



HAL
open science

Impact du traitement dit “ de bridge ” dans le devenir des patients traités par CAR-T cells autologues anti-CD19 (Tisagenlecleucel - CTL019) en traitement des leucémies aiguës réfractaires ou en rechute de l’enfant, de l’adolescent et du jeune adulte

Nicolas Lecornec

► To cite this version:

Nicolas Lecornec. Impact du traitement dit “ de bridge ” dans le devenir des patients traités par CAR-T cells autologues anti-CD19 (Tisagenlecleucel - CTL019) en traitement des leucémies aiguës réfractaires ou en rechute de l’enfant, de l’adolescent et du jeune adulte. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03855300

HAL Id: dumas-03855300

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03855300>

Submitted on 10 Mar 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2021

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 11/10/2021

Par

Nicolas LECORNEC

**Impact du traitement dit « de bridge » dans le devenir des patients
traités par CAR-T cells autologues anti-CD19 (Tisagenlecleucel -
CTL019) en traitement des leucémies aiguës réfractaires ou en
rechute de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte**

Dirigée par M. le Professeur André Baruchel

JURY

M. le Professeur Nicolas Boissel	Président
M. le Professeur André Baruchel	Directeur
Mme la Docteure Cécile Pochon	Membre du jury
Mme la Docteure Marie-Émilie Dourthe	Membre du jury
Mme la Docteure Florence Rabian	Membre du jury
M. le Docteur Jérôme Naudin	Membre du jury

Tables des matières

- REMERCIEMENTS.....	3
- RESUME.....	4
- ABSTRACT.....	5
- LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
- INTRODUCTION.....	8
- MATERIELS ET METHODES.....	16
- RESULTATS.....	22
- CONCLUSION.....	54
- DISCUSSION.....	56
- BIBLIOGRAPHIE.....	59
- TABLE DES FIGURES.....	61
- TABLE DES TABLEAUX.....	62
- ANNEXES.....	63
- PERMIS D'IMPRIMER.....	65

Remerciements

À M. le Professeur André BARUCHEL,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.

Pour vos conseils et votre confiance tout au long de ce travail et de mon internat, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À M. le Professeur Nicolas BOISSEL,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et pour votre avoir partagé votre expertise avec pédagogie. Votre disponibilité et votre investissement ont été d'une aide précieuse.

À Mme le Docteur Marie-Émilie DOURTHE et à Mme la Docteure Florence RABIAN,

Pour m'avoir accompagné dans la réalisation de ce travail avec patience et bienveillance.

À Mme le Docteur Cécile POCHON et à M. le Docteur Jérôme NAUDIN,

Pour m'avoir fait la gentillesse de participer au jury de cette thèse.

À mes compagnons de la faculté de médecine et de mon internat, merci de m'avoir accompagné tout au long de ce long chemin. Alexis, Arthur, Geoffrey, Ivan, My Van, Rashad, Célia, Cléo, Coline, Elodie, Juliette, Manon, Margaux, Marion, Noémie.

A mes chefs, jeunes ou moins jeunes, au sein des services hospitaliers où j'ai le plaisir d'apprendre le métier de médecin.

À mes parents, qui m'ont inculqué des valeurs de mérite, de curiosité d'esprit et d'empathie. Je ne vous remercierai jamais assez.

À mes sœurs, qui ont toujours été présentes pour moi.

À mon grand-père. On n'a rien sans rien.

À Taylor, qui partage ma vie et mon quotidien, ton soutien et ta gentillesse me sont indispensables.

Résumé

Tisagenlecleucel, une thérapie cellulaire de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés, exprimant un récepteur chimérique reconnaissant l'antigène anti-CD19 (CAR-T cells), a considérablement amélioré le pronostic des leucémies aiguës lymphoblastiques B réfractaire/en rechute (LAL B R/R) chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. La fabrication de ces cellules implique tout d'abord le recueil de lymphocytes par aphérèse. Le « bridge » est la période s'étendant entre l'aphérèse et la chimiothérapie dite de lymphodéplétion, préalable à l'injection des CAR-T cells. L'impact des traitements de bridge a été peu documenté. Nous rapportons ici l'expérience des Hôpitaux Robert Debré et Saint-Louis à propos de 81 patients atteints de LAL B R/R. Trente patients ont reçu une thérapie de bridge de faible intensité, vingt-cinq patients une thérapie de bridge d'intensité intermédiaire et vingt-six patients une thérapie de bridge de forte intensité. Neuf patients ont présenté une évolution défavorable au cours du bridge et n'ont pas pu recevoir l'injection de Tisagenlecleucel. Soixante-douze patients ont reçu l'injection de CAR-T cells. Le taux de rémission complète à J28 était de 96 %. A 3 ans, l'incidence cumulée de rechute (CIR) et la survie globale étaient respectivement de 59 % et 72 % avec un suivi médian de 21,6 mois. La survie globale à 3 ans était plus faible dans le groupe de thérapie de bridge de forte intensité : 58 % contre 78 % et 77 % respectivement dans le groupe de thérapie de bridge de faible intensité et dans le groupe de thérapie de bridge d'intensité intermédiaire. Le risque de rechute CD19neg était plus importante dans le groupe d'intensité de traitement de bridge importante sans être statistiquement significatif.

Les infections documentées pendant la période de bridge étaient plus fréquentes dans les groupes de traitement de bridge de forte intensité. L'incidence et la gravité des complications non infectieuses pendant le bridge étaient similaires entre les groupes. Le syndrome de relargage cytokinique était plus fréquent et plus sévère dans le groupe de thérapie de bridge de forte intensité, cette différence n'était pas statistiquement significative. Le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires était comparable entre les groupes. L'incidence et la gravité des infections documentées au cours des vingt-huit premiers jours après l'injection de Tisagenlecleucel étaient les mêmes entre les groupes. La durée de l'aplasie post-CAR-T cells, la neutropénie et la thrombopénie à J28 étaient plus fréquentes dans les groupes de thérapie de bridge d'intensité intermédiaire et forte. Ces données nouvelles mettent donc en évidence l'impact de la thérapie de bridge sur le devenir des patients.

Mots-clés :LAL-B; CAR-T cells; Tisagenlecleucel; Traitement de bridge; Infections; SRC

Abstract

Tisagenlecleucel, a CD19 chimeric antigen receptor T cells, has improved dramatically the outcome in refractory/relapsed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BPC-ALL) in children, adolescents, and young adults (AYA). The bridge is the period between the apheresis and the lymphodepletion prior CAR-T cells. The impact of bridging therapy has not been well documented. We report on the Paris experience about 81 patients with R/R BCP-ALL. Thirty patients received a low intensity bridging therapy, twenty-five patients an intermediate intensity bridging therapy and twenty-six patients a high intensity bridging therapy. Nine patients presented unfavorable evolution during the bridge and weren't unable to receive Tisagenlecleucel injection. Seventy-two patients received the infusion of Tisagenlecleucel. Complete remission rate at D28 was 96%. The 3-year cumulative incidence of relapse (CIR) and overall survival were 59% and 72% with a median follow-up of 21,6 months. Overall survival at 3-year was poorer in the high intensity bridging therapy group: 58% vs 78% and 77% in the low intensity bridging therapy group and in the intermediate intensity bridging therapy group. The incidence of CD19^{neg} relapses was higher in the high intensity bridging therapy group, even if this difference wasn't statistically relevant. Documented infections during the bridge were more frequent in the high intensity bridging treatment groups. The incidence and the severity of non-infectious complications during the bridge were similar between the groups. Cytokine release syndrome was more frequent and severe in the high intensity bridging therapy group, but the difference wasn't statistically significant. The immune effector-cell associated neurotoxicity syndrome was comparable between the groups. The incidence and severity of documented infection in the first twenty-eight days after Tisagenlecleucel were the same between the groups. Duration of aplasia post-CAR-T cells, neutropenia and thrombopenia at D28 were more frequent in the intermediate and high intensity bridging therapy group. These data highlight the impact of bridging therapy on patient outcome. This is the first reported publication in a large cohort of patients on the impact of bridging therapy for Tisagenlecleucel in children and AYA BCP-ALL.

Keywords

B-ALL; CAR-T cells; Tisagenlecleucel; Bridging therapy; Infections; CRS; ICANS

Liste des abréviations

6-MP	6-Mercaptopurine
6-TG	6 -Thioguanine
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AJA	Adolescents et Jeunes Adultes
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AP-HM	Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
BCMA	B Cell Maturation Antigen
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CLEA	Comité Local d'Éthique Avicenne
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CMF	Cytométrie en Flux
CIR	Cumulative Incidence of Relapse
CRP	C-reactive Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DLBCL	Diffuse Large B Cell Lymphoma
DLI	Donor-Lymphocyte Infusion
DFS	Disease-Free Survival
EDX	Cyclophosphamide
ELNC	European LeukemiaNet Classification
EFS	Event-Free Survival
F	Femme
FLU	Fludarabine
GB	Globules Blancs
H	Homme
HD	High Dose
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
IL-2	Interleukine-2
IKZF1	<i>IKAROS</i> Zinc Finger Protein 1

IT	Injection Intrathécale
ITT	Injection Intrathécale Triple
KMT2A	Lysine N-Méthyltransférase 2A
LAL	Leucémie Aigue Lymphoblastique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LD	Lymphodéplétion
MLFS	Morphologic Leukemia-Free State
MRD	Minimal Residual Disease
MTX	Méthotrexate
MVO	Maladie Veino-Occlusive
NOS	Not otherwise specified (= non spécifié)
ORR	Objective Response Rate
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD-1	Program-Death 1
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction
RC	Rémission Complète
RCi	Rémission Complète avec Récupération Hématologique Incomplète
RQ-PCR	Real-Time Quantitative PCR
RFS	Relapse-Free Survival
SFCE	Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
SIADH	Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone Antidiurétique
SNC	Système Nerveux Central
SRC	Syndrome de Relargage Cytokinique
TAA	Tumor-Associated Antigens
TCR	Récepteur des Cellules T
TDM	Tomodensitométrie
TEP-TDM	Tomographie par Émission de Positons – Tomodensitométrie
TIL	Tumor-Infiltrating Lymphocytes
TP53	Tumor Protein P53

Introduction

I. Les leucémies aiguës lymphoblastiques, un cancer hétérogène.

a. Généralités.

Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations malignes de précurseurs hématopoïétiques bloqués à un stade précoce de maturation. Le diagnostic est posé par une ponction de moelle osseuse qui retrouve une infiltration blastique supérieure ou égale à 20%. L'étiologie n'est pas connue mais il existe un sur-risque chez certains patients atteints d'anomalies génétiques constitutionnelles (ex : sur-risque de LAL B chez les patients atteints de trisomie 21). Avec environ 450 cas par an sur un total de 1700 nouveaux cancers chez les moins de 15 ans en France, elles représentent la première cause de cancer chez l'enfant et l'adolescent [1]. Selon l'origine myéloïde ou lymphoïde du précurseur en excès, on distingue les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Les LAL représentent 80% de la totalité des LA chez les moins de 15 ans contre moins de 50% chez l'adulte. Les formes de la lignée B représentent 85% des LAL de l'enfant [2]. Le pronostic de ces hémopathies s'est considérablement amélioré depuis plusieurs décennies avec des taux de survie globale, tout forme de LAL confondue, de plus de 90% à 5 ans chez l'enfant et autour de 75% chez l'adolescent [2]. Il existe cependant différents sous-types de LAL B dont le pronostic sont moins bons avec des risques de rechute et de décès élevés [3]. Il s'agit en particulier des formes dites réfractaires d'emblée, des LAL B en rechute post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et des LAL B après rechutes multiples, qui sont associées à des taux de survie de 30% à 5 ans malgré des protocoles de traitements intensifs [3].

b. Prise en charge des LAL B.

Le protocole de traitement des LAL B associe une phase initiale intensive de traitement qui se déroule en hospitalisation dans un service spécialisée, suivie de phases de traitements majoritairement ambulatoires : consolidation, intensification retardée et une phase d'entretien. La durée totale de traitement est de 2 ans. Le choix de l'intensité de protocole de traitement des dépend des caractéristiques initiales du patient et de la leucémie (âge au diagnostic, leucocytose sanguine, envahissement neuro-méningé, cytogénétique et biologie moléculaire) et de la

réponse au traitement évaluée par la diminution de la blastose sanguine au 8^{ème} jour du traitement et par la détection de la maladie résiduelle en fin d'induction et en fin de consolidation en biologie moléculaire. Il existe ainsi quatre groupes d'intensité croissante de traitement dans le protocole utilisé en France actuellement, le CAALL-F01. Pour les groupes les plus à risque de rechute, des cures plus intensives et une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peuvent être envisagées. Comme indiqué précédemment, ces formes de LAL B ont des pronostics défavorables et différentes approches thérapeutiques ont été récemment imaginées avec comme figure de proue l'immunothérapie.

II. L'immunothérapie anti-tumorale, une révolution thérapeutique.

a. Immunothérapie cellulaire adoptive.

L'immunothérapie anti-tumorale est un traitement qui stimule ou inhibe le système immunitaire du patient atteint d'une néoplasie. Il existe différents types d'immunothérapie selon le type d'effecteur immunitaire et le mécanisme immunologique utilisés : les virus oncolytiques ([4] les vaccins anti-cancéreux [5], les cytokines [6], les anticorps monoclonaux [7 - 8] et les cellules immunitaires dont les lymphocytes T.

Les lymphocytes T utilisés à but thérapeutique peuvent provenir d'un individu différent du receveur, comme dans l'utilisation de lymphocytes issus du donneur (DLI) en cas de rechute de leucémie aiguë post-allogreffe de moelle osseuse [9]. Les lymphocytes T peuvent également provenir directement du patient et être réinjectés après différentes étapes de manipulation *ex vivo*. Il existe différents types de transfert cellulaire adoptif.

Il peut s'agir du transfert adoptif de lymphocytes T CD8⁺ infiltrant les tumeurs (TIL), isolés à partir de fragments de tumeur solide, primaire ou secondaire, puis réinjectés après une phase d'expansion *in vitro* [10].

Il peut s'agir de lymphocytes T spécifiques d'antigènes associés aux tumeurs (TAA) sélectionnés qui ont été stimulés *in vitro* à reconnaître ces antigènes sélectionnés. La prolifération et la persistance des clones T produits ne sont pas optimales et les résultats cliniques sont décevants [11].

Les lymphocytes T peuvent être génétiquement modifiés *ex vivo* pour exprimer un second récepteur T (TCR) dirigé contre un antigène-associé aux tumeurs sélectionné. La reconnaissance de l'antigène cible est spécifique et dépend du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (HLA-I) [12].

Les lymphocytes T peuvent être génétiquement modifiés *ex vivo* pour exprimer un nouveau récepteur membranaire dit chimérique ou CAR (Chimeric Antigen Receptor) qui va reconnaître un antigène de surface indépendamment du complexe HLA [13 - 14].

Selon l'antigène cible choisi, les CAR-T cells peuvent être utilisées en traitement de différentes hémopathies lymphoïdes de la lignée B : le CD19 ou le CD22 en cas de LAL B, de lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) ou de leucémie lymphoblastique chronique, et le BCMA en cas de myélome [15].

Des CAR-T cells ont été développées pour traiter des hémopathies lymphoïdes de la lignée T et des hémopathies myéloïdes avec des résultats plus mitigés [16]. Les CAR-T cells ont aussi été utilisées en traitement de néoplasies d'organe solide mais les taux de guérison et de survie dans ces indications sont beaucoup plus faibles [17].

b. Autres immunothérapie anti-leucémique.

Hormis les CAR-T cells, d'autres types d'immunothérapies sont utilisées dans le traitement des LAL B. Un anticorps monoclonal chimérique, dirigé contre l'antigène de surface des lymphoblastes B CD20, le rituximab, est ainsi utilisé dans certains protocoles adultes [18]. L'anticorps monoclonal peut être combiné à un agent cytotoxique qui va être internalisé par la cellule tumorale une fois l'anticorps lié à sa cible. L'agent cytotoxique va être libéré dans la cellule à pH lysosomal et jouer un rôle cytotoxique. C'est le cas de l'inotuzumab-ozogamicin, anticorps humanisé anti-CD22 où la calichéamycine est l'agent cytotoxique

Des anticorps monoclonaux bispécifiques ont été également développés comme le blinatumomab qui possède deux fragments scFv distincts se liant aux lymphocytes T via le CD3 ainsi qu'aux lymphoblastes via leur CD19.

Ces deux derniers traitements ont permis d'obtenir des taux de rémission complète supérieure aux chimiothérapies conventionnelles dans des formes avancées de LAL B de l'adulte et de les LAL B de l'enfant et de l'adolescent quand elles sont suivies d'une greffe de moelle osseuse [19-20-21].

III. Les CAR-T cells anti-CD19, fer de lance de cette révolution.

a. Design et manufacturing des CAR-T cells anti-CD19.

Le Tisagenlecleucel (Kymriah[®], Novartis) est un CAR-T cells anti-CD19 de seconde génération composé de différentes sous-unités [22] (Fig.1). Il comporte une partie extracellulaire, le domaine scFv composé de la partie variable de la chaîne lourde et de la partie variable de la chaîne légère d'une immunoglobuline reliés par un linker, qui va se lier spécifiquement à l'antigène d'intérêt ; un domaine charnière extracellulaire qui facilite le positionnement du domaine scFv dans l'espace ; une partie transmembranaire qui stabilise le récepteur ainsi qu'une partie intracellulaire, proche de la sous-unité CD3 ζ du récepteur endogène du lymphocyte T (TCR), qui va permettre la transduction du signal au noyau et assurer l'activation et la prolifération des cellules T. Un domaine de costimulation est présent dans la partie intracellulaire du CAR et permet d'améliorer la prolifération, l'expansion et l'activation de ces CAR-T cells. Cette construction génique est introduite dans la cellule grâce à un vecteur, un lentivirus.

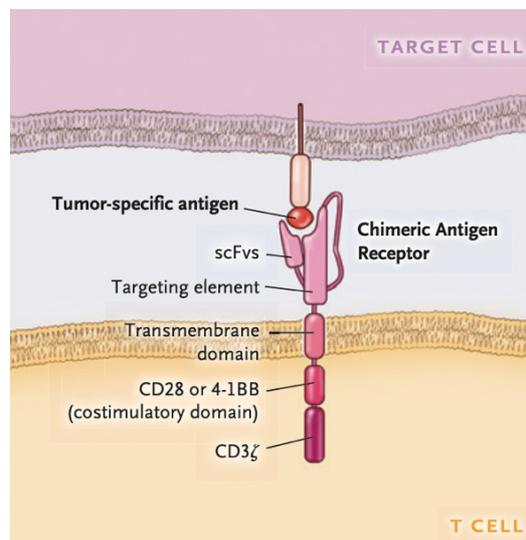


Figure 1. Structure du CAR (extrait de June CJ and Sadelain M. *Chimeric Antigen Receptor Therapy*, N Eng J Med 2018 ;379 :64-73).

La procédure de production du Tisagenlecleucel est très codifiée. Les lymphocytes T sont sélectionnés chez le patient parmi les cellules mononuclées du sang (PBMC) recueillies par technique d'aphérèse sur un cathéter veineux central. Après cryoconservation et transport vers le laboratoire de thérapie cellulaire, les lymphocytes T sont activés par des billes spécifiques anti-CD3/CD28. Ils sont ensuite transduits à l'aide d'un vecteur lentiviral inactivé contenant

la séquence codant pour le CAR anti-CD19 (transgène). Les lymphocytes T génétiquement modifiés vont subir une étape d'expansion *ex vivo* jusqu'à obtention de la quantité cellulaire suffisante viables et exprimant le récepteur antigénique chimérique. Les cellules sont séparées des billes, lavées puis cryoconservées afin d'être transportées vers le lieu de prise en charge du patient. Un contrôle qualité spécifique est appliqué à toutes les étapes de manufacturing. La réinjection des cellules chez le patient est précédée d'une chimiothérapie de lymphodéplétion qui augmente l'expansion, la persistance et l'activité anti-tumorale des CAR-T cells [23 - 24]. La plus utilisée actuellement repose sur la combinaison fludarabine - cyclophosphamide.

Une fois les CAR-T cells injectées, les cellules prolifèrent et peuvent persister dans le sang et dans la moelle osseuse pendant plusieurs années [25]. Leur expansion *in vivo* est monitorée selon différentes techniques (quantification du transgène CAR par PCR quantitative ou par cytométrie en flux (CMF) en utilisant un anticorps monoclonal qui va se lier au domaine scFv du CAR) [26].

b. Résultats cliniques du Tisagenlecleucel

Le Tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2017 aux USA et en 2018 en Europe pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques B réfractaires ou en rechute chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte (< 25 ans) [22 ;27-28]. Dans l'étude pivot internationale de phase 2 ELIANA [22], la survie sans événement et la survie globale était respectivement de 73% (IC 95% [60-82]) et de 90% (IC 95%, [81-95]) à 6 mois et de 50% (IC 95%, [35-64]) et de 76% (IC 95%, [63-86]) à 12 mois. Ces résultats ont été confirmés par des études ultérieures en vie réelle [29-30].

c. Toxicités à court terme

Le syndrome de relargage cytokinique (SRC) est une complication spécifique aux CAR-T cells qui apparaît entre la 1^{ère} et 2^{ème} semaine après l'injection des cellules et concerne entre 35% et 93% des patients [31]. L'incidence et la sévérité dépendent du type et de la dose de CAR-T cells mais aussi de la masse tumorale à l'injection et du type de lymphodéplétion utilisée [32]. Il est lié à l'augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires relarguées par les

lymphocytes T injectés et par les cellules immunes endogènes du patient. La fièvre est constante et peut être associée à une insuffisance circulatoire aigue, un syndrome de fuite capillaire ou une défaillance multi-viscérale. Le bilan biologique peut retrouver une hypertriglycémie, une hyperferritinémie, une augmentation de la protéine C-réactive (CRP) et des cytopénies. La sévérité du SRC est aujourd'hui basée sur une classification internationale [31]. La prise en charge des formes non sévères repose sur des antipyrétiques associés à une antibioprophylaxie et d'éventuels remplissages vasculaires en cas d'hypotension artérielle.

La prise en charge des formes sévères repose un soutien hémodynamique par catécholamines et des traitements spécifiques : ciblant l'interleukine 6 (IL-6) : le tocilizumab, un anticorps monoclonal anti-récepteur à l'IL-6 et le siltuximab, anticorps monoclonal chimérique anti-IL-6 ; une corticothérapie et l'anakinra, antagoniste du récepteur de l'interleukine-1. Seuls le tocilizumab et les corticoïdes ont prouvé leur efficacité dans le traitement des formes graves de SRC [33].

Le traitement par CAR-T cells peut se compliquer d'effets secondaires neurologiques potentiellement graves, principalement dans les trois premières semaines. Selon les publications, l'incidence du SRC tout grade confondu et du SRC de grade ≥ 3 varient respectivement entre 35% et 93% et 1 et 43% [31]. L'incidence varie notamment selon le type de CAR-T cells utilisé, la masse tumorale pré-injection et le système de gradations de ces effets secondaires. Les symptômes sont variables : céphalées, tremblements, crise convulsive, aphasie, neuropathies périphériques, troubles visuels, confusion... L'étude du liquide céphalorachidien retrouve une hyperprotéinorachie et une hyperlymphocytose, composée principalement de CAR-T cells. Les stades de sévérité sont basés sur une classification internationale codifiée [34]. La prise en charge passe par une prophylaxie anti-convulsivante en cas de risque majoré de neurotoxicité (blastose méningée notamment) et les mêmes traitements que pour la prise en charge du SRC.

Dans l'étude ELIANA, 77% des patients ont présenté un SRC dont 46% de grade ≥ 3 et 40% de toxicité neurologique dont 13% de grade ≥ 3 .

d. Toxicités à long terme

Les CAR-T cells anti-CD19 vont se lier également aux lymphocytes B non tumoraux, qui expriment le CD19 et entraîner une aplasie des cellules B et une hypogammaglobulinémie. Il s'agit d'un effet secondaire « on target off tumor ». L'aplasie B est un marqueur indirect d'efficacité et de la persistance des CAR-T cells. La supplémentation par immunoglobulines permet de corriger ce déficit immunitaire secondaire.

Une toxicité médullaire à court terme est fréquente avec des cytopénies prédominantes sur les neutrophiles.

e. Limites.

Malgré des taux de réponse précoce importants, 30 à 50% des patients vont présenter une rechute de leur hémopathie post-CAR-T cells [22 ; 29]. Les rechutes peuvent être liées à un défaut de persistance des CAR-T cells, situation où les clones leucémiques vont exprimer le CD19 (rechutes dites « CD19 positives ou CD19^{pos} »), ou à l'émergence de clones qui n'expriment pas le CD19 et qui ne sont plus reconnus par le Tisagenlecleucel (rechutes dites « CD19 négatifs ou CD19^{neg} »). Les patients qui présentent une masse tumorale importante en pré-lymphodéplétion ou qui ont été exposé au blinatumomab dans leur histoire ou à l'inotuzumab dans la période de bridge ont des taux de survie plus faible [30].

L'infiltration blastique pré-lymphodéplétion semble déterminer le type de rechute post-CAR-T cells. Ainsi, les patients avec une masse tumorale importante (> 50%) en pré-lymphodéplétion ont un risque significativement plus important de présenter une rechute CD19^{neg} par sélection de clones CD19^{neg} alors que ceux avec une masse tumorale plus faible (Maladie Résiduelle – MR < 10⁻²) ont un risque significativement plus important de présenter une rechute CD19^{pos} par défaut de persistance des CAR-T cells.

Il apparaît crucial de déterminer des facteurs qui peuvent améliorer l'efficacité de ces thérapeutiques tout en diminuant leurs toxicités. Certains de ces facteurs sont aujourd'hui identifiés : caractéristiques initiales de la maladie, taux d'infiltration blastique au moment de l'injection des CAR T cells, type de lymphodéplétion, quantité et la viabilité des CAR-T cells [30 ; 35].

L'impact d'autres facteurs méritent d'être précisés comme celui du traitement anti-leucémique administré pendant la période entre l'aphérèse et la lymphodéplétion, traitement dit « de bridge ».

IV. La période de bridge, une zone d'ombre qui mérite d'être explorée.

a. Objectifs et problématique de la période de bridge.

La quasi-totalité des patients vont recevoir un traitement dit « de bridge » composé de traitements anti-leucémiques d'intensités variables dont le choix est à l'appréciation du clinicien. Ce traitement a pour objectif de contenir la progression de la maladie. Le taux de blastes médullaires en pré-injection de Tisagenlecleucel influence directement le devenir des patients. Il paraît important d'obtenir une persistance de cellules leucémiques à minima au moment de l'injection des CAR T cells, critère important pour une expansion *in vivo* optimale [36]. D'un autre côté, l'infiltration médullaire a un impact négatif sur la toxicité post-CAR-T cells : l'incidence du SRC et de la neurotoxicité est proportionnellement corrélée aux taux de blastes pré-lymphodéplétion [29;35].

Bien que cette phase de traitement soit cruciale, il existe très peu de données sur son impact sur le devenir des patients post-CAR-T cells [37;38]. Son rôle éventuel dans l'efficacité des cellules injectées, dans le risque de rechute ou leur toxicité pendant et après la période de bridge est peu connu. Il paraît donc important d'étudier plus en détail ces traitements dans une cohorte représentative de patients.

b. Objectifs de l'étude.

Cette étude rétrospective inclut les patients ayant bénéficié d'une aphaérèse en vue d'une injection de Tisagenlecleucel dans le cadre de la prise en charge d'une leucémie aigüe lymphoblastique B réfractaire ou en rechute dans le service d'Hémo-Immunologie pédiatrique de l'hôpital Robert Debré (APHP et Université de Paris) et dans le service d'hématologie AJA (Adolescents et Jeunes Adultes) de l'hôpital Saint-Louis (APHP et Université de Paris) entre mars 2016 et décembre 2020.

Dans un premier temps, nous décrirons les caractéristiques initiales des patients, avant l'aphaérèse et avant lymphodéplétion. L'ensemble des traitements anti-leucémiques reçus pendant la période de bridge sera détaillé. On étudiera leur efficacité dans le contrôle de la maladie pendant la période de bridge et leur impact dans l'efficacité du Tisagenlecleucel. Enfin leurs impacts potentiels dans les toxicités pendant la période de bridge et après injection des CAR-T cells seront détaillés.

Matériel et Méthodes

Type d'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique descriptive rétrospective. Les patients inclus sont les enfants, adolescents et jeunes adultes qui ont bénéficié au sein de ces services d'une aphérèse entre mars 2016 et octobre 2020 en vue d'un traitement par CAR-T cells autologues anti-CD19, Tisagenlecleucel (CTL019), en traitement d'une leucémie aiguë lymphoblastique B CD19⁺. Les aphérèses ont été réalisées au sein de l'Hôpital Robert Debré (Unité de Médecine Transfusionnelle Curative) et de l'Hôpital Saint Louis (Unité d'Aphérèse Thérapeutique) à Paris. L'étude a été approuvée par un comité d'éthique local de la recherche, le CLEA (comité local d'éthique d'Avicenne) sous la référence CLEA-2021-188 par les Dr Bloch-Queyrat et le Pr Dhote le 30/04/2021.

L'ensemble des traitements anti-leucémiques administrés durant la période dite de bridge, période comprise entre l'aphérèse et la lymphodéplétion, a été analysé pour tous les patients. Ces traitements ont été administrés au sein du service d'Hémo-Immunologie Pédiatrique de l'Hôpital Robert Debré et du service AJA de l'Hôpital Saint Louis mais aussi au sein de centres « adresseurs » qui assurent le suivi conjoint des patients. Les centres sont les suivants : CHU Amiens Picardie; CHU d'Angers ; Hôpital Minjoz, CHU de Besançon; Hôpital des enfants, CHU de Bordeaux ; CHRU Morvan Brest ; Hôpital Estaing, CHU de Clermont-Ferrand ; Hôpital Frederiksberg, Copenhague, Danemark ; CHU Dijon Bourgogne ; Hôpital Claude Huriez, Lille ; Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon ; Hôpital de la Timone, AP-HM ; Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier ; Hôpital Lenval, CHU de Nice ; Hôpital Henri-Mondor Créteil, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP ; Hôpital Robert-Debré, AP-HP ; Hôpital Saint-Louis, AP-HP ; Hôpital Trousseau, AP-HP ; CHU de Poitiers ; Hôpital René Dubos, Pontoise ; Hôpital Sébastopol, Reims ; Hôpital Pontchaillou, Rennes ; Hôpital Henri Becquerel, Rouen ; CHU de Saint-Etienne ; Hôpital Félix Guyon, CHU de Saint Denis, La Réunion ; Hôpital de Hautepierre, Strasbourg ; Hôpital des enfants, Toulouse ; Hôpital André Mignot, Versailles.

Les patients inclus dans un autre protocole de recherche ont été exclus de la cohorte.

Les patients ont reçu l'injection de Tisagenlecleucel dans le cadre de l'essai clinique ELIANA [22], d'une autorisation temporaire d'utilisation ou après l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en 2018 pour l'une des indications suivantes : LAL B CD19⁺ réfractaire primaire, en 1^{ère} rechute post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou après une deuxième rechute ou plus. Le manufacturing des cellules CD19-CAR-T (CTL019) comporte les mêmes étapes que décrit dans la partie Introduction.

Tous les patients ont reçu une chimiothérapie de lymphodéplétion avant la réinjection des CAR-T cells basée sur du cyclophosphamide et de la fludarabine entre J-14 à J-2. La chimiothérapie de LD se composait de cyclophosphamide (2 jours à 500mg/m² pour 69 patients ou 1000mg/m²/j pour 2 patients ou 60mg/kg/j pour 1 patient) et de fludarabine (30mg/m²/j pendant 4 jours pour l'ensemble des patients).

Recueil de données clinico-biologiques

Une partie des données cliniques est issue d'une base de données prospective déjà constituée avant l'ouverture de cette étude (données démographiques des patients, caractéristiques initiales de la maladie, nombre et type de rechute, lignes de traitements reçus avant l'aphérèse, réponse précoce et toxicités après injection de Tisagenlecleucel). Le reste des données a été recueilli de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients au sein des hôpitaux où ont été administrés les CAR-T cells et au sein des hôpitaux où a eu lieu leur prise en charge initiale. Les cliniciens responsables des patients au sein des centres adresseurs qui ont administré une partie ou la totalité des traitements anti-leucémique de bridge ou qui ont participé à la prise en charge de complications pendant la période de bridge ont tous été contacté afin de récolter d'éventuelles données manquantes. L'ensemble des médecins ont répondu favorablement. Les données ont été censurées à partir du 01/06/2021.

Description des traitements de « bridge »

La période de bridge est la période entre l'aphérèse et le premier jour de la chimiothérapie de lymphodéplétion précédant la réinjection des CAR-T cells. Le traitement de bridge comprend l'ensemble de traitements à visée anti-leucémique administré durant cette période. Il s'agit de corticoïdes, de chimiothérapies et d'immunothérapies administrés par voie orale, intraveineuse ou intrathécale.

Nous avons classé ces traitements en trois catégories selon leur intensité déterminée par le nombre de traitements administrés par voie générale par semaine (tableau 1 et 5). Les patients ayant reçu moins de deux traitements anti-leucémiques par voie intraveineuse ont été classés dans le groupe de traitement de bridge « d'intensité faible ». Les patients ayant reçu entre deux et trois traitements anti-leucémiques par voie intraveineuse ont été classés dans le groupe de traitement de bridge « d'intensité intermédiaire ». Les patients ayant reçu entre plus de trois traitements anti-leucémiques par voie intraveineuse ont été classés dans le groupe de traitement de bridge « d'intensité forte ».

Certains patients ont reçu un traitement de bridge de seconde ligne plus intensif en cas de progression de leur maladie et ont été classés secondairement dans le groupe de forte intensité de traitement. Certains patients ont reçu une chimiothérapie intensive quelques jours avant le début de la lymphodéplétion lorsque l'évaluation médullaire retrouvait une infiltration médullaire par des cellules tumorales considérée comme trop importante. Ce choix thérapeutique est communément appelé « chimiothérapie séquentielle ».

Intensité traitement bridge	Nombre traitements IV / semaine
Faible	< 2
Intermédiaire	2 – 3
Forte	≥ 4

Tableau 1. Classement des traitements dits de bridge selon leur intensité.

Évaluation de la réponse au traitement de « bridge »

La leucémie est évaluée en pré-aphérèse et en pré-lymphodéplétion en se basant sur la présence d'une blastose sanguine, sur l'infiltration blastique médullaire évaluée au niveau cytologique et au niveau moléculaire, sur la présence de blastes dans le LCR et dans d'éventuelles autres localisations extra médullaires. La réponse aux traitements de bridge est basée sur la diminution de l'infiltration médullaire lymphoblastique au décours du bridge (après 1 ou plusieurs lignes de traitement) selon les critères morphologiques et de maladie résiduelle évaluée.

La toxicité du bridge a été évaluée par la survenue de complications pendant le bridge. Ces complications sont infectieuses ou non infectieuses. Elles ont été gradées rétrospectivement selon la classification internationale CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0, National Institutes of Health).

Les complications infectieuses sont détaillées selon la présence ou non d'une documentation microbiologique et selon le type d'agent infectieux incriminé (bactérie, virus, champignon et parasite). Seules les complications non infectieuses cliniquement pertinentes ont été conservées pour l'analyse.

Évaluation de la réponse aux CAR-T cells

La réponse précoce aux CAR-T cells a été évaluée au 28^{ème} jour post-injection de Tisagenlecleucel (+/- 5 jours) par ponction de moelle osseuse, ponction lombaire et évaluation par imagerie des localisations extra médullaires. La rémission complète (RC) a été définie par la présence de moins de 5% de blastes médullaires, sans blastes circulants ni atteinte extra-médullaire (évaluée par l'étude du LCR +/- par TDM ou TEP-TDM), avec récupération hématologique satisfaisante (PNN > 1G/L et plaquettes > 100 G/L). La rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) a été définie par la présence de moins de 5% de blastes médullaires, sans blastes circulants ni atteinte extra-médullaire sans récupération hématologique satisfaisante (PNN < 1G/L ou plaquettes < 100 G/L). Le MLFS (morphologic leukemia-free state) a été défini par la présence de moins de 5% de blastes médullaires, sans blastes circulants ni atteinte extra-médullaire sans récupération hématologique (PNN < 1G/L et plaquettes < 100 G/L). L'échec précoce est défini par l'absence de RC ou de RCi, ou par la progression de la leucémie avant J28.

La MRD a été évaluée par PCR quantitative en temps réel (RQ-PCR) des réarrangements Ig/TCR, spécifique du clone leucémique comme cible d'amplification. Une MRD négative sur un prélèvement médullaire a été définie par une RQ-PCR négative à un seuil de détection minimal inférieur à 10^{-4} . La rechute a été définie par l'apparition secondaire de blastes médullaires $\geq 5\%$ ou de blastes sanguins $\geq 1\%$ ou d'atteinte extra-médullaire après obtention une rémission complète. Une évaluation médullaire systématique était réalisée au 3^{ème} mois et au 6^{ème} mois post-injection puis en cas de suspicion de rechute leucémique ou en cas de perte d'aplasie B.

Le statut du système nerveux central est évalué selon la classification suivante : SNC 1 correspond à l'absence de blastes dans le LCR, quel que soit le nombre de globules blancs (GB) ; SNC 2 correspond à la présence de blastes au cytopspin et GB < 5/ μ L et SNC 3 à la présence de blastes au cytopspin avec des GB > 5/ μ L.

Évaluation de la toxicité post-injection des CAR-T cells

Les toxicités spécifiques liées aux CAR-T cells, syndrome de relargage des cytokines (SRC) et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS = immune-effector-cells associated neurotoxicity syndrome), ont été gradées rétrospectivement selon les recommandations internationales basées sur l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy [36]. Les autres toxicités, non spécifiques aux CAR-T cells, ont été gradées rétrospectivement selon la classification internationale CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0, National Institutes of Health)

L'aplasie B a été définie par la présence de moins de 10 lymphocytes B sanguins / μ L après la réinjection des CAR-T cells. La perte de l'aplasie B a été définie par l'apparition secondaire de lymphocytes B sanguins, à un taux $\geq 10/\mu$ L à deux reprises. Les sous-populations lymphocytaires ont été évaluées tous les mois pendant les six premiers mois après l'injection de Tisagenlecleucel puis tous les 3 mois au minimum.

Analyses statistiques

La comparaison des variables entre groupe s'est faite par un test exact de Fisher pour les variables binaires, et par un test non paramétrique de Mann-Whitney (deux groupes) ou un test de Kruskal-Wallis (3 groupes) pour les variables continues. Le taux de réponse globale (ORR) est défini par l'obtention d'une RC ou d'une RCi à J28 post-injection selon l'analyse du sang, du liquide céphalo-rachidien, de la moelle osseuse, et éventuellement du site extra-médullaire atteint en pré-injection. La survie globale (OS) est définie par le temps entre l'injection de Tisagenlecleucel et le décès, toute cause confondue. La survie sans événement (EFS) est définie par le temps entre l'injection de Tisagenlecleucel et la survenue du premier événement parmi : l'absence de rémission complète, la rechute après rémission complète, la survenue d'un second cancer ou le décès toute cause réunie. L'incidence cumulative de rechute est définie par le temps entre l'obtention d'une RC/RCi et la survenue d'une rechute. Le décès en rémission complète est alors considéré comme événement compétitif. L'incidence cumulée de rechute, CD19^{pos} ou CD19^{neg} est définie par le temps entre l'obtention d'une RC/RCi et la survenue d'une rechute. Le décès en rémission complète et la rechute, dont le statut CD19^{pos/neg} est précisé, sont alors considérés comme événements compétitifs. Dans tous les cas, ces variables ont été censurées à la date des dernières nouvelles. L'OS, l'EFS et le CIR sont représentées par des courbes de

survie Kaplan-Meier. Pour l'incidence cumulée de rechute, ces analyses ont été effectuées en utilisant le modèle de Fine et Gray. Le logiciel STATA a été utilisé pour les analyses statistiques (STATA 12.0 Corporation, College Station, TX). Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

Autorisations réglementaires

Un consentement écrit de non-opposition a été obtenu de tous les patients et/ou de leurs parents/tuteurs avant l'inclusion dans l'étude. Les patients inclus dans l'essai clinique de phase 3 ELIANA ont signé un consentement éclairé spécifique à l'étude. Les protocoles ont été approuvés par un comité d'éthique indépendant et par les comités de révision institutionnels appropriés. L'étude a été approuvée par le comité leucémie de la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). Les investigations cliniques ont été menées conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki et aux directives de bonnes pratiques cliniques. L'étude a été approuvée par un comité d'éthique local de la recherche, le CLEA (comité local d'éthique d'Avicenne) sous la référence CLEA-2021-188 par les Dr Bloch-Queyrat et le Pr Dhote le 30/04/2021.

Résultats

I. Description de la population.

a. Caractéristiques initiales des patients.

Dans les centres concernés, entre mars 2016 et octobre 2020 inclus, 81 patients ont bénéficié d'une aphérèse en vue de la production de Tisagenlecleucel en traitement de LAL B réfractaire primaire, après une rechute post-allogreffe ou après deux rechutes. Un flow chart résume les étapes successives de l'inclusion des patients jusqu'à l'injection de Tisagenlecleucel (figure 2). La répartition des patients selon les différents cadres d'utilisation du Tisagenlecleucel est la suivante : 10 patients dans le cadre de l'essai clinique international ELIANA [22], 22 en ATU et 49 dans le cadre d'utilisation commerciale après obtention de l'AMM. Sur l'ensemble des patients, 9 patients (11%) n'ont pas reçu d'injection de CAR-T cells pour les raisons suivantes : 3 (4%) pour progression de la maladie, 5 (6%) pour toxicité contre-indiquant la poursuite du protocole CAR-T cells et 1 (1%) pour absence de cible antigénique pour les CAR-T cells en pré-lymphodéplétion (absence de blastes médullaires et de lymphocytes B). Au total, 72 patients (89%) ont reçu la réinjection des cellules T modifiées.

Les caractéristiques initiales des patients sont présentées dans le tableau 2. L'âge médian des patients au diagnostic était de 9 ans (limites, 1-26 ans). Le sex ratio H/F est de 1.13:1. 19 patients (23%) présentaient une hyperleucocytose au diagnostic. La répartition du statut SNC initial était le suivant : 56 patients (69%) avaient un statut SNC 1, 6 patients (7%) SNC 2 et 5 patients (6%) SNC 3. 2 patients (2%) présentaient une localisation blastique extra-médullaire hors-SNC.

Les sous-groupes d'anomalies génétiques les plus représentés étaient les suivants : délétions d'*IKAROS* (15 patients, 19%), *t(12;21)/ETV6-RUNX1* (13 patients, 16%), et *BCR-ABL/BCR-ABL-like* (12/2 patients, 15%/2%). Quinze patients (19%) présentaient des caractéristiques génétiques à haut risque, définie par la présence d'un réarrangement de *KMT2A*, d'une translocation *TCF3-PBX1* (*t(1;19)*), *TCF3-HLF* (*t(17;19)*), d'une mutation de *TP53* ou d'une haplo/hypodiploïdie.

Selon le protocole thérapeutique utilisé, 59 patients (84% des patients dont les données étaient disponibles) étaient en rémission complète en fin d'induction. 19 patients (29% des patients dont les données étaient disponibles) présentaient une MRD négative en fin d'induction alors que 47 (71% des patients dont les données étaient disponibles) présentaient une MRD positive.

b. Caractéristiques des patients avant l'aphérèse.

Les caractéristiques des patients au moment de l'aphérèse sont présentées dans le tableau 3. L'âge médian à l'aphérèse était de 14 ans (limites, 1 – 29 ans). La répartition des indications au Tisagenlecleucel était la suivante : 5 patients (6%) pour une LAL B réfractaire primaire, 46 patients (57%) pour une LAL B présentant au moins une rechute post-allogreffe de moelle osseuse et 30 patients (37%) pour une LAL B présentant au moins deux rechutes. Les caractéristiques initiales avant l'indication au Tisagenlecleucel étaient les suivantes : 11 patients (14%) présentaient une forme réfractaire primaire et 76 patients (94%) présentaient une maladie en rechute, avec un nombre médian de rechute de 2 (limites, 1–5). 14 patients (17%) présentaient des caractéristiques génétiques à haut risque.

Le nombre médian de lignes de traitements précédant l'aphérèse était de 3 (limites, 1-6). 45 patients (56%) avaient reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Avant l'aphérèse, 28 patients (34%) avaient reçu du Blinatumomab et 5 patients (6%) avaient reçu de l'Inotuzumab ; 2 patients (2%) ont reçu les deux immunothérapies. Trente-cinq patients (43%) présentaient une blastose sanguine à l'aphérèse avec un nombre médian de blastes sanguins de 756/ μ L (limites, 30 - 65000).

L'infiltration blastique était évaluée en pré-aphérèse par un myélogramme. Trente-neuf patients (48%) avaient des blastes médullaires $> 50\%$; 23 patients (28%) avaient une masse tumorale compris entre [blastés médullaires $< 50\%$ et MRD $\geq 10^{-2}$] ; 10 patients (12%) une MRD positive $< 10^{-2}$ et 8 patients (10%) une MRD négative. La répartition de l'infiltration blastique médullaire en pré-aphérèse et en pré-lymphodéplétion est représentée dans la figure 3. Le statut SNC en pré-aphérèse était le suivant : 55 patients (68%) avaient un statut SNC 1 ; 6 patients (7%) SNC 2 et 11 patients (14%) SNC 3.

c. Caractéristiques des patients avant la lymphodéplétion.

Les caractéristiques des patients au moment de la lymphodéplétion sont présentées dans le tableau 4. Sur les 81 patients ayant bénéficié d'une aphérèse pour production de CAR-T cells, 72 (89%) ont reçu l'injection de Tisagenlecleucel. Le sex ratio H/F est de 1.12:1.

En pré-lymphodéplétion, 11 patients (15%) avaient des blastés médullaires $> 50\%$; 27 patients (38%) avaient une masse tumorale compris entre [blastés médullaires $< 50\%$ et MRD positive $\geq 10^{-2}$] ; 19 patients (26%) une MRD positive $< 10^{-2}$ et 15 patients (21%) une MRD négative. Le statut SNC en pré-LD était le suivant : 56 patients (78%) étaient SNC 1 ; 4 patients (6%) SNC 2 et 2 patients (3%) SNC 3.

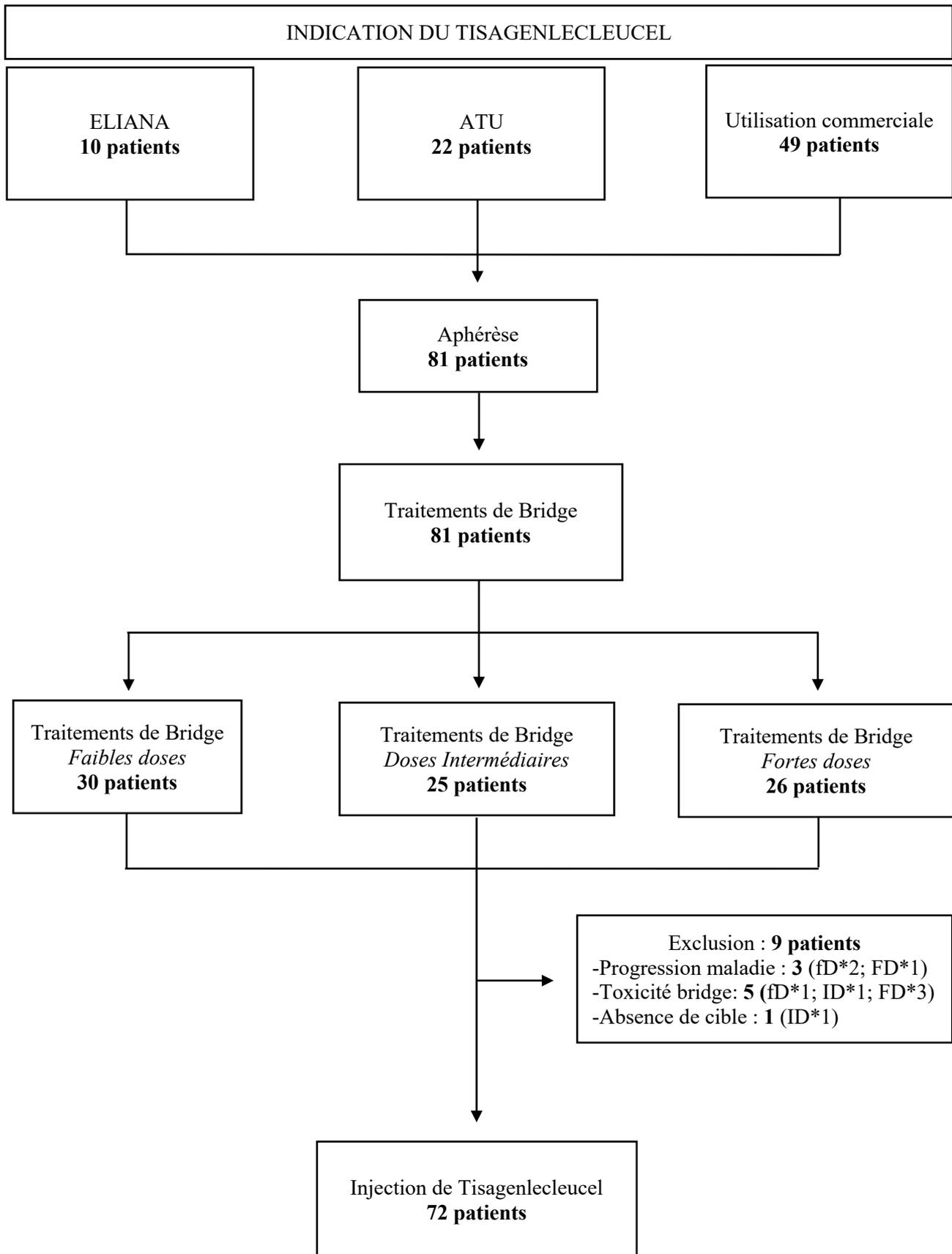
Quatre patients (6%) présentaient une atteinte extra-médullaire hors SNC au moment de la lymphodéplétion, 2 patients (2%) étaient en RC au moment de la lymphodéplétion, 2 patients (2%) présentaient une réponse partielle.

Avant de débiter la lymphodéplétion, 60 patients (83%) présentaient une anémie dont 3 (4%) de grade ≥ 3 ; 44 patients (61%) une thrombopénie dont 15 (21%) de grade ≥ 3 et 40 patients (56%) une neutropénie dont 25 (35%) de grade ≥ 3 .

Avant lymphodéplétion, les taux de lymphocytes totaux sanguins et de lymphocytes B étaient respectivement de 953 / μ L (0 – 4330) et de 116/ μ L (0 – 1220).

Le délai médian entre le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion et l'injection des CAR-T cells était de 5 jours (limites, 5 – 14 jours). La chimiothérapie de LD se composait de cyclophosphamide (2 jours à 500mg/m² pour 69 patients ou 1000mg/m²/j pour 2 patients ou 60mg/kg/j pour 1 patient) et de fludarabine (30mg/m²/j pendant 4 jours pour l'ensemble des patients).

Figure 2. Flow chart.



fd : bridge faible dose ; ID : bridge dose intermédiaire ; FD : bridge forte dose. *1 : 1 patient

Tableau 2. Caractéristiques initiales des patients.

	N = 81
Caractéristiques des patients	
Âge médian au diagnostic (limites), années	9 (1 – 26)
Sex ratio H/F, <i>N</i>	43/38
Caractéristiques initiales de la maladie	
Hyperleucocytose initiale ^a , <i>N</i> (%)	19 (23)
<i>Statut SNC</i>	
SNC 1, <i>N</i> (%)	56 (69)
SNC 2, <i>N</i> (%)	6 (7)
SNC 3, <i>N</i> (%)	5 (6)
Envahissement extra-médullaire hors SNC, <i>N</i> (%)	2 (2)
<i>Sous-types de LAL B^b</i>	
Hyperdiploïdie ^c <i>N</i> (%)	11 (14)
Hypodiploïdie ^d <i>N</i> (%)	3 (4)
<i>BCR-ABL</i> , <i>N</i> (%)	12 (15)
<i>BCR-ABL-like</i> , <i>N</i> (%)	2 (2)
<i>ETV6-RUNX1</i> , <i>N</i> (%)	13 (16)
Réarrangement de <i>KMT2A</i> , <i>N</i> (%)	4 (5)
<i>TCF3-HLF</i> , <i>N</i> (%)	4 (5)
<i>TCF3-PBX1</i> , <i>N</i> (%)	2 (2)
NOS ^e , <i>N</i> (%)	29 (36)
Délétion <i>IKAROS</i> , <i>N</i> (%)	15 (19)
Mutation <i>TP53</i> , <i>N</i> (%)	2 (2)
Réponse thérapeutique initiale	
Corticosenibilité à J8, <i>N</i> (%)	43 (53)
Rémission complète en fin d'induction, <i>N</i> (%)	59 (73)
<i>Statut MRD en fin d'induction</i>	
Négatif, <i>N</i> (%)	19 (23)
Positif, <i>N</i> (%)	47 (58)

H : homme. F : femme. MRD minimal residual disease. SNC : système nerveux central. NOS : not otherwise specified.

^a Présence de GB sanguins > 50 G/L.

^b Sous-types validés par la classification internationale des hémopathies malignes [39].

^c Présence d'au moins 51 chromosomes dans le noyau de la cellule blastique.

^d Présence de moins de 43 chromosomes dans le noyau de la cellule blastique.

^e Présence d'aucune anomalie récurrente.

Tableau 3. Caractéristiques des patients avant l'aphérèse.

	N = 81
Âge médian (limites), années	14 (1 - 29)
Indication au Tisagenlecleucel	
Réfractaire primaire, <i>N</i> (%)	5 (6)
≥ 1 rechute post allo-HSCT, <i>N</i> (%)	46 (57)
≥ 2 rechutes hors allo-HSCT, <i>N</i> (%)	30 (37)
Statut de la maladie	
Réfractaire primaire/maladie en rechute, <i>N</i> (%)	11/76 (14/94)
Lignes traitements précédentes, médiane (limites)	3 (1-6)
Génétique à haut risque ^a , <i>N</i> (%)	14 (17)
Traitements antérieurs	
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, <i>N</i> (%)	45 (56)
Blinatumomab, <i>N</i> (%)	28 (34)
Inotuzumab, <i>N</i> (%)	5 (6)
Blastose sanguine, cellules par µL	
Blastes sanguins présents, <i>N</i> (%)	35 (43)
Blastes sanguins présents, médiane (limites)	756 (30 – 65000)
Masse tumorale	
% blastes médullaires > 50%, <i>N</i> (%)	39 (48)
[50% blastes médullaires - MRD ≥ 10 ⁻²], <i>N</i> (%)	23 (28)
MRD < 10 ⁻² , <i>N</i> (%)	10 (12)
MRD négative, <i>N</i> (%)	8 (10)
Statut SNC	
SNC 1, <i>N</i> (%)	55 (68)
SNC 2, <i>N</i> (%)	6 (7)
SNC 3, <i>N</i> (%)	11 (14)
Lymphocytes sanguins, cellules par µL	
Lymphocytes totaux, médiane (limites)	1171 (171 - 7484)
Lymphocytes B, médiane (limites)	150 (1 - 3242)

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation. MRD minimal residual disease. SNC : système nerveux central.

^aPrésence d'un réarrangement de *KMT2A*, t(1 ;19), t(17 ;19), mutation *TP53* ou haplo/hypodiploïdie.

Tableau 4. Caractéristiques des patients avant la lymphodéplétion.

	N = 72
Caractéristiques des patients	
Age médian (limites), années	14 (1 – 29)
Sex ratio H/F, <i>N</i>	38/34
Masse tumorale	
% blastes médullaires > 50%, <i>N</i> (%)	11 (15)
[50% blastes médullaires – MRD ≥ 10 ⁻²], <i>N</i> (%)	27 (38)
MRD < 10 ⁻² , <i>N</i> (%)	19 (26)
MRD négative, <i>N</i> (%)	15 (21)
Atteinte extra-médullaire (non-SNC)	
Atteinte extra-médullaire présente, <i>N</i> (%)	4 (6)
Atteinte extra-médullaire en RC, <i>N</i> (%)	2 (3)
Atteinte extra-médullaire en réponse partielle, <i>N</i> (%)	2 (3)
Statut SNC	
SNC 1, <i>N</i> (%)	56 (78)
SNC 2, <i>N</i> (%)	4 (6)
SNC 3, <i>N</i> (%)	2 (3)
Cytopénies	
Anémie / grade ≥ 3, <i>N</i> (%)	60/3 (83/4)
Thrombopénie / grade ≥ 3, <i>N</i> (%)	44/15 (61/21)
Neutropénie / grade ≥ 3, <i>N</i> (%)	40/25 (56/35)
Lymphocytes, cellules par µL	
Lymphocytes totaux, médiane (limites)	953 (0 – 4330)
Lymphocytes B, médiane (limites)	116 (0 – 1220)
Chimiothérapie de lymphodéplétion	
FLU 30mg/m ² /j *4– EDX 500mg/m ² /j*2	69 (96)
FLU 30mg/m ² /j *4– EDX 1000mg/m ² /j*2	2 (3)
FLU 30mg/m ² /j *4– EDX 60mg/kg/j*2	1 (1)

MRD minimal residual disease. SNC : système nerveux central. FLU : fludarabine. EDX : endoxan.

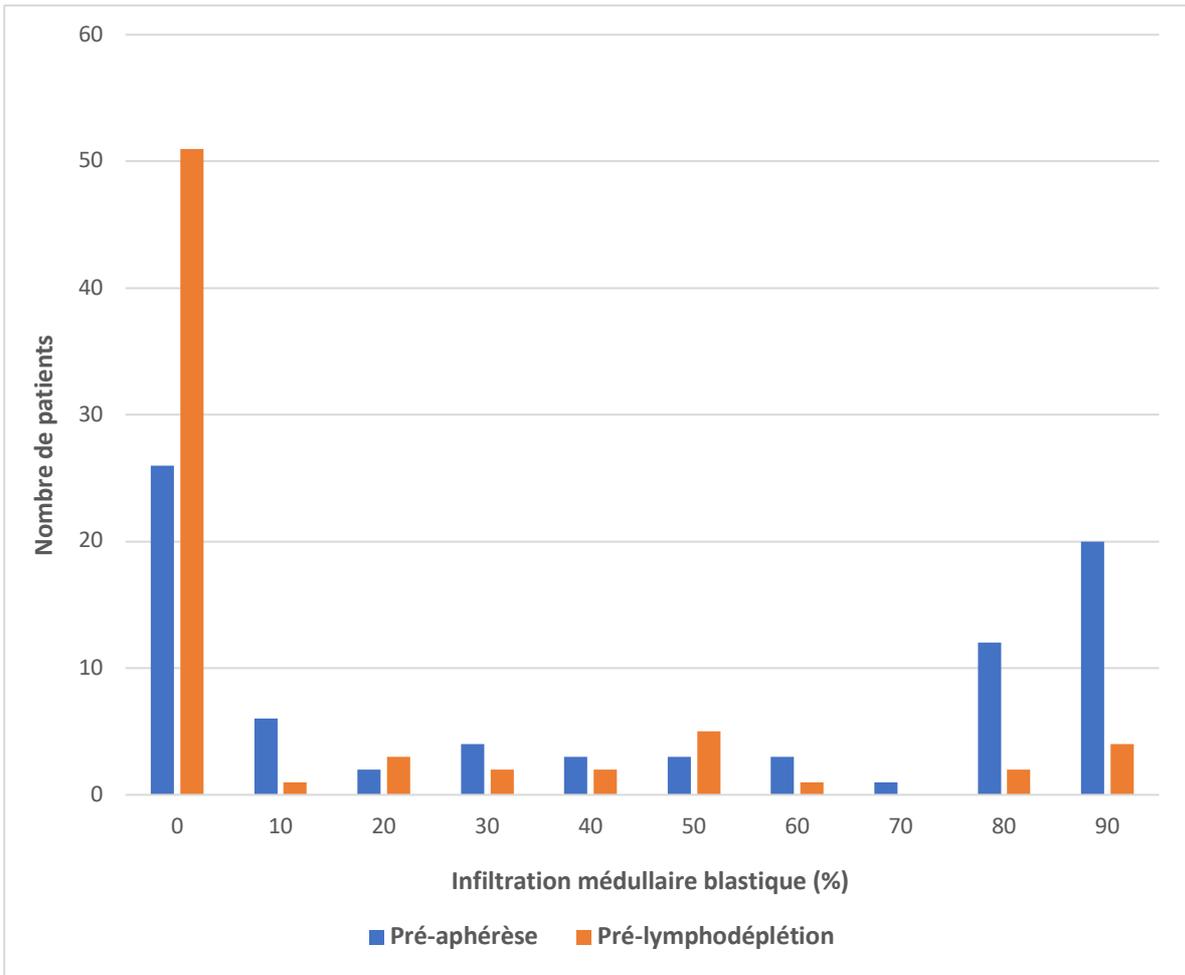


Figure 3. Répartition de l'infiltration blastique médullaire pré-aphérèse et pré-lymphodéplétion.

II. Traitements de bridge.

a. Détails des traitements anti-leucémiques utilisés dans le bridge.

Les différents traitements utilisés pendant la période de bridge sont détaillés dans le tableau 5 et dans la figure 4. Les chimiothérapies utilisées pendant le bridge étaient les suivantes : 65 patients (80%) ont reçu au moins une injection de poison du fuseau (Vincristine[®]/Vindésine[®]), 24 patients (30%) au moins une injection d'asparaginase et dérivés (PEG-Asparaginase Oncaspar[®], L-asparaginase Kidrolase[®] et Erwiniase[®]), 19 patients (23%) au moins une injection d'inhibiteur du protéasome (bortezomib, Velcade[®]), 17 patients (21%) au moins une injection d'antimétabolite analogue de la cytosine (cytarabine, Aracytine[®]), 15 patients (19%) au moins une dose d'antimétabolite analogue de la purine et analogue de la guanine (respectivement 6-mercaptopurine, Purinethol[®], et 6-thioguanine, Lanvis[®]), 15 patients (19%) au moins une injection d'antagoniste de l'acide folique à fortes doses par voie intraveineuse et 7 patients (9%) à faible dose par voie orale (méthotrexate, Méthotrexate[®]), 11 patients (14%) au moins une dose d'inhibiteur de tyrosine kinase *BCR-ABL* (Imatinib[®], Nilotinib[®], Dasatinib[®], Bosutinib[®] et Ponatinib[®]), 6 patients (7%) au moins une injection d'agent alkylant (cyclophosphamide, Endoxan[®]), 6 patients (7%) au moins une injection d'inhibiteur de la topo-isomérase II (6/81 etoposide, Etoposide[®] et 1/81 mitoxantrone, Mitoxantrone[®]), 6 patients (7%) au moins une injection d'anthracyclines (5/81 idarubicine, Idarubicine[®] et 1/81 doxorubicine, Doxorubicine[®]), 3 patients (4%) au moins une injection d'inhibiteur de *BCL-2* (vénétoclax, Venclyxto[®]), 2 patients (2%) au moins une injection d'agents intercalants (amsacrine, Amsalyo[®]), 1 patient (1%) au moins une dose d'agent cytostatique (hydroxycarbamide, Hydrea[®]), 1 patient (1%) au moins une dose d'inhibiteur de tyrosine kinase FLT3 (midostaurine, Rydapt[®]).

Une corticothérapie a été utilisée pour 62 patients (77%).

Les immunothérapies utilisées pendant le bridge étaient les suivantes : 1 patient (1%) a reçu du blinatumomab (Blinicyto[®]) pendant deux cycles et 16 patients (20%) ont reçu de l'inotuzumab (Besponsa[®]) dont 2 patients (2%) une injection, 12 patients (15%) qui en ont reçu trois et 1 patient (1%) qui a reçu six injections.

71 patients (88%) ont reçu au moins une injection intrathécale de chimiothérapie au cours du bridge. Le nombre médian d'injection intrathécale de chimiothérapie par patient était de 2 (limites, 1-6). 64 patients (79%) ont reçu au moins une IT triple (Méthotrexate[®], Aracytine[®], Dexaméthasone[®]), 8 patients (10%) au moins une IT double (Méthotrexate[®], Dexaméthasone[®]) et 8 patients (10%) au moins une IT simple (Méthotrexate[®]).

b. Détails des protocoles de traitements anti-leucémiques utilisés dans le bridge.

Les différents traitements et protocoles utilisés pendant la période de bridge sont détaillés dans les tableaux 5 et 6. La durée médiane du bridge était de 60 jours (limites, 33 – 447). 30 patients (37%) ont reçu un traitement de bridge d'intensité faible, 25 patients (31%) un traitement de bridge d'intensité intermédiaire et 26 patients (32%) un traitement de bridge d'intensité forte. Le choix des combinaisons de traitements est à l'appréciation du médecin en charge du patient, en collaboration avec le médecin responsable de l'administration des CAR-T cells. Ce choix dépend de la masse tumorale au moment de l'aphérèse, des traitements antérieurs reçus, du caractère réfractaire ou non de la leucémie, de la tolérance et des contre-indications éventuelles du patient aux traitements antérieurs (allergie, toxicité neurologique antérieure par exemple). Il tient compte également de la nécessité d'arrêter certains traitements spécifiques avant la réinjection des CAR -T cells (délai de washout dépendant de la nature du traitement et leur demi-vie d'élimination).

Parmi les protocoles de traitement d'intensité faible, le protocole associant un poison du fuseau (Vincristine[®] ou Vindésine[®]) à de la dexaméthasone[®] a été celui le plus utilisé (9 patients (11%)). Parmi les protocoles de traitement d'intensité intermédiaire, le protocole « BVAD » (bortezomib / Vincristine[®] / asparaginase / dexaméthasone[®]) a été celui le plus utilisé (9 patients (11%)). Parmi les protocoles de traitement d'intensité forte, le protocole associant de la Vincristine[®], de la dexaméthasone[®] et de l'inotuzumab a été celui le plus utilisé (4 patients (5%)).

Pour certains patients, le protocole de traitement de bridge initialement choisi a été modifié en cours de bridge, en cas de progression de la maladie. La progression était diagnostiquée sur un myélogramme d'évaluation systématique durant le bridge ou sur une suspicion clinique (apparition d'un syndrome tumoral, de douleurs osseuses, de cytopénies, de blastes circulants). Le nombre de changement de lignes de traitements de bridge était le suivant : 45 patients (56%) n'ont pas changé de ligne de traitement, 29 patients (36%) ont changé une fois de ligne de traitement, 3 patients (6%) ont changé deux fois de lignes de traitements, 1 patient (1%) a changé trois fois de lignes de traitements et 1 patient (1%) a changé quatre fois de ligne de traitement.

En cas d'infiltration blastique jugée trop importante au moment de la lymphodéplétion, malgré les changements précédents de lignes de traitements, une chimiothérapie d'intensité forte était administrée au patient avant de débiter la chimiothérapie de lymphodéplétion.

Cette attitude est communément appelée chimiothérapie « séquentielle ». La période de washout n'était dans ce cas pas respectée. Dans notre cohorte de patients, 6 patients étaient concernés, avec des schémas de chimiothérapie fortes doses pré-lymphodéplétion suivants : Idarubicine[®] (8mg/m²*1) pour 2 patients, Aracytine[®] (3g/m²/12h*2) associée à de la Dexamethasone[®] (20mg/j) pour 2 patients et associée à de l'Amsacrine[®] (100mg/kg/j*2) pour 2 patients.

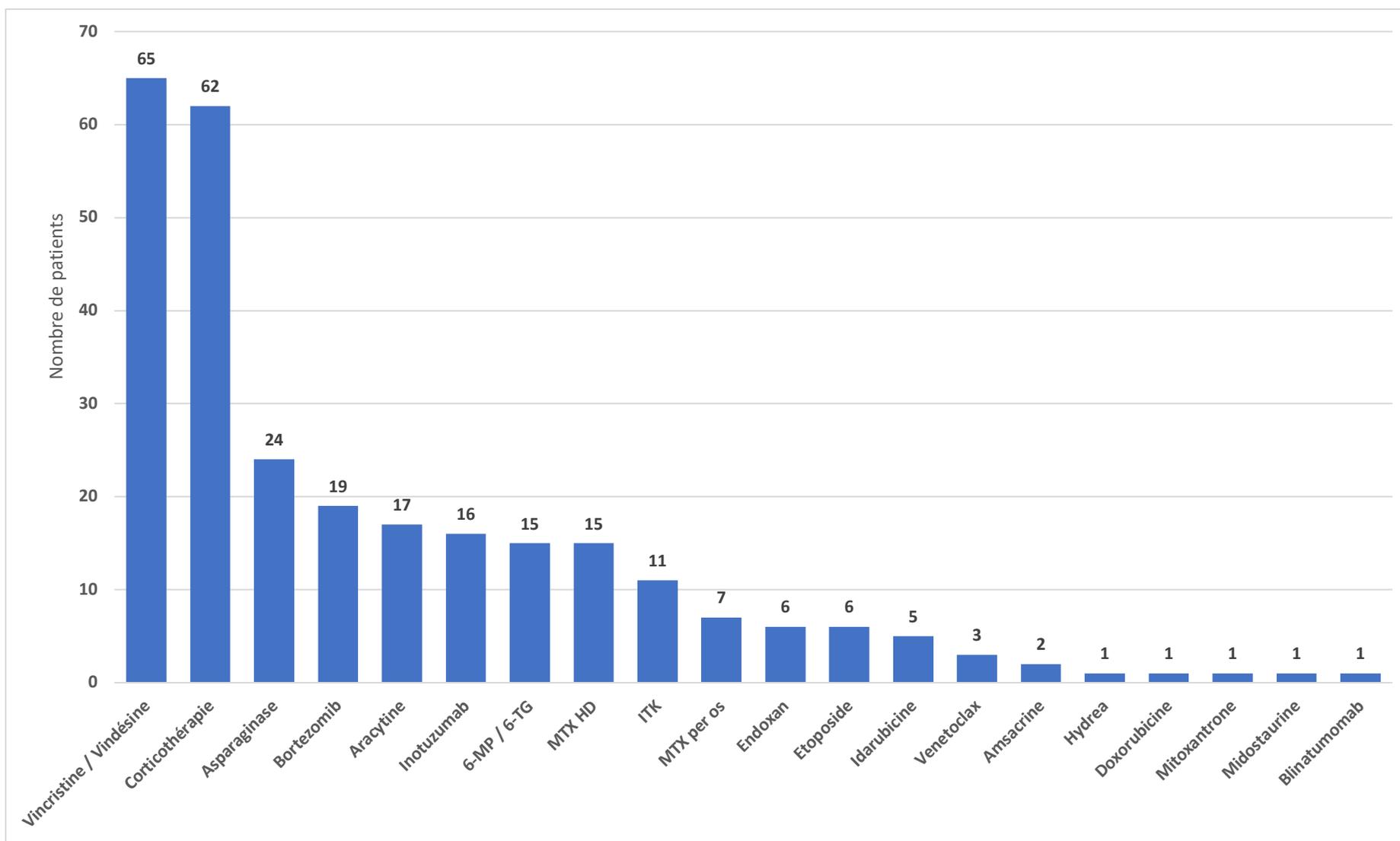


Figure 4. Détails des traitements anti-leucémiques administrés pendant le bridge.

Tableau 5. Détails des protocoles de traitements de bridge et classification.

Intensité Faible		Intensité Intermédiaire		Intensité Forte	
	n		n		n
Aucun médicament	1	Vincristine, Asparaginase, MTX po, CT po, ITK	1	Vincristine, Inotuzumab, Idarubicine, CT po	1
Traitement per os (CT- 6-MP – MTX)	2	Vincristine, Asparaginase, CT po, ITK	1	Vincristine, Asparaginase, Aracytine, MTX HD, CT po	1
Vindésine	2	Vincristine, Asparaginase, MTX HD, CT po	1	Aracytine, Asparaginase, Etoposide, Mitoxantrone, CT po	2
Vincristine ou Vindésine, CT po, 6-MP	2	Vincristine, Asparaginase, CT po	1	Aracytine, Amsacrine (séquentielle)	2
Vincristine ou Vindésine, CT po	9	Vincristine, Asparaginase, Aracytine	1	Idarubicine (séquentielle)	2
Vincristine, ITK	1	Vincristine, Asparaginase, Bortezomib, Vénétoclax, CT po	1	Aracytine, CT po (séquentielle)	2
Vincristine, ITK, CT po	4	Vincristine, Asparaginase, Bortezomib, CT po, MTX po	1	Vincristine, Inotuzumab, CT po	4
Vincristine, MTX per os, 6-MP	2	Vincristine, Asparaginase, Bortezomib, CT po	9	Changement pour traitement plus intensif	12
MTX HD	2	Vincristine, Cyclophosphamide, CT po, ITK	1		
MTX HD, traitement po (6-MP, CT, MTX)	4	Vincristine, Cyclophosphamide, MTX HD, Midostaurine, CT po	1		
ITK	1	Vincristine, MTX HD, CT po	1		
		Vincristine, Bortezomib, Idarubicine - CT po	1		
		Vincristine, Bortezomib, CT po	2		
		Inotuzumab	2		
		Aracytine, Cyclophosphamide, 6-MP	1		

CT : corticoïdes. 6-MP : 6-mercaptopurine. ITK : inhibiteur de tyrosine kinase. MTX : méthotrexate. HD : hautes doses. IV : intraveineux. Po : per os.

Tableau 6. Détails des traitements reçus durant la période de bridge.

	N = 81
Intensité des traitements de bridge	
Faibles doses, <i>N</i> (%)	30 (37)
Doses intermédiaires, <i>N</i> (%)	25 (31)
Fortes doses, <i>N</i> (%)	26 (32)
Durée du bridge, jours	
Médiane, (limites)	60 (33 – 447)
Quartile 1	49
Quartile 2	60
Quartile 3	84
Quartile 4	447
Nombres lignes de traitements au cours du bridge	
1*, <i>N</i> (%)	45 (56)
2**, <i>N</i> (%)	29 (36)
≥ 3***, <i>N</i> (%)	7 (8)
Immunothérapie de bridge	
Inotuzumab, <i>N</i> (%)	16 (20)
Blinatumomab, <i>N</i> (%)	1 (1)
Injections intra-thécales	
Patients concernés, <i>N</i> (%)	71 (88)
IT / patient, médiane (limites), <i>N</i>	2 (1 – 6)
Chimiothérapie séquentielle pré-lymphodéplétion	
Idarubicine, <i>N</i> (%)	2
Aracytine HD + dexaméthasone, <i>N</i> (%)	2
Aracytine HD + amsacrine, <i>N</i> (%)	2

HD: haute dose. IT: intrathécale.

* Pas de changement de ligne de traitement durant la période de bridge.

** 1 changement de ligne pour mauvais contrôle de la maladie durant la période de bridge.

*** ≥2 changements de ligne pour mauvais contrôle de la maladie durant la période de bridge

c. Évolution de l'infiltration blastique durant la période de bridge.

L'évolution de l'infiltration tumorale médullaire au cours du bridge est basée sur la comparaison entre l'infiltration tumorale médullaire pré-aphérèse et celle pré-lymphodéplétion. Elle est représentée dans la figure 5 où seuls les patients dont les statuts médullaires pré-aphérèse et pré-lymphodéplétion connus sont représentés. Sur la figure, les 72 patients sont classés par ordre décroissant de blastose médullaire pré-aphérèse.

Tout protocole de traitement confondu, 40 patients ont diminué leur blastose médullaire au cours du bridge, 15 patients ont gardé une blastose < 5% et 14 patients ont augmenté leur blastose médullaire. Parmi les 24 patients qui ont reçu un protocole de traitement de faible intensité, 10 patients (42%) ont diminué leur blastose médullaire au cours du bridge, 8 patients (33%) ont gardé une blastose < 5% et 6 patients (25%) ont augmenté leur blastose médullaire. Parmi les 23 patients qui ont reçu un protocole de traitement d'intensité intermédiaire, 18 patients (78%) ont diminué leur blastose médullaire au cours du bridge, 3 patients (13%) ont gardé une blastose < 5% et 2 patients (9%) ont augmenté leur blastose médullaire. Parmi les 22 patients qui ont reçu un protocole de traitement d'intensité forte, 12 patients (55%) ont diminué leur blastose médullaire au cours du bridge, 4 patients (18%) ont gardé une blastose < 5% et 6 patients (27%) ont augmenté leur blastose médullaire.

Le sous-groupe de traitement ayant les meilleurs résultats dans le contrôle de la maladie au cours du bridge est celui d'intensité intermédiaire.

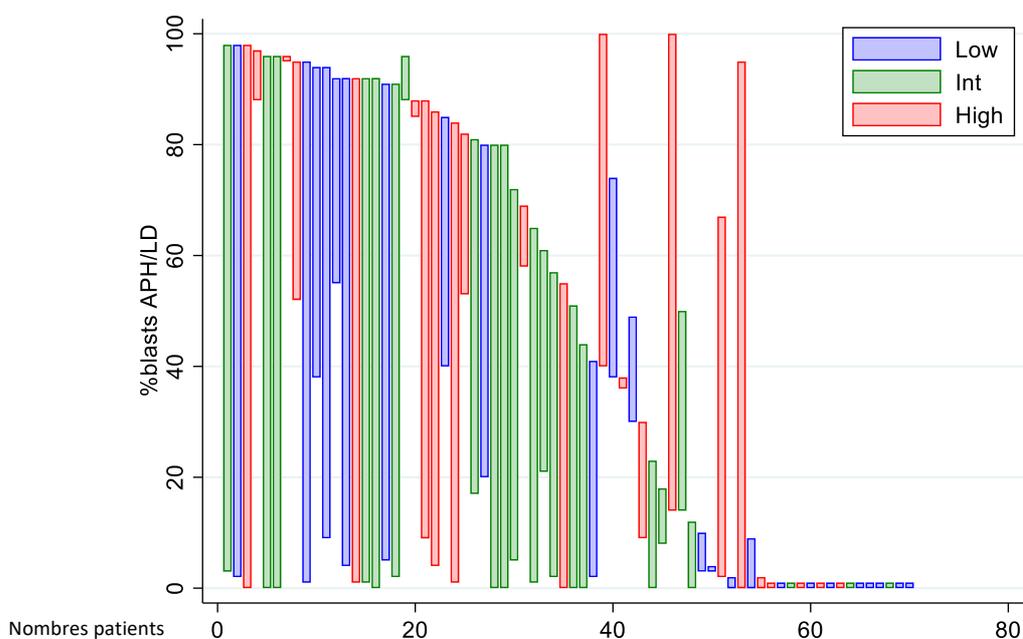


Figure 5. Représentation graphique de l'évolution de l'infiltration médullaire tumorale avant l'aphérèse et avant la lymphodéplétion selon l'intensité du protocole de traitement de bridge. Les patients sont classés par ordre décroissant de blastose médullaire pré-aphérèse. La couleur des barres indique l'intensité du protocole utilisé (low : intensité faible / int : intensité intermédiaire / high : intensité forte).

III. Devenir des patients.

a. Devenir global.

Sur les 72 patients injectés, 70 ont pu être évalués à J28 post-injection. 1 patient était en échec précoce avec une progression de sa maladie à J5 et un patient est décédé à JXXX (SRC de grade maximum 5 à J5). Les résultats à J28 étaient les suivants : 48 patients (67%) étaient en RC, 19 patients (26%) étaient en RCi soit un taux global de réponse (ORR) de 93%. Parmi les patients en RC/RCi, 60 (86%) avaient une MRD indétectable.

Avec un suivi médian à partir de l'aphérèse de 21,6 mois, la survie globale à 3 ans des patients ayant reçu l'injection de Tisagenlecleucel était de 72% (IC 95% [56. -82]) alors que la survie médiane des patients n'ayant pas reçu d'injection était de 4,4 mois (IC 95% [1,4 – 31,7]) (Figure 6). L'incidence cumulative de rechute des patients injectés était de 59% (IC 95% [46 – 73]). (Figure 6). Après injection des CAR-T cells, 33 patients ont présenté une rechute de leur maladie. Ces rechutes correspondaient à des rechutes CD19^{pos} pour 20 patients, à des rechutes CD19^{neg} pour 11 patients, 2 patients ont présenté une rechute de statut CD19 indéterminé.

Le CIR à 3 ans des rechutes CD19^{pos} pour les patients qui présentaient une infiltration médullaire < 5% était de 40% (IC 95% [26 – 58] alors que pour les patients qui présentaient une infiltration médullaire ≥ 5% était de 15% (IC 95% [5 – 39]. Cette différence n'était pas statistiquement significative (p = 0,083) (Fig. 7). Le CIR à 3 ans des rechutes CD19^{neg} pour les patients qui présentaient une infiltration médullaire < 5% était de 7% (IC 95% [2 - 20] alors que pour les patients qui présentaient une infiltration médullaire ≥ 5% était de 38% (IC 95% [20 – 62]. Cette différence était statistiquement significative (p = 0,007). (Fig. 7).

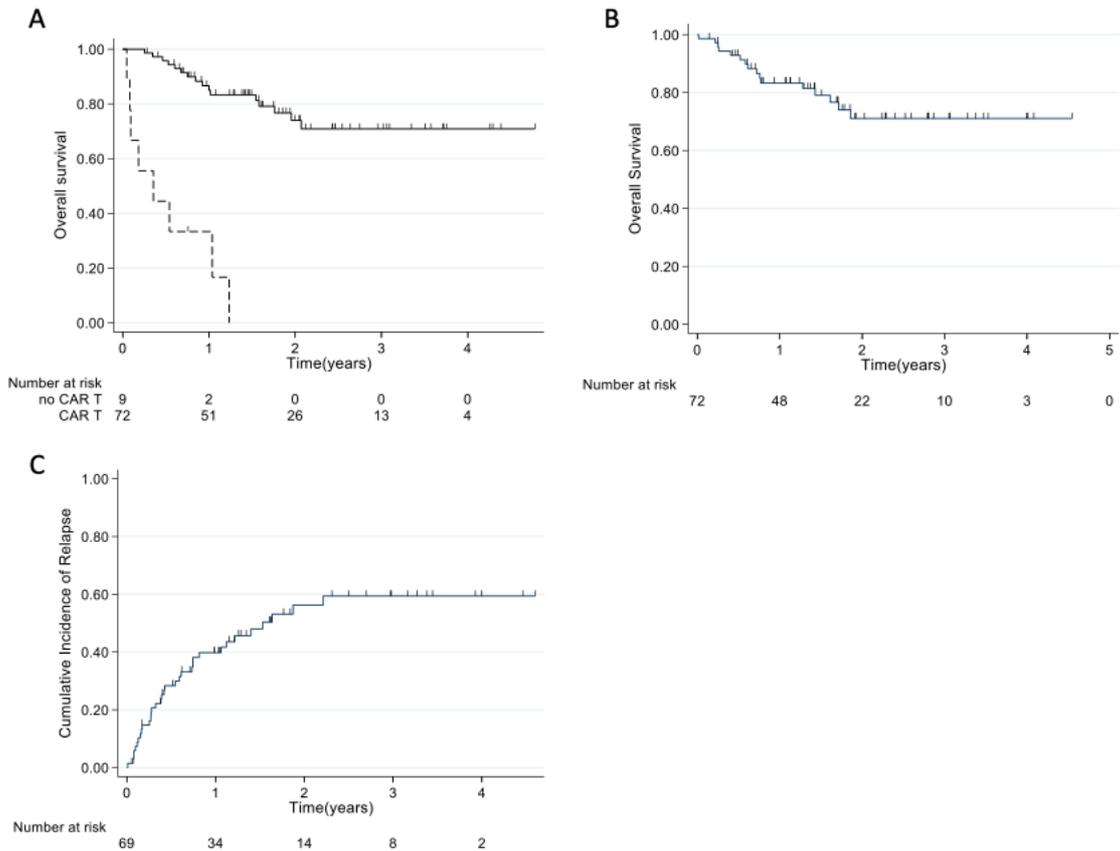


Figure 6. Devenir global des patients de la cohorte (courbes de Kaplan-Meier). (A) Survie globale à partir de l'aphérese selon l'injection (« CAR T ») ou non (« no CAR T ») de Tisagenlecleucel. (B) Incidence cumulative de rechute des patients infusés. (C) Survie globale des patients infusés.

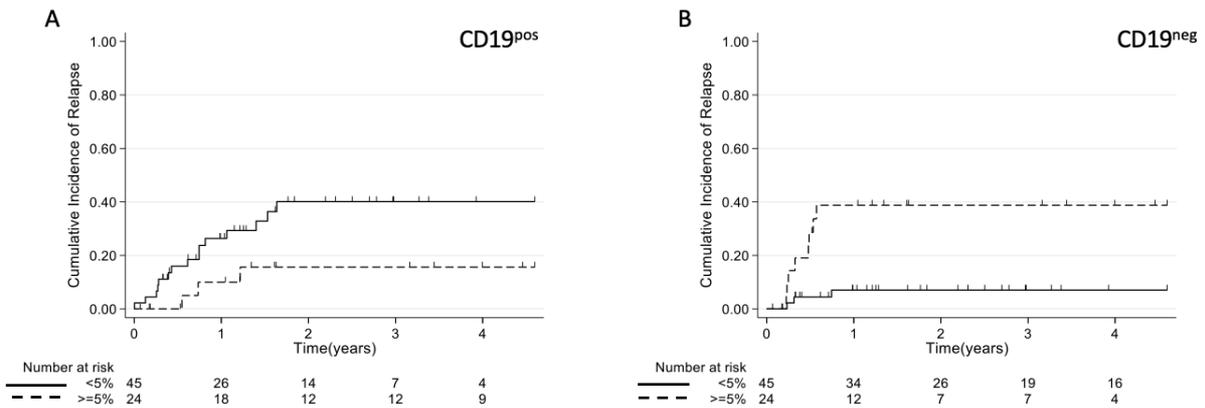


Figure 7. Incidence cumulative de rechute selon le statut CD19^{pos}/CD19^{neg} des patients injectés selon la blastose pré-lymphodéplétion (> 5% ou ≤ 5% ; courbes de Kaplan-Meier). (A) CIR des rechutes CD19^{pos} (B) CIR des rechutes CD19^{neg}

b. Devenir selon les groupes d'intensité de traitement de bridge.

L'OS à 3 ans des patients infusés dans le groupe de traitement de bridge d'intensité faible, dans le groupe de traitement d'intensité intermédiaire et dans le groupe de traitement d'intensité forte était respectivement 78% (IC 95% [49 – 91]), 77% (IC 95% [48 – 91]) et 58% (IC 95% [33 – 77]). La survie globale du groupe d'intensité forte était significativement plus basse que les deux autres groupes ($p = 0,022$) (Fig. 8). La CIR à 3 ans des patients infusés dans le groupe de traitement de bridge d'intensité faible, dans le groupe de traitement d'intensité intermédiaire et dans le groupe de traitement d'intensité forte était respectivement 60% (IC 95% [33 – 77]), 53% (IC 95% [33 – 77]) et 67% (IC 95% [42 – 89]). Ces différences n'étaient statistiquement non significatives (Fig. 8).

La CIR des rechutes CD19^{pos} dans le groupe de traitement de bridge d'intensité faible, dans le groupe de traitement d'intensité intermédiaire et dans le groupe de traitement d'intensité forte était respectivement 36% (IC 95% [18 – 61]), 29% (IC 95% [14 – 53]) et 31% (IC 95% [14 – 61]). Ces différences n'étaient statistiquement non significatives (Fig. 9). La CIR des rechutes CD19^{neg} dans le groupe de traitement de bridge d'intensité faible, dans le groupe de traitement d'intensité intermédiaire et dans le groupe de traitement d'intensité forte était respectivement 14% (IC 95% [4 – 36]), 13% (IC 95% [4 – 36]) et 25% (IC 95% [11 – 51]). Ces différences n'étaient statistiquement non significatives (Fig. 9).

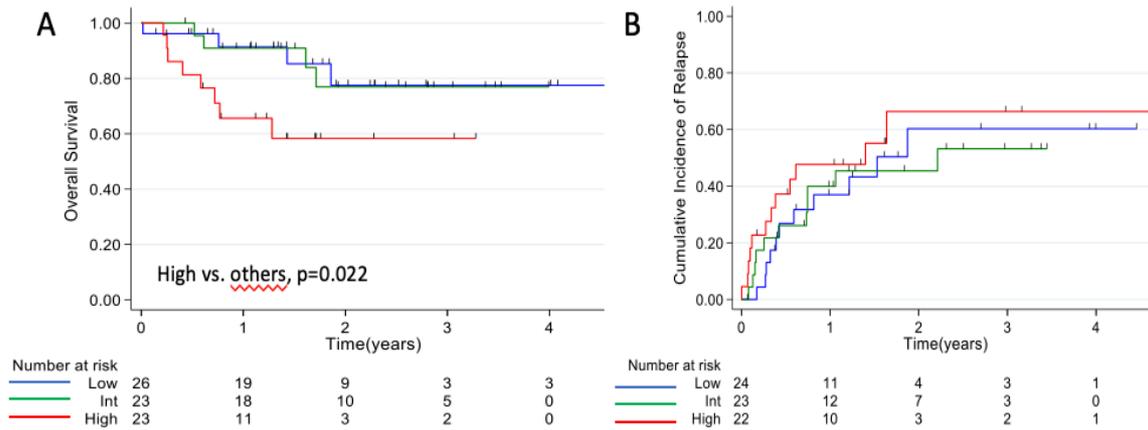


Figure 8. Devenir global des patients de la cohorte selon l'intensité du protocole de bridge (courbes de Kaplan-Meier). (A) Survie globale. (B) Incidence cumulative de rechute.

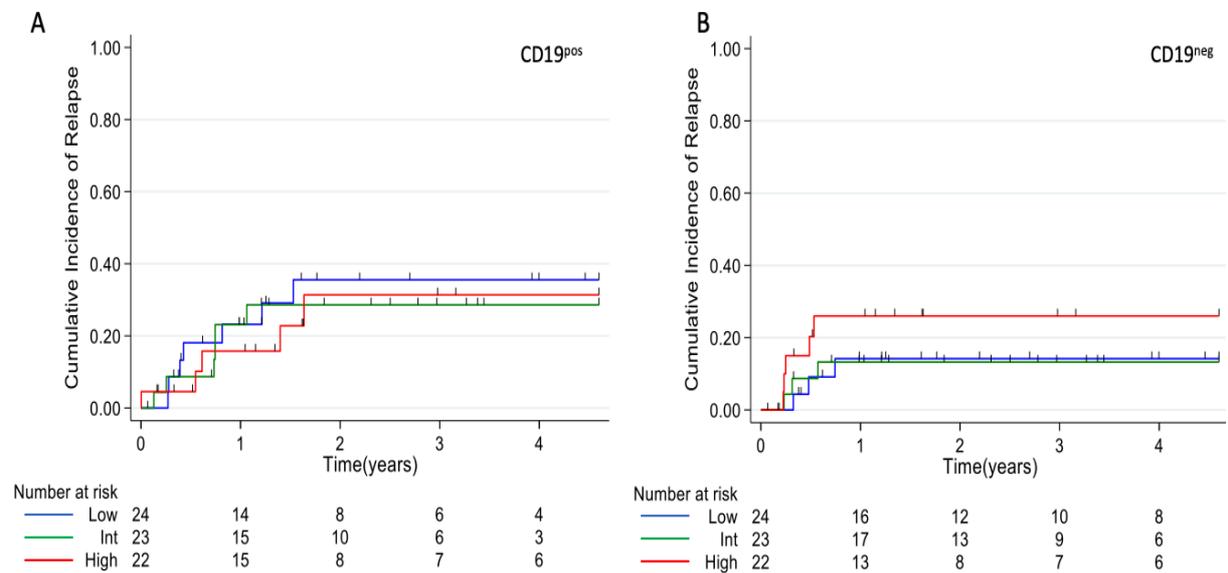


Figure 9. Incidence cumulative de rechute selon le statut CD19^{pos}/CD19^{neg} des patients injectés selon l'intensité de traitement de bridge (courbes de Kaplan-Meier). (A) CIR des rechutes CD19^{pos} (B) CIR des rechutes CD19^{neg}

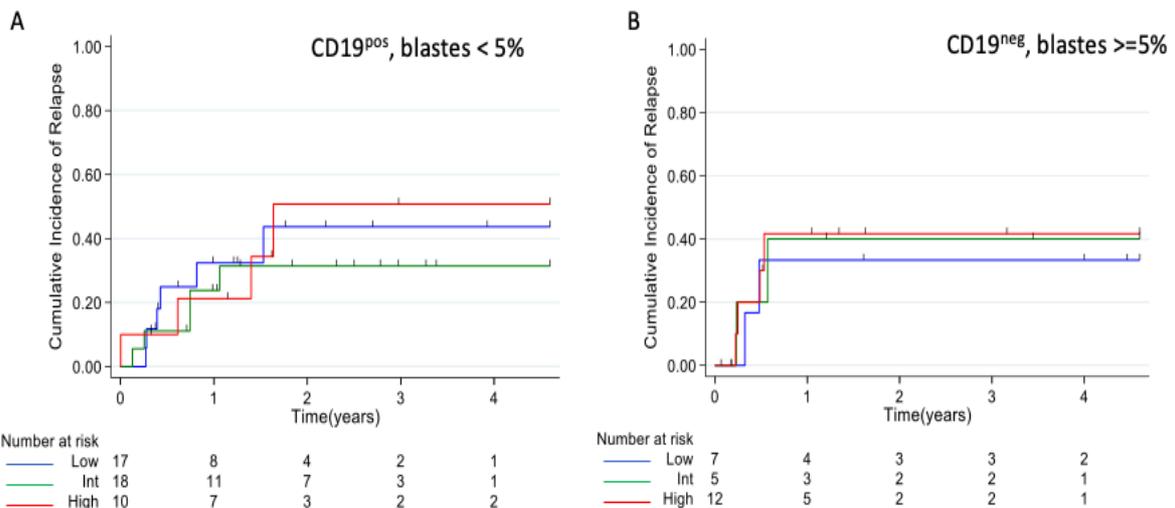


Figure 10. Incidence cumulative de rechute des patients injectés selon l'intensité de traitement de bridge (> 5% ou ≤ 5% ; courbes de Kaplan-Meier). (A) CIR des rechutes CD19^{pos} des patients avec une blastose médullaire < 5% (B) CIR des rechutes CD19^{neg} avec une blastose médullaire > 5%

IV. Toxicités durant la période de « bridge ».

a. Toxicités infectieuses.

Les toxicités infectieuses sont détaillées dans le tableau 7. Durant la période de bridge, 32% (26/81) des patients ont présenté une neutropénie fébrile, toutes de grade ≥ 3 et d'évolution favorable dans la totalité des cas (données non montrées). Ces neutropénies fébriles concernaient 17% (5/30) des patients qui ont reçu un traitement de bridge d'intensité faible, 52% (13/25) de ceux qui ont reçu un traitement de bridge d'intensité intermédiaire et 31% (8/26) de ceux qui ont reçu un traitement de bridge d'intensité forte.

Le nombre médian d'infection documentée par patient était de 1, avec un nombre maximal de cinq infections documentées par patient. 59 patients (73%) ont présenté au moins une complication infectieuse documentée durant le bridge : 17 patients (57%) dans le groupe de traitement de faible intensité, 18 patients (72%) dans le groupe de traitement d'intensité intermédiaire et 24 patients (92%) dans le groupe de traitement d'intensité forte. Ces différences étaient statistiquement significatives avec un $p = 0,008$ par test exact de Fisher.

Le nombre de patients qui a présenté une infection bactérienne documentée dans le groupe « intensité faible », « intensité intermédiaire » et « intensité forte » était respectivement de 6 (20%), 7 (28%) et 13 (50%). Cette augmentation du risque n'est pas statistiquement significative. Le nombre de patients qui a présenté une infection virale documentée dans le groupe « intensité faible », « intensité intermédiaire » et « intensité forte » était respectivement de 9 (30%), 7 (28%) et 8 (30%). Le nombre de patients qui a présenté une infection fongique documentée dans le groupe « intensité faible », « intensité intermédiaire » et « intensité forte » était respectivement de 0 (0%), 4 (16%) et 5 (19%). Cette augmentation du risque est statistiquement significative ($p = 0,026$ par test exact de Fisher).

Un total de 71 infections documentées a été rapporté pendant le bridge dont 69% de grade ≥ 3 . Vingt-trois pourcent de ces infections concernaient le groupe de faible intensité de traitement, 38% celui d'intensité intermédiaire et 39% celui d'intensité forte. Les infections étaient plus sévères dans le groupe de traitement intensif : 79% d'infections de grade ≥ 3 contre 67% dans le groupe d'intensité intermédiaire et 50% dans le groupe d'intensité faible.

Parmi les 71 infections documentées : 44% étaient des infections bactériennes, dont 87% de grade ≥ 3 ; 39% étaient des infections virales, dont 39% de grade ≥ 3 et 17% étaient des infections fongiques, dont 92% de grade ≥ 3 .

b. Toxicités non infectieuses.

Les complications non infectieuses pendant le bridge sont détaillées dans le tableau 9. Elles représentent 46 événements dont 57% de grade ≥ 3 et concernent 33 patients, répartis dans les groupes d'intensité faible, intermédiaire et forte de la façon suivante : 12 patients (40%), 7 patients (28%) et 14 patients (53%). La répartition des complications non infectieuses de grade ≥ 3 dans les 3 groupes d'intensité de traitement de bridge est la suivante : 5 patients (17%) du groupe « intensité faible », 4 patients (16%) du groupe « intensité intermédiaire » et 8 patients (31%) du groupe « intensité forte ». Ces différences ne sont pas statistiquement significatives. Le nombre médian de complication non infectieuse par patient est de 1, avec un nombre maximal de trois complications par patient. Dans le groupe de traitement d'intensité faible, 9 patients (30%) ont présenté une complication non infectieuse durant le bridge, 2 patients (7%) deux complications non infectieuses et 1 patient (3%) trois complications. Dans le groupe de traitement d'intensité intermédiaire, 4 patients (16%) ont présenté une complication non infectieuse durant le bridge, 2 patients (8%) deux complications non infectieuses et 1 patient (4%) trois complications. Dans le groupe de traitement d'intensité forte, 7 patients (27%) ont présenté une complication non infectieuse durant le bridge, 3 patients (12%) deux complications non infectieuses et 2 patients (5 %) trois complications. Ces différences ne sont pas significatives. Les résultats sont similaires concernant le nombre de complications non infectieuses de grade ≥ 3 .

Aucun sous-type de complication non infectieuse n'est significativement surreprésenté dans un sous-groupe d'intensité de traitement de bridge.

c. Causes de non-injection de Tisagenlecleucel.

Neuf patients ont présenté des événements au cours du bridge contre-indiquant la poursuite du traitement par CAR-T cells (tableau 8). Le détail de ces événements est le suivant : 3 patients ont progressé de manière incontrôlée pendant la période de bridge, 1 patient était en rémission de sa maladie après bridge et n'avait pas de lymphocytes B et 5 patients ont eu des toxicités trop importantes. Concernant les toxicités, 2 patients ont été atteints d'encéphalopathies au méthotrexate dont un décès, 1 patient atteint de fusariose associée à une aspergillose d'évolution fatale, 1 patient atteint de maladie veino-occlusive d'évolution fatale, 1 patient atteint de pneumopathie fongique probable d'évolution fatale.

Trois de ces complications peuvent être imputées au traitement de bridge (encéphalopathie au méthotrexate et la maladie veino-occlusive) et deux sont des complications indirectes du traitement de bridge (pneumopathie fongique et une aspergillose associée à une fusariose).

Parmi ces 9 patients, 4 patients ont reçu un traitement de bridge de faible intensité, soit 13% de l'ensemble des patients ayant reçu ce schéma de traitement ; 2 ont reçu un traitement de bridge d'intensité intermédiaire, soit 8% de tous les patients ayant reçu ce schéma de traitement et 3 patients ont reçu un traitement de bridge de forte intensité, soit 12% de tous les patients ayant reçu ce schéma de traitement.

Tableau 7. Complications infectieuses pendant la période de bridge.

	Tous les patients n = 81		Bridge Faible Intensité n = 30		Bridge Intensité Intermédiaire n = 25		Bridge Forte Intensité n = 26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Complications infectieuses pendant le bridge								
Neutropénie fébrile / grade 3+	26/26	32/32	5/5	17/17	13/13	52/52	8/8	31/31
<i>Infection documentée</i>								
Patients avec ≥ 1 infection documentée	59	73	17	57	18	72	24	92
Infections documentées / patient, médiane (limites)	1 (1-5)		1 (1-2)		1 (1-4)		1 (1-5)	
Infection documentée / grade 3+	71/49	-/69	16/8	23/16	23/14	32/29	32/26	45/53
<i>Infection bactérienne</i>								
Patient avec ≥ 1 infection bactérienne	26	32	6	20	7	28	13	50
Infection bactérienne documentée / grade 3+	31/27	44/38	6/5	19/19	10/8	32/30	15/13	48/48
<i>Infection virale</i>								
Patient avec ≥ 1 infection virale	24	30	9	30	7	28	8	31
Infection virale documentée / grade 3+	28/11	39/	10/3	36/19	8/4	29/15	10/4	36/15
<i>Infection fongique</i>								
Patient avec ≥ 1 infection fongique	9	11	0	-	4	16	5	19
Infection fongique documentée / grade 3+	12/11	17/15	0/0	-	5/4	42/36	7/7	58/64

MTX : méthotrexate. LD : lymphodéplétion.

Tableau 8. Causes de non-injection des CAR-T cells.

	Tous les patients n = 81		Bridge Faible Intensité n = 30		Bridge Intensité Intermédiaire n = 25		Bridge Forte Intensité n = 26	
Toutes causes confondues	9	11	4	13	2	8	3	12
Progression de la maladie	3	4	2	7	-	-	1	4
Toxicité pendant le bridge	5	6	2	7	1	4	2	8
Encéphalopathie au MTX / grade 5	2/1	2/1	2/1	7/3	-	-	-	-
Fusariose + Aspergillose / grade 5	1/1	1/1	-	-	-	-	1/1	4/4
MVO / grade 5	1/1	1/1	-	-	1/1	4/4	-	-
Pneumopathie fongique probable / grade 5	1/1	1/1	-	-	-	-	1/1	4/4
MRD négative + aplasie B pré-LD	1	1	-	-	1	4	-	-

Tableau 9. Complications non infectieuses pendant la période de bridge.

	Tous les patients n = 81		Bridge Faible intensité n = 30		Bridge intensité Intermédiaire n = 25		Bridge Forte intensité n = 26	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Complications non infectieuses pendant le bridge								
Complications non infectieuses / grade 3+	46/26	-/57	16/8	35/31	11/6	24/23	19/12	41/46
Complications non infectieuses / patient, médiane (limites)	1 (1-3)		1 (1-2)		1 (1-2)		1 (1-3)	
Patients avec ≥ 1 complication non infectieuses / grade 3+	33/17	40/21	12/5	40/17	7/4	28/16	14/8	54/30
<i>Digestive</i>								
Colite / grade 3+	1/1		1/1		-/-	-/-	-/-	-/-
Hémorragie digestive / grade 3+	1/1		-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	
Pancréatite aiguë / grade 3+	3/3		-/-	-/-	2/2		1/1	
<i>Hépatique</i>								
Cytolyse hépatique / grade 3+	9/2		3/1		2/0		4/1	
Maladie veino-occlusive/ grade 3+	1/1		-/-	-/-	1/1		-/-	-/-
<i>Hématologique</i>								
Thrombose veineuse profonde/ grade 3+	2/2		1/1		-/-	-/-	1/1	
Mucite/ grade 3+	9/5		4/2		2/1		3/2	
Syndrome de lyse/ grade 3+	4/4		-/-	-/-	1/1		3/3	
<i>Neurologique</i>								
Encéphalopathie / grade 3+	2/2		2/2		-/-	-/-	-/-	-/-
État de mal épileptique/ grade 3+	1/1		-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	
Neuropathies périphériques/ grade 3+	6/0		4/0		1/0		1/0	
<i>Rénale</i>								
Insuffisance rénale aiguë/ grade 3+	1/1		-/-	-/-	1/1		-/-	-/-
Tubulopathie / grade 3+	2/0		-/-	-/-	1/0		1/0	
<i>Autres</i>								
Épistaxis/ grade 3+	1/1		1/1		-/-	-/-	-/-	-/-
Hémoptysie/ grade 3+	1/1		-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	
Péricardite/ grade 3+	1/0		-/-	-/-	-/-	-/-	1/0	
SIADH / grade 3+	1/1		-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	

V. Toxicités post-injection de Tisagenlecleucel.

a. *Syndrome de relargage cytokinique.*

La description du SRC est disponible dans le tableau 10. Sur les 72 patients injectés, 45 (63%) ont présenté un SRC, dont 13 (18%) de grade ≥ 3 . Vingt-trois patients (32%) ont été hospitalisé en unité de soins intensifs, 21 patients (29%) ont reçu un traitement anti-IL-6 (Tocilizumab® ou Siltuximab®) et 12 patients (17%) ont reçu une corticothérapie pour la prise en charge du SRC. Un patient a présenté un SRC de grade 5 à J5 post-injection.

Treize patients (50%) qui ont reçu un traitement de bridge de faible intensité ont présenté un SRC, dont 4 (15%) de grade ≥ 3 ; 15 patients (65%) des patients qui ont reçu un traitement de bridge d'intensité intermédiaire ont présenté un SRC dont 3 (13%) de grade ≥ 3 et 17 patients (74%) qui ont reçu un traitement de bridge de forte intensité ont présenté un SRC, dont 6 (26%) de grade ≥ 3 . Il existe une tendance à l'augmentation de l'incidence du SRC tout grade confondu selon l'intensité du traitement de bridge mais cette tendance n'est pas statistiquement significative ($p = 0,235$ par test exact de Fisher). L'augmentation de l'incidence du SRC de grade ≥ 3 chez les patients qui ont reçu un traitement de forte intensité n'est pas statistiquement significative ($p = 0,548$ par test exact de Fisher).

b. *Toxicité neurologique.*

La description de la toxicité neurologique spécifique aux CAR-T cells est disponible dans le tableau 10. Sur les 72 patients injectés, 18 (25%) patients ont présenté une toxicité neurologique post-injection, dont 4 patients (6%) de grade ≥ 3 . Tous les événements toxiques neurologiques ont été d'évolution favorable sauf pour deux patients qui ont gardé des séquelles cognitives et motrices importantes.

Sept patients (27%) qui ont reçu un traitement de bridge de faible intensité ont présenté une toxicité neurologique, dont 1 (4%) de grade ≥ 3 ; 5 patients (22%) qui ont reçu un traitement de bridge d'intensité intermédiaire ont présenté une toxicité neurologique, dont 1 patient (4%) de grade ≥ 3 ; 6 patients (26%) qui ont reçu un traitement de bridge d'intensité intermédiaire ont présenté une toxicité neurologique, dont 4% de grade ≥ 3 . L'incidence de la toxicité neurologique tout grade confondu et de grade ≥ 3 est identique selon l'intensité de groupe de traitement de bridge (respectivement $p = 0,943$ et $p = 0,833$ par test exact de Fisher).

c. Infections précoces (< 28 jours post-injection).

Les complications infectieuses précoces sont détaillées dans le tableau 11. Dans les 28 premiers jours après l'injection de Tisagenlecleucel, un total de 47 infections documentées a été rapportée, dont 32 (68%) formes sévères (grade ≥ 3). Le nombre médian d'infection documentée par patient était de 1, avec un nombre maximal de quatre infections documentées par patient.

Le nombre médian d'infection documentée par patient était de 1, avec un nombre maximal de quatre infections documentées par patient. Vingt-neuf patients (40%) ont présenté au moins une complication infectieuse documentée dans les 28 premiers jours post-injection de CAR-T cells : 11 patients (42%) dans le groupe de traitement de faible intensité, 7 patients (30%) dans le groupe de traitement d'intensité intermédiaire et 11 patients (48%) dans le groupe de traitement d'intensité forte. Cette différence n'est statistiquement pas significative ($p = 0,521$ par test exact de Fisher).

Le nombre de patients qui a présenté une infection bactérienne documentée dans le groupe « intensité faible », « intensité intermédiaire » et « intensité forte » était respectivement de 9 (34%), 3 (13%) et 8 (35%). Le nombre de patients qui a présenté une infection virale documentée dans le groupe « intensité faible », « intensité intermédiaire » et « intensité forte » était respectivement de 5 (19%), 5 (22%) et 8 (35%). Cette augmentation du risque est statistiquement significative ($p = 0,486$ par test exact de Fisher). Le nombre de patients qui a présenté une infection fongique documentée dans le groupe « intensité faible », « intensité intermédiaire » et « intensité forte » était respectivement de 0, 1 (4%) et 2 (8%). Cette augmentation du risque n'est statistiquement pas significative ($p = 0,298$ par test exact de Fisher).

Parmi les 47 infections documentées : 49% étaient des infections bactériennes, dont 96% de grade ≥ 3 ; 43% étaient des infections virales, dont 30% de grade ≥ 3 , 6% sont des infections fongiques, pour 100% de grade ≥ 3 et 2% (1/47) étaient des infections parasitaires, dont 100% de grade ≥ 3 . La sévérité des infections sont comparables parmi les trois groupes : 10 patients (59%) atteints d'infections de grade ≥ 3 dans le groupe de traitement intensif, 11 patients (73%) dans le groupe d'intensité intermédiaire et 11 patients (7%) dans le groupe d'intensité faible.

d. Toxicités hématologiques précoces (< 28 jours post-injection).

Les toxicités hématologiques post-injection sont détaillées dans le tableau 12. Sur l'ensemble des 72 patients, 31 (43%) présentaient une aplasie avant de débiter la lymphodéplétion. Ce risque semble être plus élevé dans le groupe « traitement de bridge intensif » : 14 patients (61%) de ce groupe avaient des PNN < 0,5 G/L avant de débiter la lymphodéplétion contre 7 patients (30%) dans le groupe « traitement de bridge intermédiaire » et 10 patients (38%) dans le groupe « traitement de bridge faible ».

Après l'injection des CAR-T cells, 61 patients (85%) des patients étaient en aplasie avec une même proportion de patients dans les trois groupes de traitement : 22 patients (85%) des patients du groupe « faible intensité », 17 patients (74%) du groupe « intensité intermédiaire » et 22 patients (96%) du groupe « intensité forte ».

L'aplasie durait plus longtemps dans le groupe « traitement intensif » : 24 jours de durée médiane dans ce groupe versus 11 jours dans le groupe « traitement intermédiaire » et 15 jours dans le groupe « traitement faible ».

A l'évaluation au 28^{ème} jour post-injection de Tisagenlecleucel, 40 patients (56%) présentaient une neutropénie, dont 40% de grade ≥ 3 ; 47 patients (65%) présentaient une thrombopénie, dont 29% de grade ≥ 3 et 58 patients (81%) présentaient une anémie, dont 7% de grade ≥ 3 .

Le risque de neutropénie à J28 semble légèrement plus élevé dans les groupes de traitements de bridge les plus intensifs : 11 patients (42%) du groupe « traitement faible » présentaient une neutropénie ; 14 patients (61%) dans le groupe « traitement intermédiaire » et 15 patients (65%) dans le groupe « traitement intensif ».

Le risque de thrombopénie à J28 semble légèrement plus élevé dans les groupes de traitements de bridge les plus intensifs : 13 patients (50%) du groupe « traitement faible » présentaient une neutropénie ; 16 patients (70%) dans le groupe « traitement intermédiaire » et 18 patients (78%) dans le groupe « traitement intensif ».

L'incidence de l'anémie à J28 tout grade confondu et de grade ≥ 3 est similaire dans les trois groupes d'intensité de traitement de bridge.

Tableau 10. SRC et toxicité neurologique post-injection de Tisagenlecleucel.

	Tous les patients n = 72		Bridge Faible intensité n = 26		Bridge intensité Intermédiaire n = 23		Bridge Forte intensité n = 23	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
SRC								
Tout grade	45	63	13	50	15	65	17	74
≥ grade 3	13	18	4	15	3	13	6	26
Hospitalisation en USI	23	32	6	23	7	30	10	43
Thérapie anti-IL6 ^a	21	29	4	15	5	22	12	52
Corticothérapie	12	17	3	12	1	4	8	35
Toxicité neurologique								
Tout grade	18	25	7	27	5	22	6	26
≥ grade 3	4	6	1	4	1	4	2	9
Évolution favorable	15	21	5	19	4	17	6	26

SRC syndrome de relargage cytokinique, *USI* unité de soins intensifs.

^aTocilizumab et/ou siltuximab.

Tableau 11. Infections documentées dans les 28 premiers jours après l'injection de Tisagenlecleucel.

	Tous les patients n = 72		Bridge Faible intensité n = 26		Bridge intensité Intermédiaire n = 23		Bridge Forte intensité n = 23	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Patients avec ≥ 1 infection	29	40	11	42	7	30	11	48
Infection documentée par patient, médiane (limites)	1 (1-4)		1 (1-4)		1 (1-4)		1 (1-4)	
Tout grade / grade 3+	47/32	-/68	14/11	30/34	10/5	21/16	23/16	49/50
<i>Infection bactérienne</i>								
Patient avec ≥ 1 infection bactérienne	20	28	9	35	3	13	8	35
Infection bactérienne documentée / grade 3+	24/23	51/72	10/9	21/28	3/3	6/9	11/11	23/34
<i>Infection virale</i>								
Patient avec ≥ 1 infection virale	18	25	5	19	5	22	8	35
Infection virale documentée / grade 3+	20/6	43/19	6/3	13/9	5/1	11/3	9/2	19/6
<i>Infection fongique</i>								
Patient avec ≥ 1 infection fongique	3	4	-	-	1	4	2	9
Infection fongique documentée / grade 3+	3/3	6/9	-	-	1/1	2/3	2/2	4/6
<i>Infection parasitaire</i>								
Patient avec ≥ 1 infection parasitaire	1	1	1	1	-	-	-	-
Infection parasitaire documentée / grade 3+	1/1	1/1	1/1	1/1	-	-	-	-

Tableau 12. Toxicité hématologique post-injection de Tisagenlecleucel.

	Tous les patients n = 72		Bridge Faible intensité n = 26		Bridge intensité Intermédiaire n = 23		Bridge Forte intensité n = 23	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Aplasie pré-lymphodéplétion	31	43	10	38	7	30	14	61
Aplasie post-lymphodéplétion	61	85	22	85	17	74	22	96
Traitement par G-CSF	32	44	10	38	7	30	15	65
Durée d'aplasie^a, jours								
Médiane, (limites)	15 (1 – 239)	-	15 (1 – 239)	-	11 (1 – 44)	-	24 (6 - 52)	-
Évaluation à J28 post-injection								
Neutropénie / grade 3+	40/29	56/40	11/9	42/35	14/10	61/43	15/10	65/43
Thrombopénie / grade 3+	47/21	65/29	13/3	50/12	16/7	70/30	18/11	78/48
Anémie / grade 3+	58/5	81/7	20/1	77/4	22/1	96/4	16/3	70/13

^aPériode entre PNN < 0,5G/L et PNN > 0,5G/L.

Conclusion

Tisagenlecleucel, une thérapie cellulaire de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés exprimant un CAR anti-CD19, a révolutionné la prise en charge des enfants, adolescents et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire primaire, en rechute post-greffe ou avec au moins 2 rechutes [22 ; 28]. L'impact des traitements anti-leucémiques administrés durant la période de « bridge » sur le devenir des patients post-CAR-T cells et leurs complications associées est peu connu.

Dans notre étude, nous rapportons 81 enfants, adolescents et jeunes adultes ayant bénéficié d'une aphérèse en vue d'une injection Tisagenlecleucel en traitement d'une LAL B R/R. L'intensité du traitement de bridge n'augmente pas le risque de ne pas recevoir l'injection de Tisagenlecleucel. Le groupe d'intensité de traitement de bridge qui a permis d'obtenir le meilleur contrôle de la maladie en cours de bridge est celui d'intensité intermédiaire.

La survie globale à 3 ans du groupe d'intensité forte était significativement plus basse que celle des groupes d'intensité intermédiaire et d'intensité faible (58% versus respectivement 78% et 77% ; $p = 0,022$). L'incidence cumulative de rechute était comparable entre les groupes. L'intensité de traitement de bridge n'a pas d'impact statistiquement significatif sur le statut CD19^{pos} ou CD19^{neg} de rechute post-injection de CAR-T cells mais il existe une tendance à un sur-risque de rechute CD19^{neg} dans le groupe de traitement de bridge de forte intensité.

Le nombre et l'intensité des complications infectieuses en cours de bridge était étroitement lié à l'intensité de bridge. Ce n'était pas le cas pour la prévalence et la gravité des complications non infectieuses en cours de bridge. Le SRC était plus fréquent et plus grave dans le groupe de forte intensité sans être statistiquement significatif. La prévalence de la toxicité neurologique précoce et des infections précoces étaient similaires entre les trois groupes. La durée d'aplasie post-CAR-T cells était plus importante dans le groupe « traitement intensif ». La neutropénie et la thrombopénie à J28 étaient plus importants dans les groupes de traitements d'intensité intermédiaire et intensif.

Des résultats complémentaires sont nécessaires afin de mieux appréhender cette période cruciale du bridge pré-CAR-T cells. L'objectif final est d'adapter le traitement de bridge à chaque patient en fonction des caractéristiques de sa maladie et de sa tolérance aux thérapeutiques antérieures afin d'améliorer leur devenir tout en réduisant les toxicités pré et post-CAR-T cells.

Discussion

Dans cette étude, nous rapportons une cohorte d'enfants, d'adolescentes et de jeunes adultes qui ont bénéficié d'une aphérèse en vue d'un traitement par Tisagenlecleucel en traitement de LAL B R/R. Il s'agit de la plus grosse cohorte de patients autour de l'impact des traitements de bridge pré-injection de Tisagenlecleucel. Les données collectées proviennent en majorité d'une cohorte prospective déjà établie avant ce travail, avec peu de données manquantes, rendant l'interprétation de nos résultats plus fiable.

Avec un suivi médian de 21 mois et un recul de 5 ans maximal pour le premier patient infusé, le suivi à long terme des patients de notre cohorte est un des plus longs disponible à ce jour. Le devenir des patients de notre cohorte est meilleur comparé aux données disponibles dans l'étude pivot ELIANA et plus récemment dans l'étude en vie réelle CIBMTR (EFS et OS à 12 mois respectivement de 50% et 76% et 52% et 77%). La prévalence des toxicités précoces spécifiques aux CAR-T cells dans notre cohorte sont comparables aux résultats de ces mêmes études (SRC tout grade et SRC ≥ 3 respectivement de 77% et 46% ; 55% et 16%) [22 ; 29].

Le nombre de patients ayant bénéficié d'une aphérèse sans recevoir une injection de Tisagenlecleucel est comparable aux résultats disponibles dans la littérature. Dans notre cohorte, l'intensité du traitement de bridge n'a pas d'impact sur ce risque.

Un des principaux résultats de notre étude est une survie globale significativement plus faible dans le groupe d'intensité de traitement de bridge intensif comparé aux deux autres groupes malgré un risque cumulatif de rechute comparable entre les trois groupes. Ceci est partiellement expliqué par le taux plus important de rechutes CD19^{neg} dans le groupe de traitement de bridge d'intensité importante. Ces rechutes ont une survie plus faible que les rechutes CD19^{pos} (données non montrées). Une autre explication repose également dans les caractéristiques intrinsèques des blastes leucémiques et leur chimiosensibilité. Une maladie leucémique qui a reçu un grand nombre de traitement pré-aphérèse et qui nécessite une pression thérapeutique de bridge importante pour être contrôlée pourrait avoir un risque majoré de rechute post-CAR-T cells. Perica et al. [38], chez des patients adultes atteints de LAL B R/R traités par un 19-28z CAR-T cells, ont ainsi montré que les patients qui avaient une persistance d'une infiltration blastique cytologique (> 5%) en pré-lymphodéplétion avait une survie significativement plus faible que ceux qui avaient baissé leur infiltration médullaire à un niveau moléculaire (< 5%) en cours de bridge.

Le groupe d'intensité de traitement de bridge qui a permis d'obtenir le meilleur contrôle de la maladie en cours de bridge est celui d'intensité intermédiaire. En effet, ce groupe de traitement est celui où la proportion de patients dont l'infiltration médullaire a diminué est la plus importante et celle des patients dont l'infiltration médullaire a progressé est la plus faible. Ce contrôle de la maladie n'améliore pour autant pas la survie des patients puisque la survie des patients de ce groupe est comparable à ceux du groupe de traitement d'intensité faible.

Dans une étude récente, Dourthe et al. [30] ont mis en évidence qu'une infiltration médullaire pré-CAR-T cells importante (> 50%) était un facteur prédictif négatif majeur de survie post-injection de Tisagenlecleucel et de complication spécifiques précoces (SRC et neurotoxicité). Ainsi, une infiltration importante pré-CAR T cells (> 50%) majore le risque de rechute CD19^{neg} alors qu'une faible infiltration médullaire (MRD positive < 10⁻²) majore le risque de rechute CD19^{pos}. Dans cette cohorte élargie, nous confirmons que le statut CD19 des rechutes post-Tisagenlecleucel est lié à l'infiltration médullaire pré-injection. La forte masse tumorale pré-injection est vraisemblablement associée au risque d'émergence de clones CD19^{neg} qui échappent ensuite à l'immunosurveillance des CAR-T cells alors qu'une infiltration médullaire peu importante en pré-lymphodéplétion semble conduire à une faible expansion des CAR-T cells qui vont peu persister, favorisant la rechute CD19^{pos}.

Le groupe de patients traités par un protocole de bridge intensif a présenté plus de complications infectieuses pendant la période de bridge et une toxicité hématologique précoce post-Tisagenlecleucel plus importante.

L'intensité de traitement de bridge n'a en revanche pas eu d'impact sur le risque de complications non infectieuses per-bridge, sur le risque de SRC, de neurotoxicité post-CAR T cells et ni sur les infections précoces post-Tisagenlecleucel. L'intensité de traitement de bridge n'impacte donc pas la toxicité post-CAR-T cells. La seule étude publiée à ce jour autour de l'impact du bridge pré-CAR T cells dans une cohorte de patients adultes a des résultats assez similaires. Perica et al. [38], en classant en deux groupes d'intensité les protocoles de bridge de patients adultes traités par un 19-28z CAR-T cells, ont ainsi montré que le risque d'infections et de complications non infectieuses per-bridge étaient majoré pour le groupe d'intensité forte alors que le risque de toxicité post-CAR T cells était comparable entre les deux groupes. Cependant, aucune différence de survie globale n'a été mise en évidence entre les deux groupes dans cette étude.

Une des limites de notre étude est son caractère rétrospectif. En effet, les données concernant le bridge (traitements reçus et complications) ont été recueillies de façon rétrospective et un certain nombre de données manquantes ou non déclarées ont pu ne pas être recueillies. Il s'agit peut-être d'une des explications à l'absence de sur-risque de toxicités non infectieuses pendant la période de bridge dans les groupes de traitement de bridge les plus intensifs. Ces résultats peuvent également être expliqués par le choix de classement d'intensité des différents protocoles de bridge. En l'absence de référence indiscutable, le système de classement en trois groupes d'intensité, en fonction du nombre de traitements anti-leucémiques intraveineux reçus par semaine, et donc du potentiel myélosuppresseur, a été conçu après discussion entre les deux centres impliqués afin de rendre compte de leur expérience et ressenti. La seule publication disponible (Memorial Sloan Kettering) [22] a classé les traitements de bridge en deux groupes.

Même si nous présentons ici la plus grosse cohorte de patients ayant reçu un traitement de bridge en vue d'une injection de Tisagenlecleucel, cette série reste limitée ce qui a pu contribuer à diminuer la puissance de notre étude pour certains de nos résultats. Des études ultérieures avec un nombre de patients plus important sont nécessaires afin d'évaluer prospectivement l'impact des thérapies anti-leucémiques pré-CAR-T dans le devenir des patients.

Ces données doivent attirer l'attention des cliniciens en charge de ces patients que le choix de l'intensité du traitement de bridge est crucial. Ainsi, un choix de traitement de bridge d'intensité importante pour un patient qui présente une faible masse tumorale d'une maladie leucémique chimiosensible (réponse aux thérapies anti-leucémiques antérieures, rechute tardive post-greffe) risque de majorer son risque de complications per-bridge sans améliorer sa survie post-Tisagenlecleucel. A l'opposé, un traitement de bridge d'intensité faible pour une maladie avec une masse tumorale importante peu chimiosensible (LAL réfractaire primaire, rechutes précoces) pourrait entraîner une progression de la maladie pendant le bridge, facteur négatif pour la survie post-CAR-T cells.

Des résultats complémentaires sont nécessaires afin de mieux appréhender cette période cruciale du bridge pré-CAR-T cells comme l'impact de l'évolution de la maladie au cours du bridge dans le devenir des patients. L'objectif final est de proposer un algorithme de traitement de bridge en fonction des caractéristiques de sa maladie et de sa tolérance aux thérapies antérieures afin d'améliorer leur devenir des patients tout en réduisant les toxicités pré et post-CAR-T cells.

Bibliographie

1. Desandes, E. *et al.* Infant cancers in France: Incidence and survival (2000–2014). *Cancer Epidemiol.* **65**, 101697 (2020).
2. Pui, C.-H. & Evans, W. E. A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin. Hematol.* **50**, 185–196 (2013).
3. Boissel, N. & Baruchel, A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood* **132**, 351–361 (2018).
4. Fukuhara, H., Ino, Y. & Todo, T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci.* **107**, 1373–1379 (2016).
5. Arbyn, M., Xu, L., Simoons, C. & Martin-Hirsch, P. P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2020**, (2018).
6. Yu, A. L. *et al.* Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *N. Engl. J. Med.* **363**, 1324–1334 (2010).
7. Reck, M. *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1823–1833 (2016).
8. Rotte, A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **38**, 255 (2019).
9. Schmid, C. *et al.* Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia - a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br. J. Haematol.* **184**, 782–787 (2019).
10. Linette, G. P. & Carreno, B. M. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in the Checkpoint Inhibitor Era. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* **14**, 286–291 (2019).
11. Kuroki, M. & Shirasu, N. Novel Treatment Strategies for Cancer and Their Tumor-targeting Approaches Using Antibodies Against Tumor-associated Antigens. *ANTICANCER Res.* **8** (2014).
12. Engels, B. & Uckert, W. Redirecting T lymphocyte specificity by T cell receptor gene transfer – A new era for immunotherapy. *Mol. Aspects Med.* **28**, 115–142 (2007).
13. Sadelain, M., Rivière, I. & Brentjens, R. Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes. *Nat. Rev. Cancer* **3**, 35–45 (2003).
14. June, C. H. & Sadelain, M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N. Engl. J. Med.* **379**, 64–73 (2018).
15. Raje, N. *et al.* Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1726–1737 (2019).
16. Mardiana, S. & Gill, S. CAR T Cells for Acute Myeloid Leukemia: State of the Art and Future Directions. *Front. Oncol.* **10**, 697 (2020).
17. Martinez, M. & Moon, E. K. CAR T Cells for Solid Tumors: New Strategies for Finding, Infiltrating, and Surviving in the Tumor Microenvironment. *Front. Immunol.* **10**, 128 (2019).
18. Maury, S. *et al.* Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1044–1053 (2016).
19. Kantarjian, H. *et al.* Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **376**, 836–847 (2017).
20. Brown, P. A. *et al.* Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and

- Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **325**, 833 (2021).
21. Kantarjian, H. M. *et al.* Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **375**, 740–753 (2016).
 22. Maude, S. L. *et al.* Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **378**, 439–448 (2018).
 23. Bechman, N. & Maher, J. Lymphodepletion strategies to potentiate adoptive T-cell immunotherapy – what are we doing; where are we going? *Expert Opin. Biol. Ther.* **21**, 627–637 (2021).
 24. Dasyam, N., George, P. & Weinkove, R. Chimeric antigen receptor T-cell therapies: Optimising the dose. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **86**, 1678–1689 (2020).
 25. Marika Guercio *et al.* CD28.OX40 co-stimulatory combination is associated with long in vivo persistence and high activity of CAR.CD30 T-cells. *Haematologica* **106**, 987–999 (2020).
 26. Davis, L. *et al.* Monitoring of tisagenlecleucel transgene DNA using a quantitative polymerase chain reaction assay. *Mol. Ther. - Methods Clin. Dev.* **20**, 535–541 (2021).
 27. Grupp, S. A. *et al.* Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1509–1518 (2013).
 28. Maude, S. L. *et al.* Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1507–1517 (2014).
 29. Pasquini, M. C. *et al.* Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* **4**, 5414–5424 (2020).
 30. Dourthe, M.-E. *et al.* Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* (2021) doi:10.1038/s41375-021-01281-7.
 31. Lee, D. W. *et al.* ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **25**, 625–638 (2019).
 32. Pennisi, M. *et al.* Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv.* **4**, 676–686 (2020).
 33. Hirayama, A. V. & Turtle, C. J. Toxicities of CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Am. J. Hematol.* **94**, S42–S49 (2019).
 34. Gofshteyn, J. S. *et al.* Neurotoxicity after CTL019 in a pediatric and young adult cohort: Neurotoxicity after CTL019. *Ann. Neurol.* **84**, 537–546 (2018).
 35. Hay, K. A. *et al.* Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood* **133**, 1652–1663 (2019).
 36. Yakoub-Agha, I. *et al.* Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* **105**, 297–316 (2020).
 37. Marquez, C. P. *et al.* Use of cardiac radiation therapy as bridging therapy to CAR-T for relapsed pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* **68**, (2021).
 38. Perica, K. *et al.* Impact of bridging chemotherapy on clinical outcome of CD19 CAR T therapy in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* (2021) doi:10.1038/s41375-021-01196-3.
 39. Swerdlow, S. H. H. ed. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 592.

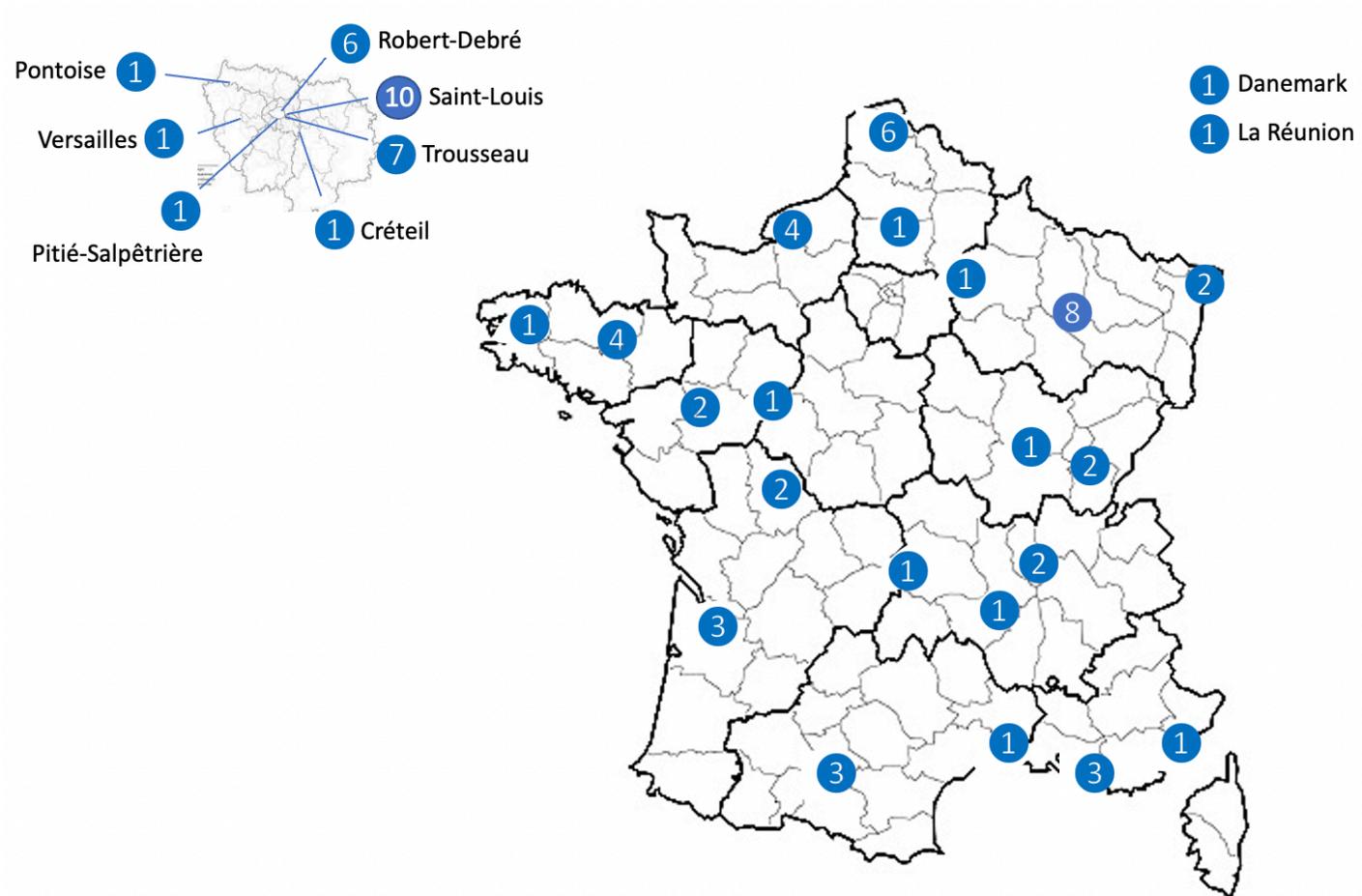
Table des Figures

• Figure 1.....	11
• Figure 2.....	25
• Figure 3.....	29
• Figure 4.....	33
• Figure 5.....	36
• Figure 6.....	38
• Figure 7.....	38
• Figure 8.....	40
• Figure 9.....	40
• Figure 10.....	41

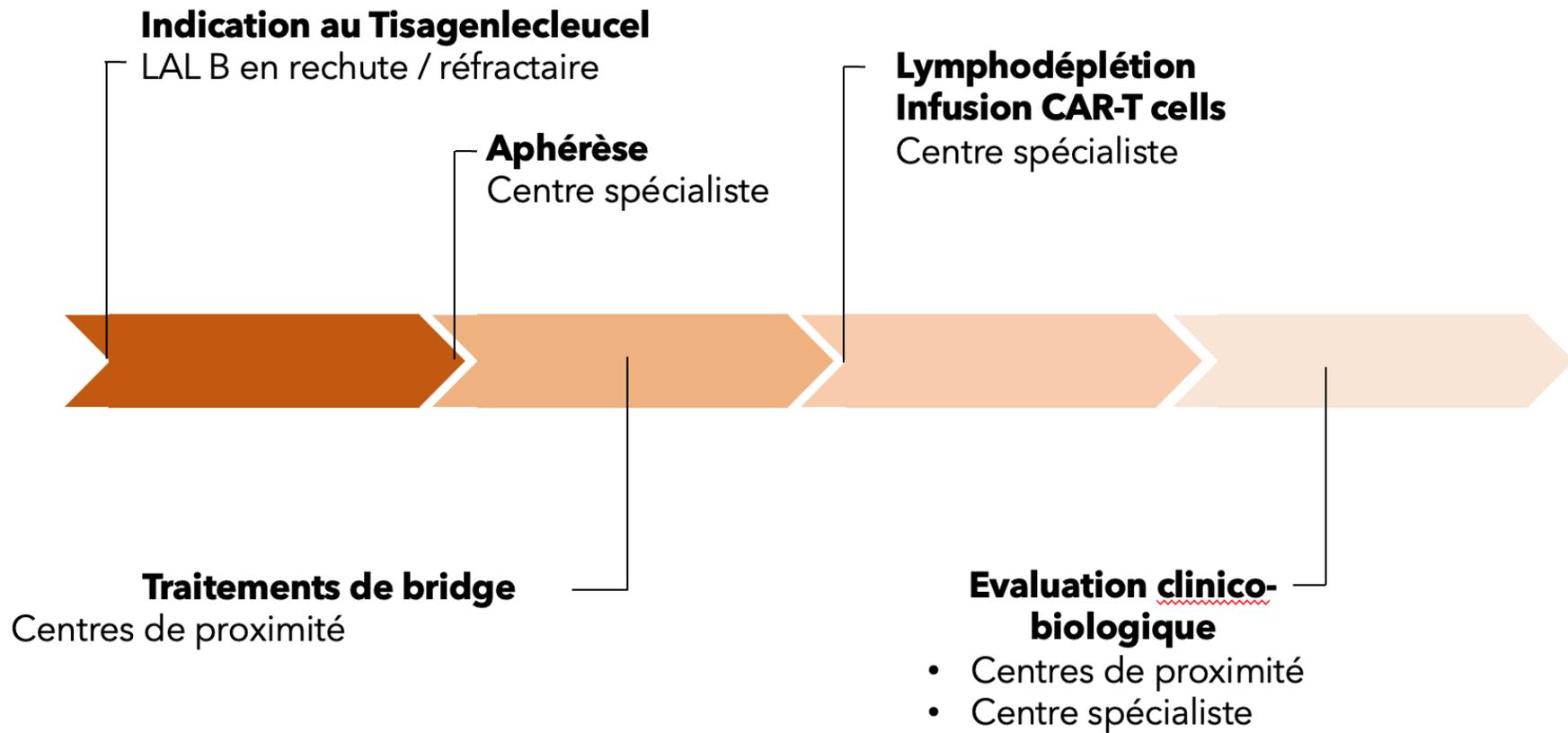
Table des Tableaux

• Tableau 1.....	18
• Tableau 2.....	26
• Tableau 3.....	27
• Tableau 4.....	28
• Tableau 5.....	34
• Tableau 6.....	35
• Tableau 7.....	45
• Tableau 8.....	46
• Tableau 9.....	47
• Tableau 10.....	51
• Tableau 11.....	52
• Tableau 12.....	53

Annexes



Annexes 1. Détails de l'origine initiale des patients inclus dans la cohorte



Annexes 2. Étapes de prise en charge pour l'injection de Tisagenlecleucel

Permis d'imprimer
