicity syndrome (ICANS) were graded according the ASTCT consensus (7). We used the Keystone criteria and the National Institutes of Health classifications for grading acute GVHD and chronic GVHD, respectively (8,9). Treatment responses were assessed by positron emission tomography (PET) using Lugano criterias.

The two-year OS and PFS rates for the allo-SCT group were 69% [95% confidence interval (CI): (56-85)] and 66% [95% CI: (53-83)] respectively (Figure 1). Among the eight patients in PR at the time of allo-SCT, three progressed after allo-SCT, two died from infectious complications and three are in CR with a median follow up of 5,3 years. The cumulative incidence of NRM at 2-years post allo-SCT was 13% [95% CI: (6–30)]. The cumulative incidence of grade II-IV and III-IV acute GVHD were 23% (n=9) and 7,7% (n=3) at 100 days.

The cumulative incidence of mild, moderate, and severe chronic GVHD at 1-year was 2,6% (n=1), 10,2% (n=4) and 2,6% (n=1) respectively.

The two-year OS and PFS rates for the CAR-T group were 67% [95% confidence CI: (53-84)] and 43% [95% CI: (31-61)] respectively (Figure 1). The incidence of relapse/progression at 2-year was 48% [95% CI: (35-65)] and the incidence of NRM at 2-year was 9% [95% CI: (4-24)]. CRS of any grade occurred in 53 patients (94,6%), including 2 (3,6%) with grade 3 or higher. ICANS of any grade occurred in 18 patients (32,2%), including 4 (7,1%) with grade 3 or higher. Prolonged cytopenia (> 3 months) of grade 3 or higher among responder patients were seen in 18 patients (36,7%).

Five patients underwent allo-SCT after CAR-T failure, with a median time between CAR-T and allo-SCT of 293 days (range 132-567 days). One patient was in PR at the time of conditioning and the four others were in CR. With a median follow up of 14 months: four patients are still in response after allo-SCT and only one patient had an early relapse (<3 months).

Our results confirm the efficacy and safety of CAR-T cells in R/R LBCL with durable complete responses in 40% of patients in the 3rd line setting. While registry-based studies to date have demonstrated durable remissions in 25% to 40% of DLBCL R/R patients who underwent allo-SCT (10), our data confirm that allo-SCT represents a potential curative option for selected patients with 2-year OS and PFS of 69% and 66% respectively. However, only thirty-nine patients were treated with allo-SCT over a period of ten years, indicating a very strict selection of patients undergoing allo-SCT.

60% of patients will relapse after CAR-T cell therapy hence representing a major concern with a median OS of only 6 months. In this situation, reduced-intensity conditioning/non-myeloablative conditioning (RIC/NMA) allo-SCT stands as a potential curative option for a subset of patients with acceptable toxicity (<15% NRM in our experience). Recently, Zurko et al. reported a multicenter retrospective study assessing outcomes of allo-SCT in LBCL patients following CAR-T failure including eighty-eight patients with R/R LBCL (11). One-year OS, PFS, and NRM were 59%, 45%, and 22% respectively. In multivariate analysis, <2 lines of intermediate therapy between CAR-T and allo-SCT and a complete response at the time of allo-SCT were associated with better outcomes, supporting the idea that disease control is required before allo-SCT. The results of our small cohort of patients who underwent allo-transplantation

after CAR-T failure are encouraging, yet the numbers remain too low to draw any definitive conclusions.

Since the efficacy of allo-SCT correlates with low tumor burden and the majority of patients relapse within the first three months after CAR T-cell therapy, it is important to identify patients who will relapse as early as possible in order to perform allo-SCT before a significant tumor burden develops. Thus, we need to improve our methods for early diagnosis of relapse. Early response assessment using PET is an interesting lead. Indeed, Kuhn et al. demonstrated that response assessment by PET 1 month after CAR-T was highly correlated with patient outcome (12). Furthermore, measurement of tumor-associated clonotype in cell-free circulating DNA using next-generation sequencing could be another tool for early detection of relapse. Frank et al. showed that noninvasive circulating tumor DNA (ctDNA) assessment could risk stratify and predict outcomes of patients undergoing CAR T-cell for the treatment of LBCL (13). Thus, higher pre-treatment ctDNA concentrations were associated with progression after axi-cel infusion. At day 28 post CAR-T, patients with detectable ctDNA had a median PFS and OS of 3 and 19 months respectively, whereas they were not achieved for those with undetectable ctDNA. Those experimental leads require further exploration and could help to identify poor responders to CAR-T cell therapy.

III- Discussion

A) Résultats de l'allogreffe

Avec une OS et une PFS à 2 ans de 69% et 66% nos résultats d'allogreffe chez les patients LBGC R/R sont supérieurs à ceux majoritairement rapportés dans la littérature. Il est nécessaire de souligner que dans notre étude, le traitement de ces 39 patients par allogreffe s'est étendu sur une période de 10 ans, laissant suggérer une sélection très stricte des patients. En termes d'âge et de comorbidités, avec un âge médian de 57 ans (intervalle allant de 20 à 71 ans) et un score de comorbidité de Sorror médian est de 3 (intervalle allant de 0 à 6), nos patients semblent se situer dans la moyenne des patients généralement allogreffés. En revanche, concernant le statut hématologique, la majorité des patients présentaient une maladie contrôlée avec 77% de RC (n=30) et seulement 2,5% (n=1) de maladies stables/progressives, pouvant témoigner en partie de cette rigoureuse sélection.

L'analyse du profil de sécurité nous montre une NRM à 2 ans de 13% moins élevée que celles décrites dans la littérature, avoisinant les 30% (67). En revanche elle est similaire à celle constatée dans notre étude précédemment citée, qui était de 14% (48). Dans notre étude, les causes des décès non liés à la rechute sont d'ordre infectieuse. Parmi les 5 décès constatés, 2 sont survenus de façon précoce dans les 3 mois suivant la procédure d'allogreffe (choc septique avec défaillance respiratoire et défaillance neurologique d'origine virale), et 1 décès est survenu dans les 6 mois (tableau d'encéphalopathie d'origine infectieuse associée à une détresse respiratoire aiguë). Les raisons des deux autres décès sont une pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa* et de multiples complications infectieuses dans un contexte d'aplasie médullaire au décours de l'allogreffe.

Une des raisons pouvant expliquer le faible taux de NRM est l'exclusivité des conditionnements de type RIC/NMA (n=23/n=16) limitant les toxicités de la procédure d'allogreffe. Concernant la GvHD, les incidences cumulées de GvHD aiguë de grade II à IV à 100 jours (30,7% et 7,7% de grade III à IV) restent contrôlées dans des valeurs attendues par rapport aux taux de GvHD décrits dans la littérature chez des patients allogreffés pour des LBGC et/ou avec un conditionnement RIC/NMA (45,68,69).

B) Résultats des CAR-T cells

Nos résultats de survie chez les patients ayant bénéficié d'une thérapie par CAR-T cells montrant un taux de réponse globale et un taux de RC à 1 mois de 88,6% et de 56,6% respectivement et des OS et PFS à 2 ans de 67 et de 43% rejoignent ceux de vie réelle décrits dans la littérature (Table 1).

Table 1 : Résultats d'efficacité des CAR-T cells des données de vie réelle aux USA et en France

	USA ¹	France ²	IPC, France
Nombre de patients	n=149 / n=75	n=209 / n=209	n=40 / n=16
Type(s) de CAR-T	Axi-cel / Tisa - cel	Axi-cel / Tisa-cel	Axi-cel / Tisa-cel
ORR à 1 mois	72% / 59%	80% / 66%	88,6%
RC à 1 mois	43% / 44%	60% / 42%	56,6%
PFS à 1 an	46,6% / 33,2%	47% / 33%	53%
OS à 1 an	63,5% / 48,8%	63% / 49%	82%

¹ Riedell et al : Étude multicentrique rétrospective des résultats cliniques, de toxicités et des modes d'utilisation dans les institutions de l'utilisation commerciale d'Axi-cel et Tisa-cel pour les patients R/R pour un LBGC

² Registre national français DESCAR-T des patients traités par CAR-T cells en France, données présentées au congrès de l'European Hematology Association (EHA) 2021 par le Pr Bachy

L'analyse du profil de toxicité avec les incidences de CRS et d'ICANS observés dans notre cohorte rejoignent également ceux décrits dans les données de vie réelle américaine et française (Table 2). Ces résultats confirment la faisabilité, l'efficacité et le profil de tolérance attendu des CAR-T cells dans notre centre, incitant la poursuite et le développement de cette activité compte tenu du service rendu au patient.

Table 2 : Résultats de toxicités des CAR-T cells des données de vie réelle aux USA et en France

	USA ¹	France ²	IPC, France
Nombre de patients	n=149 / n=75	n=705	n=40 / n=16
Type(s) de CAR-T	Axi-cel / Tisa - cel	Axi-cel / Tisa-cel	Axi-cel / Tisa-cel
% CRS	/	83,2%	97,5% / 87,5%
% CRS grade 3-4	13% / 1%	8,6%	5% / 0%
% ICANS	/	40,9%	40% / 12,5%
% ICANS grade 3-4	41% / 1%	11%	10% / 0%

¹ Riedell et al : Étude multicentrique rétrospective des résultats cliniques, de toxicités et des modes d'utilisation dans les institutions de l'utilisation commerciale d'Axi-cel et Tisa-cel pour les patients R/R pour un LBGC

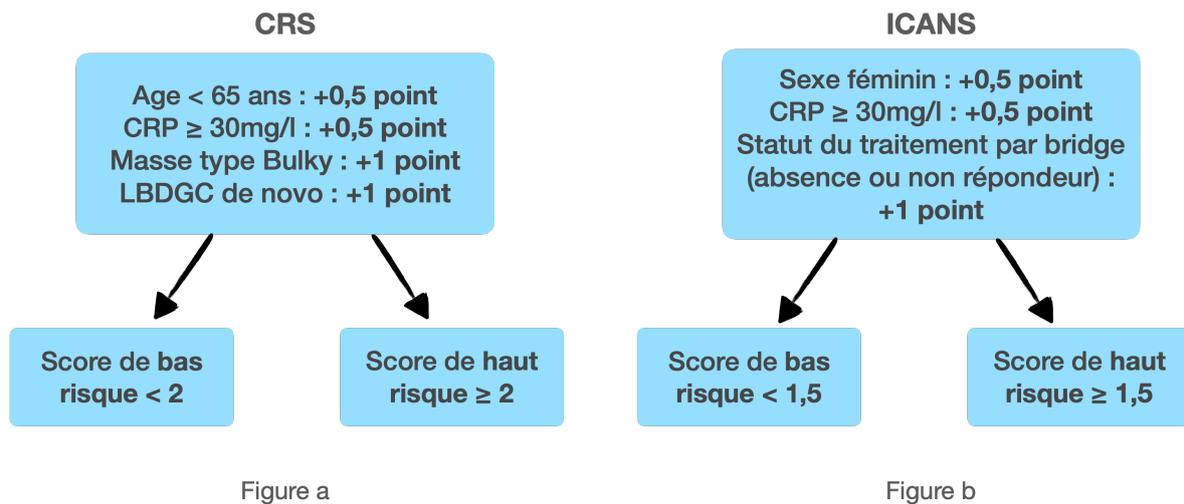
² Registre national français DESCAR-T des patients traités par CAR-T cells en France, données de toxicité présentées à l'EHA 2022 par le Dr SESQUES

Par ailleurs les données issues de la littérature, ont permis d'identifier certains paramètres biologiques jouant un rôle prédictif de toxicités spécifiques aux CAR-T cells (CRS et ICANS). Il a ainsi été montré qu'un taux élevé de CRP (>30), de ferritine et de LDH étaient des facteurs de risque de développer un CRS comme un ICANS et un fibrinogène élevé, de développer un ICANS (55,70).

L'analyse du grand registre national DESCAR-T a permis d'établir deux scores prédictifs de risque de CRS et d'ICANS selon les facteurs de risque identifiés (Figure 8). En parallèle, Pennisi et al. ont adapté à la thérapie par CAR-T cells le score EASIX (Endothelial Activation and Stress Index) ($[\text{LDH en U/L}] \times [\text{créatinine en mg/dl}] / \text{plaquettes en G/l}$) marqueur de dommages endothéliaux dont la corrélation a été établie avec les résultats de l'allo-SCT (71,72). Une augmentation de la créatinine n'étant observée que dans de rares cas de CRS sévères, cette dernière a été remplacée par la CRP dont l'augmentation est connue pour être associée à un risque de CRS et d'ICANS. Ainsi le score modifié-EASIX (m-EASIX) ($[\text{LDH en U/L}] \times [\text{CRP en mg/l}] / \text{plaquettes en G/l}$) en plus d'être un indicateur puissant du risque de CRS et d'ICANS, permet de distinguer les patients à risque de CRS et d'ICANS sévère.

On souligne que ni la survenue d'un CRS ou ICANS grave (\geq grade 3) ni l'utilisation de Tocilizumab ou de corticoïdes n'ont d'impact sur la survie globale des patients (73).

Figure 8 : Scores prédictifs de risque de CRS (Figure 8a) et d'ICANS (Figure 8b)

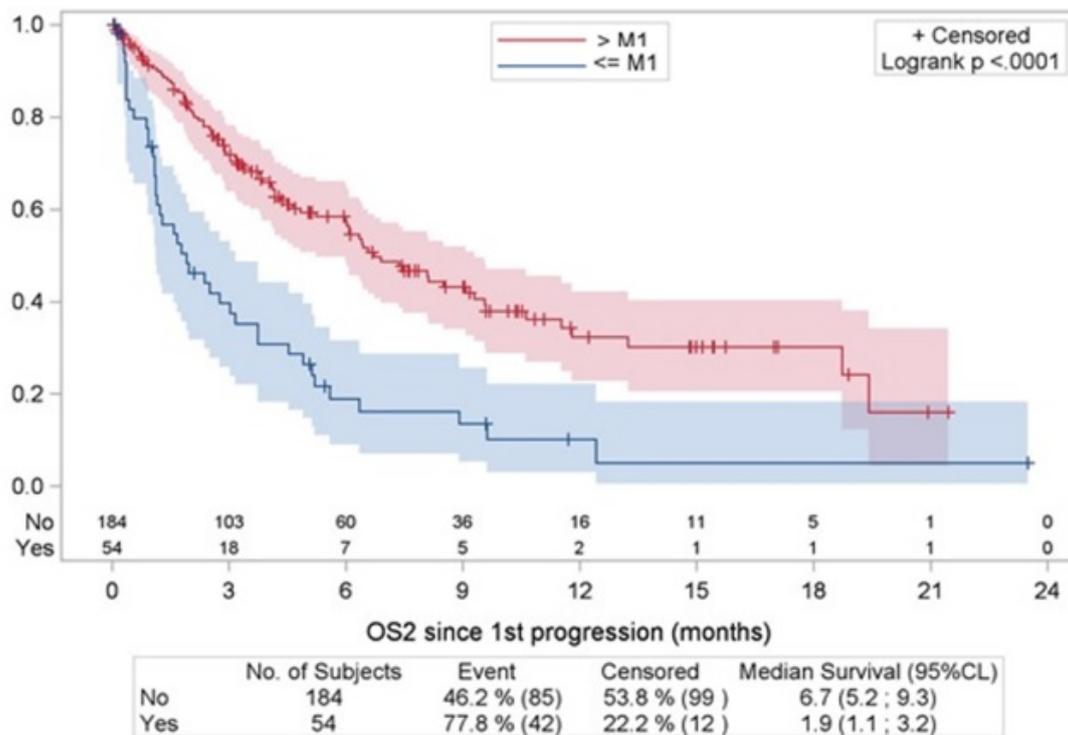


A partir du registre national français DESCAR-T des patients traités par CAR-T cells en France, données présentées à l'EHA 2021 par le Dr SESQUES

C) Quel devenir pour les patients en échec de CAR-T cells

Bien que la thérapie par CAR-T cells constitue une avancée majeure dans la prise en charge des LBGC R/R, les échecs en sont néanmoins fréquents et constituent un défi thérapeutique majeur. En effet, parmi 550 patients enregistrés dans le registre DESCAR-T, 43,3% ont vu leur maladie progresser ou rechuter avec un suivi médian de 7,9 mois (74). De plus, ces échecs surviennent pour la plupart de façon précoce, dans les 3 mois suivant la procédure (PFS médiane de 2,7 mois). Dans cette cohorte, 22,7% des patients ont présenté un échec très précoce (<1 mois), et 65,5% dans les 3 mois suivant la procédure. Parmi les facteurs prédictifs de survie sortant dans les analyses multivariées, on retrouve un taux de LDH et de CRP élevé lors de la réinfusion, des CAR-T et un échec précoce < 1 mois (Figure 9).

Figure 9 : Survie globale chez les patients LBGC R/R rechutant après thérapie par CAR-T cells, selon l'intervalle entre l'infusion des CAR et la rechute (< 1 mois et > 1 mois), *Di Blasi – Blood 2021*



Parmi les patients en échec de CAR-T cells, une partie seulement des patients bénéficieront de traitements ultérieurs. Zurko et al, a étudié de façon rétrospective multicentrique le devenir de ces patients LBGC R/R en progression après un traitement par CAR-T cells (75). Sur 400 patients traités inclus dans l'analyse et avec un suivi médian de 22,4 mois, 190 patients (48%) ont présenté une progression post CAR-T cells. En cas de progression, seuls 125 patients (65,5%) ont reçu d'autres thérapies. On souligne que les patients étaient plus susceptibles de recevoir des thérapies de rattrapage si leur meilleure réponse au CAR-T cells était une réponse complète ($p=0,026$) ou partielle ($p=0,015$).

L'US Lymphoma CAR-T Cells Consortium s'est également interrogé sur la survie des patients LBGC en progression post CAR-T cells (76). Parmi 275 patients ayant reçu Axi-cel dans 17 centres américains, avec un suivi médian de 12,9 mois, 136 patients (49%) ont vu leur maladie progresser. Des analyses multivariées ont analysé l'impact de certains paramètres sur l'OS post progression. Ainsi les patients qui ont présenté une réponse initiale à l'Axi-cel avaient une

survie accrue après la progression de l'Axi-cel (hazard ratio (HR)=0,45) et plus le temps entre la réinjection des CAR-T et la rechute était long, meilleur était leur survie (HR=0,86 pour une augmentation de 1 mois du temps jusqu'à la progression). Les patients qui ont présenté un CRS sévère (grade 3 ou plus) et un traitement de bridge entre la leucaphérèse et la perfusion d'Axi-cel (HR=5,39 et HR, 2,11 respectivement) ont également vu leur survie diminuer. Dernièrement, l'étude de la cohorte DESCAR-T a montré que parmi 120 patients en échec de CAR-T cells pour lesquels nous disposons de données de réponse au traitement de rattrapage, le taux de réponse globale (RC + RP) était seulement de 14,1% (6,6% de RC et 7,5% de RP). Avec seulement un patient présentant une maladie stable, tous les autres patients avaient une maladie progressive (70,8%) (74).

Dans les précédentes études citées ci-dessus, les principaux traitements de rattrapage dont ont bénéficié les patients en échec de CAR-T cells étaient les suivants, utilisés seul ou en association :

- immunothérapie (Rituximab, Daratumomab, Polatuzumab)
- combinaison de chimiothérapie (R-DHAOx, R-ICE, Pola-R-Bendamustine)
- inhibiteurs de contrôle immunitaires (Nivolumab, Pembrolizumab)
- Lenalidomide
- thérapies ciblées (Venetoclax, inhibiteur du BTK)
- Auto et allo-SCT, voire une seconde thérapie par CAR-T cells

Gauthier et al. ont apporté les résultats de l'étude de phase 1/2 évaluant comme option thérapeutique une seconde infusion de CAR-T (CART2) par le même CAR anti-CD19 après un échec d'une première infusion (CART1) (77). Parmi les 44 patients étudiés, 21 patients avaient un LNH (20 LBGC et 1 lymphome du manteau) et leurs statuts avant CART2 étaient les suivants : pas de réponse à CART1, rechute après une RC initiale, ou une RP après CART1. Le délai médian entre CART1 et CART2 de 2,3 mois (intervalle, 0,9-23). Parmi ces 21 patients LNH, l'ORR après CART2 était de 52% (4 RC et 7 RP). Chez les patients en meilleure réponse (RC ou RP) au 28ème jour après CART2, la durée médiane de la réponse était de 6 mois et l'OS estimées à 2 ans était de 36 % (19 % chez les non-répondeurs). 5 des 11 (45%) patients répondeurs ont obtenu une réponse durable (>6 mois), parmi eux 3 ont bénéficié d'une allo-SCT en situation de RC.

Les mécanismes d'échec de la thérapie par CAR-T cells sont potentiellement multiples et non complètement élucidés. Ils peuvent impliquer une mauvaise fonction des cellules T, un microenvironnement tumoral immunosuppresseur et la perte d'expression de l'antigène ciblé. Dans le travail de Gauthier et al., les deux perfusions de CAR ont utilisé des produits cellulaires provenant de la même leucaphérèse, avec le même protocole de fabrication des CAR, suggérant une même qualité intrinsèque des produits reçus. Une perte d'expression du CD19 a été observée chez seulement 1 des 20 patients pour lesquels des données étaient disponibles au moment de la progression.

On sait également que l'expansion et la persistance des CAR sont nécessaires à l'obtention de réponses durables. Dans cette étude, une dose supérieure de CART2 par rapport à la dose CART1 et une lymphodéplétion par Cyclophosphamide + Fludarabine étaient associées à de meilleures réponses. Par ailleurs, les différences dans l'environnement particulier de l'hôte et l'état de la maladie qui ont précédé les deux perfusions ont pu avoir un impact sur les résultats. A ce jour, l'efficacité d'une seconde administration de CAR chez les patients n'ayant pas obtenu de rémission durable reste controversée (78).

D) Vers une identification précoce des patients réfractaires au CAR-T cells

1) Facteurs de risque de rechute

A ce jour, différents marqueurs prédictifs d'échec au CAR-T cells ont été mis en évidence. Ainsi *Nastoupil et al* ont identifié dans une étude multicentrique prospective de 298 patients américains recevant l'Axi-cel pour un LBGC R/R, qu'un PS élevé (compris entre 2 et 4) ou des taux de LDH augmentés avant la chimiothérapie de conditionnement étaient associés à des PFS et OS plus basses - données confirmées en analyses multivariées par d'autres études de vie réelle européennes (62,79,80). De même, il apparaît que plus la masse tumorale est faible avant les CAR, plus le traitement sera mis en place précocement et meilleur sera leur efficacité (importance du nombre de lignes reçues avant les CAR-T cells et l'éventuelle nécessité d'un bridge). En revanche les taux de CRS ou d'ICANS sévère (grade 3 ou plus) ne serait pas associé au risque de progression (76).

Les travaux de Vercellino et al portant sur l'identification de facteurs prédictifs d'échec chez des patients LBGC R/R recevant des CAR-T cells, ont étudié les caractéristiques de 116 patients recevant Axi-cel (n=49) ou Tisa-cel (n=67) du moment de la décision thérapeutique au moment du traitement. Dans cette étude, 55 patients ont présenté un échec thérapeutique, dont 27 (49%)

de façon précoce (<1mois), avec des taux d'OS et de PFS à 1 an de 47,2% et de 67% respectivement. Les analyses multivariées ont mis en évidence qu'un MTV total >80ml sur le TEP-scanner baseline était un facteur de risque influençant la survie. Parmi les autres facteurs de risque de progression identifiés, on retrouve dans cette étude l'augmentation des LDH, de la CRP et un nombre d'atteintes extra-nodales >2 sur le TEP-scanner baseline. Dean et al ont confirmé que le taux de MTV évalué par TEP-scanner en pré-thérapeutique des CAR-T cells était associée à la PFS et à l'OS des patients LBGC recevant l'Axi-cel (81).

2) Diagnostic par TEP-scanner

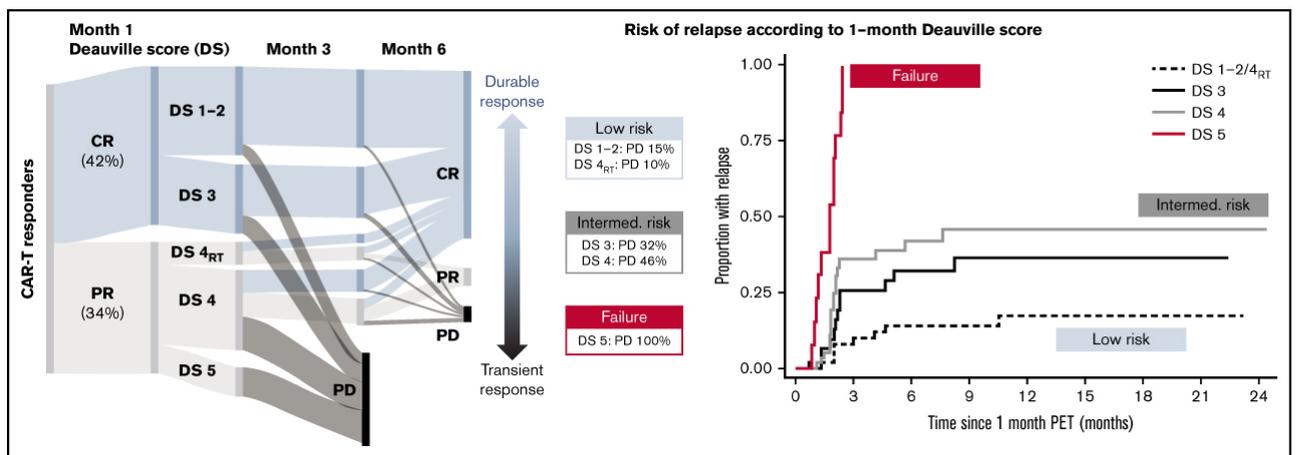
Le TEP-scanner constitue le gold standard de l'évaluation de la réponse dans la prise en charge des LBGC, il était donc logique d'exploiter la capacité prédictive précoce de cet outil au décours d'un traitement par CAR-T cells. Une des méthodes semi-quantitatives utilisées pour son interprétation est la mesure du volume tumoral métabolique (MTV). Ce dernier intègre à la fois l'intensité de la fixation et le volume de la tumeur, permettant la détection de toutes les régions métaboliquement actives au sein de la masse tumorale permettant des informations cliniques précises. Ainsi un MTV élevé prédit de moins bons résultats dans les lymphomes traités par chimiothérapie.

L'intérêt d'une évaluation par TEP-scanner précoce - à 1 mois post traitement par CAR-T cells - a été étudié dans une petite cohorte de 7 patients LBGC R/R, en se basant sur cette variation du MTV (82). Shah et al, a ainsi montré dans cette étude prospective que les 3 patients sans MTV résiduel étaient tous en rémission plus de 2 ans après le traitement et les 4 patients présentant une réponse moins que complète ont tous rechuté par la suite. Alors que nous pourrions craindre des risques de faux positifs lors de l'interprétation des examens au décours des CAR-T cells - liés d'une part à la réaction inflammatoire systémique déclenchée par l'immunothérapie et à l'infiltration des tumeurs par les CAR d'autre part, - les éventuels épisodes de CRS n'ont pas influencé l'interprétation des résultats.

L'intérêt du TEP-scanner précoce à 1 mois comme outil de prédiction des rémissions durables a été conforté par les travaux de Kuhn et al (83). Le suivi par TEP-scanner de 171 patients LBGC R/R traités par CAR-T cells a été étudié dans une étude rétrospective multicentrique. Bien que les patients avec une rémission précoce Deauville 1 à 2 aient présenté d'excellents résultats à long terme, les patients avec une réponse Deauville 3 à 4 avaient un risque de rechute précoce de 31 % et de 46 % respectivement. Les patients avec une réponse précoce Deauville

5 ont tous progressé au troisième mois. La différence de PFS selon la réponse de Deauville était hautement significative et bien séparée en 4 catégories pronostiques (Figure 10). L'évaluation précoce par TEP-scanner à 1 mois offre un outil précieux pour guider les décisions thérapeutiques ultérieures.

Figure 10 : Résultats de la réponse aux CAR-T cells selon le score de Deauville à 1 mois, *Kuhnl – Blood Adv. 2022*

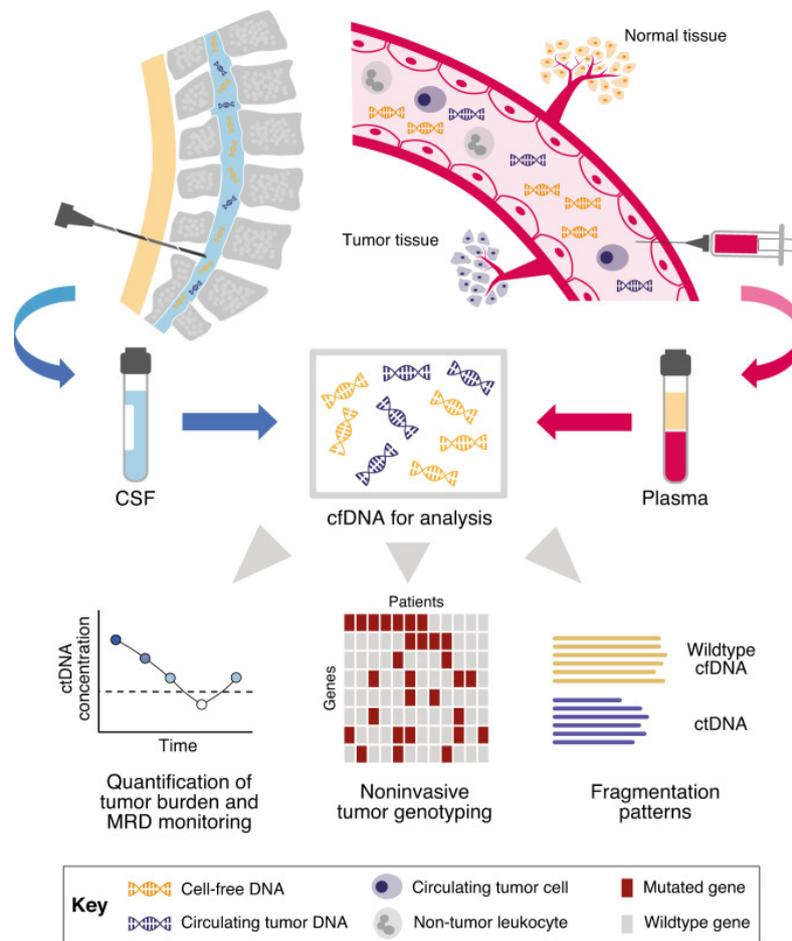


A. Dynamique de la réponse **B.** Temps jusqu'à la rechute

3) Diagnostic par détection de l'ADNtc

Parmi les méthodes d'avenir permettant le monitoring de la réponse dans les lymphomes, la détection de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) pourrait constituer une méthode non invasive intéressante. Cette puissante méthode d'identification des aberrations génétiques spécifiques de tumeurs au diagnostic, classiquement à partir de sang périphérique, avait déjà permis de montrer que des niveaux élevés d'ADNtc avant traitement étaient corrélés à des stades avancés de LBDGC (Figure 11). Le suivi en temps réel des niveaux d'ADNtc pendant le traitement de plusieurs sous type de lymphomes, comprenant le LBDGC, a été exploré montrant que cette technique pouvait prédire les résultats cliniques de la réponse en fin de traitement et le risque de progression au décours du traitement. A ce jour, cette méthode encore non utilisée en routine, se pose comme un outil biologique puissant permettant de compléter les informations fournies par les évaluations d'imagerie métabolique (84).

Figure 11 : Exploration de l'ADN libre issu de cellules saines et d'ADN tumoral circulant issu de lymphome, *Lauer – Leukemia 2022*



L'ADN libre de cellules et d'ADN tumoral circulant sont libérés par les tissus malins et non malins dans la circulation sanguine, mais également et de façon plus invasive dans le liquide céphalo-rachidien, la moelle osseuse, l'ascite ou le liquide pleural.

Étapes d'analyse de l'ADNtc : quantification de la charge tumorale et le suivi de la maladie résiduelle minimale (MRD) pendant et après les thérapies (pouvant être détecté par séquençage nouvelle génération (NGS) ou par réaction en chaîne par polymérase (PCR), le génotypage non invasif de la tumeur pour la classification des lymphomes et la caractérisation de l'hétérogénéité tumorale.

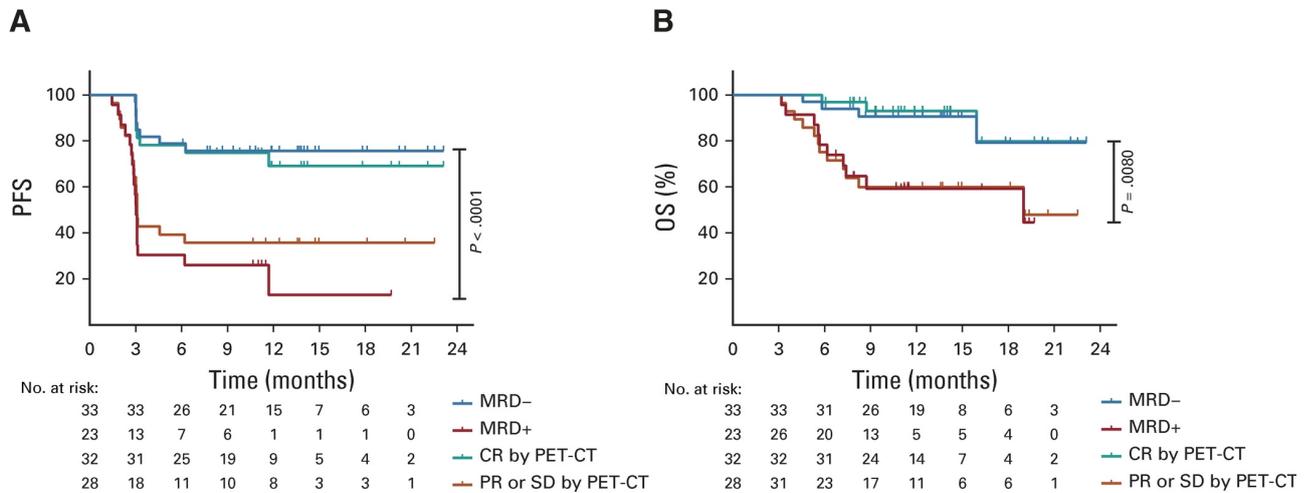
Pour explorer le rôle prédictif de la mesure de l'ADNtc, Kurtz et al ont étudié de façon dynamique et multicentrique l'ADNtc de 217 patients traités pour un LBDGC (85). La valeur pronostique de l'ADNtc a été évaluée dans le contexte des facteurs de risque déjà établis, à savoir le score IPI et les résultats des TEP intermédiaires. Avant traitement l'ADNtc était

délectable chez 98% des patients. L'étude a montré que la réponse moléculaire par la mesure de l'ADNtc avant traitement était un facteur pronostique indépendant de PFS et d'OS pour les LBGC.

Concernant l'évaluation de l'ADNtc au décours du traitement, plusieurs études ont démontré l'intérêt de son analyse dans la surveillance des patients LBDGC en RC, facilitant ainsi la détection de la récurrence dans la majorité des cas, et ce jusqu'à 3 à 6 mois avant l'imagerie (86). Kurtz et al ont étudié de façon prospective l'ADNtc de sang périphérique de 75 patients comparés aux résultats du TEP-scanner au cours du suivi thérapeutique (87). Avant le traitement, la maladie moléculaire a été détectée dans le plasma de 82 % des patients, mais elle a été détectée beaucoup plus fréquemment dans le plasma au moment de la rechute (100 % contre 30 % ; $P = 0,001$). De plus, la détection de la maladie moléculaire dans le plasma a souvent précédé la détection de la rechute par TEP-scanner chez les patients initialement en rémission. Pendant les périodes de surveillance précédant la rechute, la mesure de l'ADNtc a montré une meilleure spécificité (100 % vs 56 %, $P < 0,0001$) et une sensibilité similaire (31 % vs 55 %, $P = 0,4$) au TEP-scanner.

Dans le cadre spécifique des CAR-T cells, Frank et al ont exploré dans une étude prospective multicentrique la valeur pronostique de l'ADNtc par séquençage à haut débit des immunoglobulines avant (début de la chimiothérapie de lymphodéplétion) et après traitement par Axi-cel (jusqu'à la progression ou un an après la réinfusion) (Figure 12) (88). Avant traitement, l'ADNtc était détectable chez 96% des patients. Les concentrations d'ADNtc les plus élevées avant le traitement étaient associées à une progression post CAR-T et au développement de CRS et/ou d'ICANS. 70 % des patients répondant de manière durable avaient un ADNtc non détectable une semaine après la perfusion d'Axi-cel contre 13 % des patients en progression ($P < 0,0001$). Au 28^{ème} jour, les patients dont l'ADNtc était détectable présentaient une PFS et une OS médiane de 3 mois et de 19 mois, contre des valeurs non atteintes chez ceux dont l'ADNtc était indétectable ($P < 0,0001$ et $P = 0,0080$ respectivement). Parmi les patients présentant une réponse partielle ou une maladie stable sur le TEP-scanner au 28^{ème} jour, 1 patient sur 10 avec un ADNtc indétectable de façon concomitante a rechuté. En revanche 15 patients sur 17 avec un ADNtc détectable au même moment ont rechuté ($P = 0,0001$). L'ADNtc a été détecté au moment de la rechute par TEP-scanner ou avant celle-ci chez 29 patients sur 30 (94 %). Tous les patients ayant répondu de manière durable avaient un ADNtc indétectable 3 mois ou plus après la perfusion d'Axi-cel.

Figure 12 : Résultats de la réponse aux CAR-T cells basés sur l'évaluation par TEP-scanner et du statut MRD par détection de l'ADNtc, *Frank – JCO 2021*



A. PFS en fonction du statut MRD au 28^{ème} jour **B.** OS en fonction du statut MRD au 28^{ème} jour Négatif (bleu) ou positif (rouge), et du statut clinique déterminé par l'imagerie au 28^{ème}, RC (vert) ou RP ou SD (orange). Les patients qui étaient MRD- avaient une PFS médiane plus longue (non atteinte contre 3 mois ($P < 0,0001$)) et une OS médiane plus longue (non atteinte contre 19 mois ($P = 0,0080$)) par rapport à ceux qui étaient MRD+. Les patients qui présentaient une maladie TEP-FDG avide au 28^{ème} jour avaient une PFS médiane de 3,1 mois contre non atteinte ($P = 0,0018$) et une OS médiane de 19 mois contre non atteinte ($P = 0,0033$) comparés à ceux qui ont obtenu une RC.

Ces études montrent que la détection de la maladie moléculaire par séquençage haut débit des immunoglobulines plasmatiques compte tenu de sa haute spécificité, pourrait être une stratégie précieuse pour la surveillance des LBGC après un traitement par CAR-T cells. De plus, cette méthode a pour avantages d'être précoce et non invasive.

E) Allogreffe après échec de CAR-T cells

La plus grande cohorte rapportée à ce jour exposant les résultats de l'allogreffe chez des patients LBGC R/R en échec de CAR-T cells, rassemble 88 patients (89). Dans cette étude, l'âge médian au moment de l'allo-SCT était de 54 ans (intervalle 19-72), le délai médian entre les CAR-T cells et l'allo-SCT était de 255 jours et le nombre médian de lignes de traitement entre la perfusion de CAR-T cells et l'allo-SCT était de 1 (intervalle 0-7). L'état de la maladie au moment de l'allo-SCT était une RC chez la moitié des cas (51% des cas ($n=45$)), une RP dans 25% des cas ($n=22$) et une maladie stable ou progressive dans 24% des cas ($n=21$). Des régimes

de conditionnement RIC/NMA ont été utilisés dans 77 % des cas (n=68) et les types de donneurs les plus utilisés étaient les donneurs non-apparentés compatibles (39 %), suivis des donneurs haplo-identiques (30 %) et des donneurs apparentés compatibles (26 %). Les résultats de cette étude ont montré une OS, une PFS et une NRM à un an de 59 %, 45 % et 39 % respectivement. Dans l'analyse multivariée, avoir reçu moins de 2 lignes de thérapie intermédiaire entre les CAR-T cells et l'allo-SCT, et avoir une RC au moment de l'allo-SCT étaient associées à une meilleure survie, incitant à proposer préférentiellement l'allogreffe à des patients pour lesquels un contrôle de la maladie a pu être obtenu suite à leur progression. On souligne que le traitement par CAR-T cells au préalable ne semble pas augmenter le risque de NRM et de GvHD après l'allogreffe (39).

Dans notre centre, 5 patients en échec de CAR-T cells ont pu bénéficier d'une allogreffe. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau ci-dessous (Table 3).

Table 3 : Caractéristiques des 5 patients de notre étude ayant bénéficié d'une allogreffe suite à un échec de CAR-T-cell

	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4	Patient n°5
Sexe	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Féminin
Âge à l'allogreffe (années)	20	48	56	51	69
Sous type histologique	LGZ	LBDGC	LBHG	LBDGC	LBDGC
Nombre de lignes avant CAR-T	2	2	2	3	2
Type de CAR reçu	Axi-cel	Axi-cel	Axi-cel	Axi-cel	Axi-cel
Temps entre CAR-T et allogreffe (mois)	4	9	5	18	15
Nombre de ligne entre CAR-T et allogreffe*	0	1	1	2	3
Statut avant allogreffe*	RP	RC	RC	RC	RC
Statut post allogreffe (M=mois)	RC (27M)	RC (22M)	RC (11M)	RC (14M)	Rechute <3M

* critères associés à la survie post-allo-SCT

Parmi ces 5 patients, 1 était en réponse partielle avant l'allogreffe, les 4 autres étaient en RC. Avec un temps médian de 9 mois entre les CAR-T et l'allogreffe, 1 patient n'a eu aucun autre traitement pendant l'intervalle, 2 patients ont reçu une ligne de traitement, 1 patient en a eu reçu 2 et 1 patient a reçu 3 lignes thérapeutiques distinctes. Tous les patients ont reçu de l'Axi-cel. Avec un suivi médian de 14 mois, 4 patients sont toujours en RC après la procédure et 1 patient a présenté une rechute précoce (<3 mois).

A ce jour, il n'y a pas de standard de traitement établi chez les patients en échec de CAR-T cells. L'allogreffe est rarement proposée d'emblée en premier traitement de rattrapage, et le nombre de patients en échec de CAR-T cells ayant accès à l'allogreffe parmi les traitements de rattrapage ultérieurs reste très faible. Seulement 6 patients de l'étude JULIET et seulement 2 patients de l'étude ZUMA-1 ont été allogreffés après les CAR-T cells. Cet effectif reste également faible dans les séries décrites de patients en échec des CAR (Table 4). Une raison importante étant que la plupart des patients qui rechutent après les CAR-T cells ne répondent pas aux stratégies de rattrapage.

Table 4 : Accès à l'allogreffe comme traitement de rattrapage chez les patients en échec de CAR-T cells

Étude/auteur	Di Blasi et al	Zurko et al	Spiegel et al
Nombre de patient réfractaire (%)	238 (43,3%)	190 (48%)	136 (49%)
Nombre de patient ayant bénéficié d'un traitement de rattrapage (%)	154 (64,7%)	125 (65,5%)	100 (74%)
Patients allogreffés en première ligne parmi ceux en échec post CAR-T	0	1	1
Patients allogreffés parmi ceux en échec post CAR-T	/	12	8

IV- Conclusion et perspectives

Ainsi, notre étude confirme l'efficacité et la sécurité des CAR-T cells chez les patients LBGC R/R avec l'obtention de réponses complètes durables autour de 40% des patients en troisième ligne thérapeutique. En parallèle nos données, avec une OS et PFS à deux ans de 69% et 66%, montrent que l'allo-SCT reste une option curative chez des patients LBGC R/R préalablement bien sélectionnés et avec un profil de toxicité apparaissant limité.

Actuellement, l'arrivée des CAR-T cells a transformé le traitement des LBGC R/R, jouant un rôle de plus en plus précoce dans leur prise en charge. Malgré des taux de réponses complètes au long cours très satisfaisants chez des patients réfractaires, 60% des patients connaissent une rechute ou une progression. Ces derniers, avec une survie globale moyenne inférieure à 6 mois, constituent un enjeu thérapeutique majeur nécessitant un diagnostic et une prise en charge rapide.

Chez les patients en échec de CAR-T cells, l'allogreffe pourrait être envisagée comme une alternative thérapeutique intéressante. Actuellement, les données de la littérature concernant les patients allogreffés après un traitement par CAR-T cells sont peu nombreuses mais prometteuses avec une OS et PFS de 59 et 45% respectivement. Dans notre petite cohorte de 5 patients allogreffés post CAR-T cells, 4 patients sont toujours en RC au long cours. Néanmoins, il faut souligner les données de la littérature montrant que l'obtention d'une RC au moment de l'allo-SCT serait associée à une meilleure survie. Ce dernier point constituerait une limitation à l'accès à l'allogreffe chez les patients en rechute post CAR-T cells.

De plus, il faut souligner l'importance d'identifier les patients à haut risque d'échec, avant et après la thérapie par CAR-T cells. Un diagnostic précoce des rechutes, avant une progression franche, permettrait la mise en place rapide d'une nouvelle stratégie thérapeutique et ainsi d'améliorer le pronostic des patients. Ce principe tend vers la nécessité de perfectionner nos méthodes de diagnostic précoce.

V- Références

1. Mehta AB, Hoffbrand AV. Hématologie. Paris: De Boeck; 2003.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
3. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 4 mars 2021;384(9):842-58.
4. Institut national du cancer, éditeur. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019. (Les données/Epidémiologie).
5. France lymphome espoir, Institut national du cancer, éditeurs. Comprendre le lymphome non hodgkinien. Nouvelle éd. [Boulogne-Billancourt] [Paris] France lymphome espoir: Institut national du cancer; 2014.
6. Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol*. 20 juin 2017;35(18):2008-17.
7. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 20 juin 2002;346(25):1937-47.
8. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 1 janv 2004;103(1):275-82.
9. Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*. 3 mai 2018;131(18):2060-4.
10. Sesques P, Johnson NA. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood*. 19 janv 2017;129(3):280-8.
11. Novo M, Castellino A, Nicolosi M, Santambrogio E, Vassallo F, Chiappella A, et al. High-grade B-cell lymphoma: how to diagnose and treat. *Expert Rev Hematol*. juill 2019;12(7):497-506.
12. Grimm KE, O'Malley DP. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann Diagn Pathol*. févr 2019;38:6-10.
13. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. sept 2014;166(6):891-901.
14. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. mai 2019;94(5):604-16.
15. Savage KJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 1 sept 2022;140(9):955-70.

16. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tulyan G, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 1 déc 2019;37(34):3291-9.
17. Dunleavy K, Wilson WH. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood*. 1 janv 2015;125(1):33-9.
18. Ott G. Aggressive B-cell lymphomas in the update of the 4th edition of the World Health Organization classification of haematopoietic and lymphatic tissues: refinements of the classification, new entities and genetic findings. *Br J Haematol*. sept 2017;178(6):871-87.
19. Kritharis A, Pilichowska M, Evens AM. How I manage patients with grey zone lymphoma. *Br J Haematol*. août 2016;174(3):345-50.
20. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):3059-68.
21. Cottreau AS, Itti E. Que retenir de la classification de Lugano ? *sept 2015;05(03):165-6*.
22. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 10 avr 2011;29(11):1452-7.
23. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 30 sept 1993;329(14):987-94.
24. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:498-505.
25. Barrington SF, Trotman J. The role of PET in the first-line treatment of the most common subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet Haematology*. janv 2021;8(1):e80-93.
26. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé 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*. 20 juin 2005;23(18):4117-26.
27. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 26 nov 2011;378(9806):1858-67.
28. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 11 avr 2013;368(15):1408-16.
29. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 9 oct 2014;124(15):2354-61.
30. Hawkes EA, Barraclough A, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 10 févr

2022;139(6):822-34.

31. Sehn LH, Scott DW, Villa D, Gerrie AS, Freeman CL, Aquino Parsons C, et al. Long-Term Follow-up of a PET-Guided Approach to Treatment of Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC). *Blood*. 13 nov 2019;134(Supplement_1):401-401.
32. Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2 déc 2016;2016(1):366-78.
33. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. janv 2016;51(1):51-7.
34. Assouline S, Li S, Gisselbrecht C, Fogarty P, Hay A, van den Neste E, et al. The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: a subgroup analysis of LY.12 and CORAL. *Blood Adv*. 12 mai 2020;4(9):2011-7.
35. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. sept 2018;182(5):633-43.
36. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 7 déc 1995;333(23):1540-5.
37. Filliatre-Clement L, Maucort-Boulch D, Bourbon E, Karlin L, Safar V, Bachy E, et al. Refractory diffuse large B-cell lymphoma after first-line immuno-CT: Treatment options and outcomes. *Hematol Oncol*. 2 mai 2018;
38. Mohamad Mohty, Eolia Brissot, eds. *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - Manuel de pratique*. LGM Sciences. Le Grand Métier; 2017.
39. Dholaria B, Savani BN, Huang XJ, Nagler A, Perales MA, Mohty M. The evolving role of allogeneic haematopoietic cell transplantation in the era of chimaeric antigen receptor T-cell therapy. *Br J Haematol*. juin 2021;193(6):1060-75.
40. Rigacci L, Puccini B, Doderio A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol*. juin 2012;91(6):931-9.
41. Farooq U, Laport GG. Recent progress: hematopoietic cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. juill 2015;56(7):1930-7.
42. Van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol*. 1 avr 2011;29(10):1342-8.

43. Jacobs R, Ghosh N. Conditioning Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: Is More Actually Less? *Biol Blood Marrow Transplant.* avr 2020;26(4):e75-6.
44. Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, Khouri I, Andersson B, de Lima M, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* mars 2004;10(3):178-85.
45. Hamadani M, Saber W, Ahn KW, Carreras J, Cairo MS, Fenske TS, et al. Impact of pretransplantation conditioning regimens on outcomes of allogeneic transplantation for chemotherapy-unresponsive diffuse large B cell lymphoma and grade III follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* mai 2013;19(5):746-53.
46. Epperla N, Hamadani M. Hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell and follicular lymphoma: Current controversies and advances. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* déc 2017;10(4):277-84.
47. Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, Carreras J, Armand P, Bishop MR, et al. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood.* 15 nov 2012;120(20):4256-62.
48. Montes de Oca C, Castagna L, De Philippis C, Bramanti S, Schiano JM, Pagliardini T, et al. Nonmyeloablative Conditioning Regimen before T Cell Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Advanced Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant.* déc 2020;26(12):2299-305.
49. Herrera AF, Rodig SJ, Song JY, Kim Y, Griffin GK, Yang D, et al. Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Double-Hit and Double-Expressor Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* mars 2018;24(3):514-20.
50. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med.* 5 juill 2018;379(1):64-73.
51. Rubio MT, Galaine J, Borg C, Daguindau É. Biologie, concepts et principes des CAR-T cells. *Bulletin du Cancer.* déc 2018;105:S135-46.
52. Chow VA, Shadman M, Gopal AK. Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 23 août 2018;132(8):777-81.
53. Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol.* juin 2019;37 Suppl 1:48-52.
54. Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* août 2019;15(8):813-22.
55. Holtzman NG, Xie H, Bentzen S, Kesari V, Bukhari A, El Chaer F, et al. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for lymphoma: predictive biomarkers and clinical outcomes. *Neuro Oncol.* 30 janv 2021;23(1):112-21.
56. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* mars 2019;34:45-55.

57. Taneja A, Jain T. CAR-T-OPENIA: Chimeric antigen receptor T-cell therapy-associated cytopenias. *EJHaem.* janv 2022;3(Suppl 1):32-8.
58. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* janv 2019;20(1):31-42.
59. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 3 janv 2019;380(1):45-56.
60. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 19 sept 2020;396(10254):839-52.
61. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 19 oct 2017;130(16):1800-8.
62. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 20 sept 2020;38(27):3119-28.
63. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 17 févr 2022;386(7):640-54.
64. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 18 juin 2022;399(10343):2294-308.
65. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 17 févr 2022;386(7):629-39.
66. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, Ulrickson ML, Thieblemont C, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med.* avr 2022;28(4):735-42.
67. Appelbaum JS, Milano F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Era of Engineered Cell Therapy. *Curr Hematol Malig Rep.* déc 2018;13(6):484-93.
68. Bento L, Gutiérrez A, Novelli S, Montoro J, Piñana JL, López-Corral L, et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative option in relapse/refractory diffuse large B cell lymphoma: Spanish multicenter GETH/GELTAMO study. *Bone Marrow Transplant.* 25 mars 2021;
69. Doocey RT, Toze CL, Connors JM, Nevill TJ, Gascoyne RD, Barnett MJ, et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* oct 2005;131(2):223-30.

70. Greenbaum U, Strati P, Saliba RM, Torres J, Rondon G, Nieto Y, et al. CRP and ferritin in addition to the EASIX score predict CAR-T-related toxicity. *Blood Adv.* 27 juill 2021;5(14):2799-806.
71. Pennisi M, Sanchez-Escamilla M, Flynn JR, Shouval R, Alarcon Tomas A, Silverberg ML, et al. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. *Blood Adv.* 14 sept 2021;5(17):3397-406.
72. Luft T, Benner A, Jodele S, Dandoy CE, Storb R, Gooley T, et al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol.* sept 2017;4(9):e414-23.
73. Sesques P, Di Blasi R, Le Gouill S, Cartron G, Manson G, Beauvais D, et al. S210: CAR T-cells associated acute toxicity in b-cell non-hodgkin lymphoma: real-world study from the descar-t registry. *HemaSphere.* 23 juin 2022;6:111-2.
74. Di Blasi R, Le Gouill S, Bachy E, Cartron G, Beauvais D, Le Bras F, et al. Outcome of Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma Patients Relapsing after Anti-CD19 CAR T-Cells and Enrolled in the Descar-T French National Registry. *Blood.* 5 nov 2021;138(Supplement 1):885-885.
75. Zurko JC, Epperla N, Nizamuddin I, Torka P, David KA, Ollila TA, et al. Outcomes and Treatment Patterns in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma after Failure of Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy. *Blood.* 5 nov 2021;138(Supplement 1):884-884.
76. Spiegel JY, Dahiya S, Jain MD, Tamaresis J, Nastoupil LJ, Jacobs MT, et al. Outcomes of patients with large B-cell lymphoma progressing after axicabtagene ciloleucel therapy. *Blood.* 1 avr 2021;137(13):1832-5.
77. Gauthier J, Bezerra ED, Hirayama AV, Fiorenza S, Sheih A, Chou CK, et al. Factors associated with outcomes after a second CD19-targeted CAR T-cell infusion for refractory B-cell malignancies. *Blood.* 21 janv 2021;137(3):323-35.
78. Casucci M, Ciceri F. A second CD19 CAR T-cell infusion: yes or no? *Blood.* 21 janv 2021;137(3):284-6.
79. Iacoboni G, Villacampa G, Martinez-Cibrian N, Bailén R, Lopez Corral L, Sanchez JM, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med.* mai 2021;10(10):3214-23.
80. Sesques P, Ferrant E, Safar V, Wallet F, Tordo J, Dhomps A, et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am J Hematol.* nov 2020;95(11):1324-33.
81. Dean EA, Mhaskar RS, Lu H, Mousa MS, Krivenko GS, Lazaryan A, et al. High metabolic tumor volume is associated with decreased efficacy of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 28 juill 2020;4(14):3268-76.
82. Shah NN, Nagle SJ, Torigian DA, Farwell MD, Hwang WT, Frey N, et al. Early positron emission tomography/computed tomography as a predictor of response after CTL019 chimeric antigen receptor -T-cell therapy in B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Cytotherapy.* déc 2018;20(12):1415-8.

83. Kuhn A, Roddie C, Kirkwood AA, Menne T, Cuadrado M, Marzolini MAV, et al. Early FDG-PET response predicts CAR-T failure in large B-cell lymphoma. *Blood Advances*. 11 janv 2022;6(1):321-6.
84. Huet S, Salles G. Potential of Circulating Tumor DNA for the Management of Patients With Lymphoma. *JCO Oncol Pract*. sept 2020;16(9):561-8.
85. Kurtz DM, Green MR, Bratman SV, Scherer F, Liu CL, Kunder CA, et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. *Blood*. 11 juin 2015;125(24):3679-87.
86. Lauer EM, Mutter J, Scherer F. Circulating tumor DNA in B-cell lymphoma: technical advances, clinical applications, and perspectives for translational research. *Leukemia*. 14 juin 2022;
87. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, Soo J, Craig AFM, Esfahani MS, et al. Circulating Tumor DNA Measurements As Early Outcome Predictors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 1 oct 2018;36(28):2845-53.
88. Frank MJ, Hossain NM, Bukhari A, Dean E, Spiegel JY, Claire GK, et al. Monitoring of Circulating Tumor DNA Improves Early Relapse Detection After Axicabtagene Ciloleucel Infusion in Large B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Multi-Institutional Trial. *J Clin Oncol*. 20 sept 2021;39(27):3034-43.
89. Zurko J, Ramdial J, Shadman M, Ahmed S, Szabo A, Iovino L, et al. Allogeneic transplant following CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 14 juill 2022;

VI- Annexes

TABLE 2 : Toxicités de l'allo-SCT et des CAR-T cells

Allo-HSCT (n=39)		CAR-T cells (n=56)	
GVH aiguë de grade 1-4 (%)	15 (38,5)	CRS de grade 1-4 (%)	53(94,6)
GVH aiguë de grade 3-4 (%)	3 (7,7)	CRS de grade 3-4 (%)	2 (3,6)
GVH chronique de grade 1-4 (%)	6 (15,4)	ICANS de grade 1-4 (%)	18 (32,2)
GVH chronique de grade 3-4 (%)	1 (2,5)	ICANS de grade 3-4 (%)	4 (7,1)
Cytopénie(s) persistante (s) >3 mois (%) parmi les patient répondeurs (/34)	22 (56,4)	Cytopénie(s) persistante (s) >3 mois (%) parmi les patient répondeurs (/49)	18 (36,7)

TABLE 3 : Causes de décès pour les patients traités par allo-SCT et CAR-T cells

	Allo-SCT (n=39)	CAR-T cells (n=56)
Nombre total de décès après rechute (%)	7 (18)	10 (18)
Nombre total de décès avant rechute (%)	5 (13)	4 (7)
- Nombre de décès dans la première année suivant l'immunothérapie	4	3
- Nombre de décès au-delà de la première année suivant l'immunothérapie	1	1
<i>Cause infectieuse</i>	5	1 (infection Covid-19)
<i>Cause cancérologique</i>	/	1 (SMD secondaire)
<i>Défaillance d'organe</i>	/	1 (DRA d'origine cardiaque)
<i>Inconnue</i>	/	1

SMD : Syndrome myélodysplasique, DRA : Détresse respiratoire aiguë

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Introduction: Les lymphomes B à grandes cellules (LBGC) sont des sous-types agressifs mais curables de lymphomes non hodgkiniens (LNH). Les patients atteints de LBGC en rechutes ou réfractaires (R/R) ont un pronostic très sombre avec une survie globale médiane d'environ 6 mois. Jusqu'à récemment, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (allo-HCT) était la seule option curative pour ces lymphomes R/R après une autogreffe des cellules souches (auto-SCT). Cependant, son efficacité reste limitée par une importante toxicité et une mortalité sans rechute (NRM) élevée, principalement due à la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) et aux infections. Récemment, l'approbation de la thérapie par cellules T porteuses d'un récepteur chimérique (CAR) autologues dirigée contre le CD19 a considérablement amélioré la prise en charge des LBGC R/R après 2 lignes ou plus de traitement systémique, permettant des rémissions à long terme chez 35 à 40% des patients avec une toxicité gérable. Dernièrement, les essais ZUMA-7 et TRANSFORM ont démontré la supériorité de la thérapie par cellules CAR-T en deuxième ligne par rapport à la chimiothérapie standard avec ou sans auto-SCT pour le LBGC R/R. Dans ce contexte, nous nous sommes interrogés sur la place de l'allo-SCT pour les patients LBGC R/R à l'ère des CAR-T cells.

Matériel & Méthode : Tous les patients ayant reçu une allo-SCT ou des CAR-T entre février 2010 et janvier 2022 à l'Institut Paoli-Calmettes ont été inclus dans cette étude rétrospective. Les LBGC comprenaient des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), des lymphomes B de haut grade avec translocation impliquant MYC et BCL2 ou BCL6, ou des lymphomes Burkitt-like (LBHG), des lymphomes B primitifs du médiastin (PMBL), un lymphome de la zone grise (GZL) et des lymphomes folliculaires ou de la zone marginale transformés (t-FL et t-MZL).

Résultats : Nous avons analysé 95 patients successifs atteints de LBGC R/R traités par allo-SCT (de fév. 2010 à déc. 2020 ; N=39 ; âge médian :56 (de 20 à 71) ; Type de donneur : géno-identique : 13 ; haplo-identique : 15 ; phéno-identique 10/10 : 9 ; phéno 9/10 : 1 ; cordon :1) ou CAR-T cells (de jan. 2019 à jan. 2022 ; N=56 ; âge médian : 58 (de 19 à 75) ; Axi-cel n=40, Tisa-cel n=16). Le nombre médian de traitements antérieurs reçus avant l'immunothérapie était de 3 et 2 respectivement (P=0,38), traitements de bridge exclus. Le groupe CART-cells avait une proportion significativement plus élevée de patients avec une maladie réfractaire primaire (71,4% vs 38,4%). Les taux d'OS et de PFS à 2 ans pour le groupe allo-HCT étaient respectivement de 69% [intervalle de confiance (IC) de 95% : (56-85)] et 66% [IC de 95% : (53-83)]. L'incidence cumulée de NRM à 2 ans après l'allo-SCT était de 13 % [IC 95 % : (6-30)]. Les taux d'OS et de PFS à 2 ans pour le groupe CAR-T cells étaient respectivement de 67% [IC 95% : (53-84)] et 43% [IC 95% : (31-61)]. Au terme d'un suivi de 23,2 mois, 28 patients ont connu une rechute/progression après traitement par CAR-T cells. Dans notre série, 5 patients ont bénéficié d'une allo-SCT après un échec de traitement par CAR-T cells, dont 1 était en réponse partielle au moment du conditionnement et les 4 autres en réponse complète. Avec un suivi médian de 14 mois : 4 patients sont toujours en réponse après l'allo-SCT et seulement 1 patient a eu une rechute précoce (<3 mois).

Conclusion : Nos résultats confirment l'efficacité et la sécurité de la thérapie par CAR-T cells dans le LBGC R/R avec des réponses complètes durables chez environ 40 % des patients en troisième ligne. Cependant, les échecs précoces après infusion nécessitent un diagnostic et une prise en charge rapides car ils laissent présager un pronostic très sombre. Dans ce contexte, nos données montrent que l'allo-SCT est une option curative pour des patients LBGC bien sélectionnés qui rechutent après une thérapie par cellules CAR-T avec une toxicité gérable.

Mots-clés : Hémopathie lymphoïde, Lymphome B à grandes cellules ; CAR-T cells, Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, rechute/réfractaire, thérapeutique