



HAL
open science

Valeur pronostique et prédictive de la TEP/TDM au [18F]FDG chez les patients traités par CAR-T cells pour un lymphome B diffus à grandes cellules

Etienne Marchal

► To cite this version:

Etienne Marchal. Valeur pronostique et prédictive de la TEP/TDM au [18F]FDG chez les patients traités par CAR-T cells pour un lymphome B diffus à grandes cellules. Médecine humaine et pathologie. 2022. <dumas-04010063>

HAL Id: dumas-04010063

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04010063v1>

Submitted on 1 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 CC BY 4.0 - Attribution - International License



UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

Année 2022

Thèse n°2022-129

VALEUR PRONOSTIQUE ET PRÉDICTIVE DE LA TEP/TDM
AU [¹⁸F]FDG CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR CAR-T
CELLS POUR UN LYMPHOME B DIFFUS À GRANDES
CELLULES

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : MÉDECINE NUCLÉAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

Etienne Marchal

Le 7 Octobre 2022

Président du jury : Professeur Marc Etienne MEYER

Membres du Jury : Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur Vincent LEBON

Docteur Florent BESSON

Directeur de thèse : Docteur Antoine GIRARD

Au Dr. Isabelle El Esper

*Ce sujet de thèse avait enfin votre bénédiction !
J'aurais tant aimé qu'elle trouve sa place dans votre bibliothèque.*

*À vous qui m'avez fait découvrir cette belle spécialité,
À toutes ces discussions de fin de journée,
Ce travail vous est dédié.
Reposez en paix.*

DÉDICACES

A Monsieur le Professeur Marc-Etienne MEYER, président du jury

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Médecine nucléaire et traitement d'image)
Chef du service de médecine nucléaire et traitement de l'image
Pôle Imagerie*

Cher Professeur, j'ai découvert la médecine nucléaire sur les bancs de la PACES à travers les cours d'Isabelle et les vôtres. Cette idée de spécialité médicale ne m'a finalement jamais quittée et se concrétise entièrement aujourd'hui, à Amiens, où vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Merci pour le soutien que vous m'avez constamment apporté durant ces quatre dernières années. C'est toujours un plaisir d'échanger avec vous, sur des sujets médicaux, ou extra-médicaux. J'espère que vous ne trouverez pas trop de fautes d'orthographe dans cette lecture.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Hématologie, transfusion)
Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire
Chef du Pôle « Oncopôle »*

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.
Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à mon travail et vous prie d'agréer l'expression de ma plus haute considération.

A Monsieur le Professeur Vincent LEBON,

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Biophysique et Médecine nucléaire)
Chef du service de médecine nucléaire SHFJ (Orsay)
Directeur du laboratoire BioMaps (Univ. Paris-Saclay, CEA, CNRS, INSERM)*

Cher Vincent, merci d'avoir accepté de venir juger mon travail.
Je te remercie pour ton éternel accueil bienveillant, de Bicêtre à Orsay, en passant par Saclay ; où ta sympathie fait oublier la hiérarchie.
Ce master 2 et cette année à BioMaps m'ont beaucoup apporté, et tout cela n'aurait jamais débuté sans ta rencontre. C'est une fierté de te compter dans mon jury.

A Monsieur le Docteur Florent BESSON,

*Maître de Conférence Universitaire – Praticien Hospitalier (Biophysique et Médecine nucléaire)
Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay, AP-HP, CHU Bicêtre
Université Paris Saclay/Inserm/CNRS/CEA, Laboratoire BioMAPS, CHU Bicêtre, le Kremlin Bicêtre, France*

Cher Florent, merci de me faire l'honneur de venir juger mon travail (en province !).
Merci pour tes enseignements et ta bienveillance. Merci de m'avoir encadré et parrainé cette année à BioMaps, de m'avoir montré ce que c'était que "travailler". Ton énergie et ta passion sont inspirantes.
Je te souhaite de poursuivre ta réussite universitaire, le succès dans tous ces beaux projets, et le meilleur dans ta vie personnelle.

Et surtout, merci pour tous ces cafés et ces repas gastronomiques du midi, de m'avoir attendu pendant les footings, et de n'être jamais en panne de voiture.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Antoine GIRARD,

Praticien Hospitalier (Médecine nucléaire et traitement d'image)

Pôle Imagerie

Merci Antoine d'avoir concrétisé cette étude d'une main de maître et de m'avoir guidé vers ce jour. Ton aide fut indispensable tout au long de ce projet, que tu as sublimé dès nos premiers échanges.

C'est un réel plaisir de travailler ensemble : j'ai hâte de poursuivre cela dans le service.

**Au service de médecine nucléaire du Centre Eugène Marquis et au service
d'hématologie du CHU de Rennes.**

REMERCIEMENTS

À ma femme, Claire,

Sans ton soutien indéfectible, je ne serai pas arrivé jusqu'ici.

Toi qui t'oublies pour mon succès, de Amiens à Paris ; à toutes ces soirées parisiennes avortées pour la thèse ou le master....

Je viens enfin de décrocher le plus beau de tous les diplômes : notre mariage.

Ton amour est ma plus belle réussite, indéniablement, et à jamais.

À ma famille,

À mes parents, pour avoir enduré mon statut d'étudiant ces 11 dernières années. Vous êtes les fondations de mes succès. Votre regard fier me pousse à me donner encore plus.

À ma maman, pour m'avoir montré que les médicaments périmés fonctionnent toujours (mais pas les médicaments radioactifs !).

À mon papa, pour tous ces encouragements du dimanche soir, au portail de la maison, avant de repartir à Amiens.

À ma sœur, pour tes conseils avisés qui m'ont permis d'écouter mon cœur et de faire les bons choix dans la vie.

À mon frère, la force tranquille. Ces larmes post-ECN dans la salle à manger n'ont pas été vaines, tu le savais !

À Yannis, pour tous tes bons plats qui m'ont permis de réviser le ventre plein (on va enfin pouvoir faire du vélo ensemble !).

À Emilien, mon indispensable youtubeur, pour ton regard extérieur sur mes études qui m'ont permis de relativiser chaque obstacle : tu vas enfin pouvoir m'emmener aux WSOP.

À ma belle famille (depuis le 10/09 j'enlève le tiret). À Hélène, Christine, César, Pierre et Alexandre. Pour vos encouragements constants et votre gaieté qui rechargent mes batteries. En souvenirs de ces parties de Dixit, j'espère que tout le monde comprendra ce que je voulais dire aujourd'hui !

À Mathurin, pour tes conseils avisés et ton exemplarité, mais surtout pour m'avoir sauvé de la potence de l'UPJV. Sans toi, je travaillerais peut-être au macdo.

À Océan, pour m'avoir montré que le travail et la connerie n'avaient pas de limite. En souvenir de cette première année tous les deux.

À mon oncle, Dr. Fumery, pour m'avoir fait découvrir la médecine générale de terrain, il m'arrive souvent de répéter tes conseils aux patients.

À Otilie, pour m'avoir fait découvrir les meilleurs côtés de la médecine : merci de m'avoir mis en PLS à mon WEI de P2.

À tout le reste de ma famille, vous êtes tous dans l'équation, par vos encouragements tout du long de ce parcours : j'ai une chance inouïe de vous avoir.

Dans mes études de médecine, la thèse est une destination, mais les D\$K sont le chemin.

Alors merci les potes, j'espère que vous savez tout l'amour que je vous porte. Accrochez-vous pour 2023 #10ANS.

Allez, je fais l'effort, mais rangé par ordre alphabétique !

À Alban, le footeux qui m'accompagne dans tous ces jeux de mots laids.

À Alexis, mon DJ-\$K, si tu tenais tant à aller voir Montpellier, il suffisait d'aller dans son bureau.

À Anne-Cécile, parce que ce qu'il se passe dans un carrel reste dans un carrel...Et parce que tout est question de point de vue, et ton point de vue, je l'aime infiniment.

À Antoine, mon maître de conf, pour m'avoir intégré en Fort Manoir dès la PACES !

À Arnaud, pour ces 18 dernières années ensemble, et notamment cette coloc rue Ledieu où travailler était le dernier de nos soucis (t'as vu je n'ai pas parlé de Baduel).

À Chatou, 2 les verts prés, hé mercéé et pas mercéé, et mercéé et pas mercééé !

À Chloé, pour toutes ces soirées Paris-Amiens où je devais porter ta valise pour aller jusqu'à la Conf-Hermès. Sache que t'es pas du tout une princesse : tu es MA princesse.

À Émilie, pour cette année à Paris ensemble, je suis pressé de revenir dormir (face au cimetière !).

À Fafou, le maloude, en souvenir de ce fucking deuxième ECN ensemble, la Saintélyon à côté c'est facile.

À Franck, si tu veux revoir la vie en couleur, n'hésite pas à quitter la radiologie pour faire médecine nucléaire.

À Geoffroy, pour m'avoir fait réaliser que ma thèse est de meilleure qualité que les travaux de Didier Raoult. Le RU était un festin, mais la cantine sera royale.

À Julia, pour toutes ces petites attentions, n'oublie pas que tu as nothing Toulouse.

À Léa, mon meilleur public, tu me diras combien je te dois pour avoir rigolé à toutes mes blagues pas drôles.

À Margaux, pour m'avoir partagé ta coloc, ainsi que ta coloc (Claire).

À Maxime, pour ton sourire, qui est le dernier rempart face à la barbarie dans ce monde.

À Morgane, ma belle-cousine, car te rassurer à la BU me rassurait.

À Mylène, pour tes animations organisées qui me font rêver !

À Pauline, pour tous les patients que tu m'as envoyés et qui sont sûrement dans cette thèse.

À Poppy, en souvenir du BIP !

À Renaud, pour avoir poncé la BU d'Amiens ensemble, réserve une place près des chiottes histoire qu'on capte le PokéStop.

À Rim, Adrien, Chloé et Camille, les derniers membres de la famille que j'aime chaque jour plus qu'hier.

À Thibaut, pour m'avoir redonné le sourire après le Sziget.

À Valentin, la côte à 500, le papa des DSK.

À Virginie, la désarmoiseuse de surprise : sache donc qu'à ta thèse tu vas avoir un collier, des boucles d'oreilles et une bombe d'équitation.

À Yohann, AIDROP ! ACHETE ! Le CHUU d'AAAmiens ! Rends les points Sigaps ! T'es un monstre.

À **Trevor**, mon sensei, pour avoir façonné le médecin nucléaire que je suis aujourd'hui.
Je n'oublierai jamais ce premier semestre où tout a commencé. A tous nos centres d'intérêts communs et ces barres de rires exceptionnelles : j'espère que ça ne s'arrêtera jamais.

À la med nuc picarde,

À Romain, l'homme qui me présenta le service pour la première fois. Tu vas nous manquer.

À Julie et Albane, les sirènes de Saint-Quentin.

À Nico, mon fournisseur de Becquerel préféré.

Aux co-internes, Inès, Virgile et Maxence.

À Mathilde, la dose de bonne humeur.

À Pascal, pour ces discussions hautes en couleurs.

À tous les manips du service.

À mes secrétaires préférées.

Mais aussi,

À mes rouenamiénois, Albane, Jeanne, Thomas, et Hugo, merci pour votre fraîche attitude qui me donne de l'air. Je récolte l'île aux fruits de ce travail.

À Florent Hives, pour ces raids pokemons exceptionnels entre deux scintis.

Aux équipes du CHU de Lille, de Huriez et de Salengro, pour ce semestre incroyable.

À toute l'équipe de BioMaps et notamment à Nicolas, Sébastien, Maud, Sarah pour leur accueil.

Aux copains de Saclay, et notamment les lascars Bastien, Pierre, Nils, et Robin.

À Albertine, la meilleure des formatrices ; en souvenir de BlueJeans et du Master IBM.

Au copain de Master 2, Tristan, Raphaël et François, j'espère que c'était mes dernières équations.

Aux branks de TS1, Luc, Willy, et Robert, comme quoi Web Science ça forme !

À Vincent, mon témoin de mariage et ami de toujours.

Aux collègues de radio, et notamment Nicolas, Raphaël et Quentin, vive le baby.

À Adam, mon frère d'arme, à ces dimanches en salle de staff de gastro et ces soirées en salle A2.

À Java, wouaf.

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS.....	10
I. INTRODUCTION.....	11
A. Le lymphome B diffus à grandes cellules	11
1. Définition	11
2. Pronostic	13
3. Prise en charge	14
B. Les CAR-T cells.....	15
1. Principe.....	15
2. Historique	16
3. Efficacité	18
4. Procédure d'administration.....	19
5. Toxicité	20
C. La TEP au [¹⁸ F]FDG	23
1. Principe.....	23
2. Fluorodésoxyglucose.....	24
3. Paramètres	25
D. Etude CARTEP	28
1. Rationnel.....	28
2. Objectifs.....	29
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES	30
A. Design de l'étude.....	30
B. Population	30
C. Imagerie.....	30
D. Évaluation de la réponse.....	31
E. Évaluation des effets secondaires.....	31
F. Mesures et analyses des images	31
G. Facteurs cliniques et biologiques	34
H. Critères de jugements	35
I. Analyse statistique	35
III. RÉSULTATS.....	36
A. Caractéristiques de l'échantillon	36

B.	Facteurs pronostiques	38
1.	Survie globale	38
2.	Survie sans progression.....	38
3.	Progression précoce	39
4.	Réponse objective	39
C.	Prédiction des effets indésirables	41
1.	CRS	41
2.	ICANS.....	42
IV.	DISCUSSION	43
V.	CONCLUSION	48
RÉFÉRENCES.....		49
ANNEXES		54

ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché
ASTCT : American Society for Transplantation and Cellular Therapy
CAR : Chimeric Antigen Receptor
CAR-T : Cellules T à récepteur antigénique chimérique
CD19 : Cluster de différenciation 19
CRS : Syndrome de relargage cytokinique
EANM : European Association of Nuclear Medicine
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EI : Effet indésirable
EP : Early progression
HR : Hazard Ratio
IC : Intervalle de confiance
ICANS : Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
IPI : International Index Pronostic
LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules
LDH : Lactate déshydrogénase
LF : Lymphome folliculaire
LNH : Lymphome non-hodgkinien
MBq : Mégabecquerel
MIP : Maximum Intensity Projection
MTV : Metabolic Tumor Volume
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds-Ratio
OS : Overall survival
PFS : Progression-free survival
ROC : Receiver operating characteristic
ROI : Region of interest
sDmax : Dmax normalisé par la surface corporelle
SUV : Standardized Uptake Value
SUVmax : Standardized Uptake Value maximal
SUVmean : Standardized Uptake Value moyen
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par émission de positons
TEP-TD : TEP Time of Decision
TEP-TT : TEP Time of Transfusion
TLG : Total Lesion Glycolysis
TMTV : Total Metabolic Tumor Volume
VOI : Volume of interest

I. INTRODUCTION

A. Le lymphome B diffus à grandes cellules

1. Définition

Le lymphome est un cancer du système lymphatique (Figure 1) qui se développe aux dépens des lymphocytes. Le terme lymphome représente un groupe de maladies hétérogènes avec plus de 80 sous-types recensés par l'OMS et divisés en deux catégories principales : les lymphomes hodgkiniens et les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) [1].

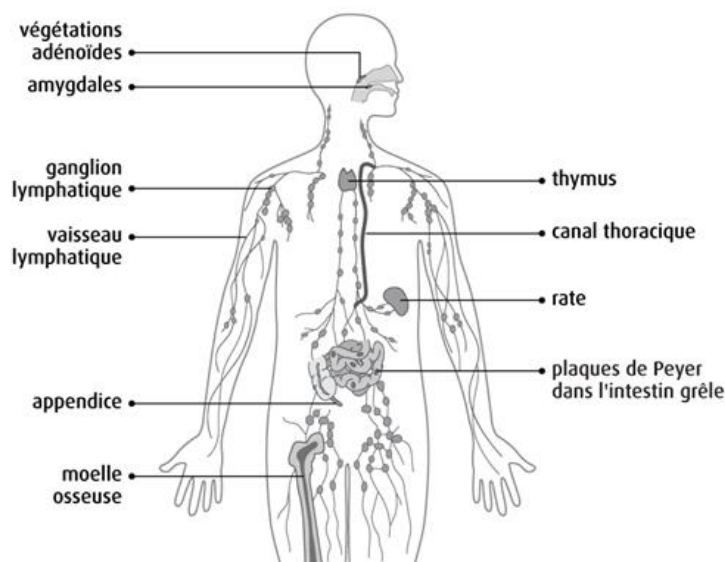


Figure 1 - Le système lymphatique du corps humain

Les lymphomes hodgkiniens surviennent majoritairement chez les sujets jeunes et représentent moins de 20% des lymphomes. Ils se différencient des LNH par leur pronostic bon avec un taux de guérison de 80 à 90% [2].

Les LNH sont majoritaires et représentent jusqu'à 80% des lymphomes diagnostiqués : avec 11 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, ils sont le 6^{ème} cancer en terme de fréquence en France chez l'adulte [3]. Afin de poser le diagnostic précis du sous-type de LNH, l'exérèse d'un lymphonoeud malade est nécessaire. L'analyse histologique (aspect tumoral), immunologique (phénotype du lymphocyte malade) ou génétique (altérations chromosomiques) permet la classification précise du type de lymphome (B, T ou NK principalement) et l'appréciation de son niveau d'agressivité.

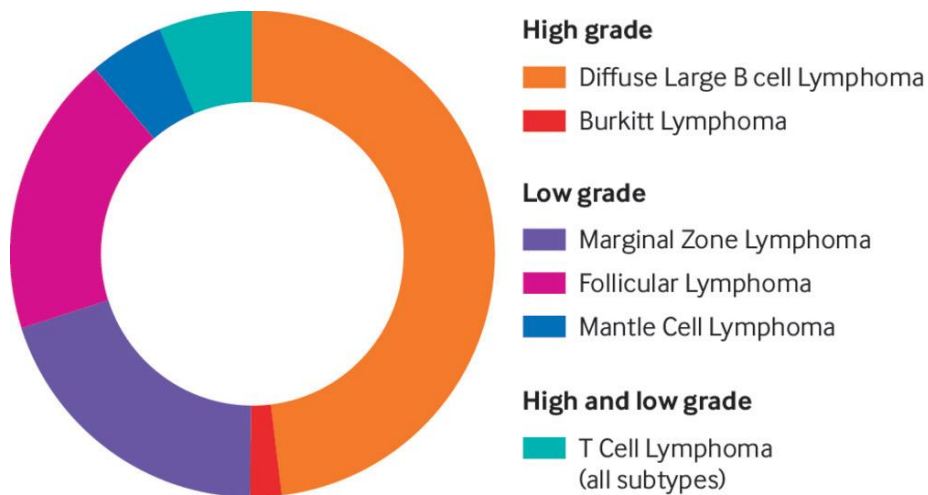


Figure 2 - Distribution des principaux types de lymphomes non-hodgkiniens (adapté de [4] et [5])

Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est le plus fréquent des lymphomes non-hodgkiniens (Figure 2), faisant partie des lymphomes agressifs et comptant pour 40% des LNH nouvellement diagnostiqués, avec 5000 nouveaux cas en France en 2018 [6].

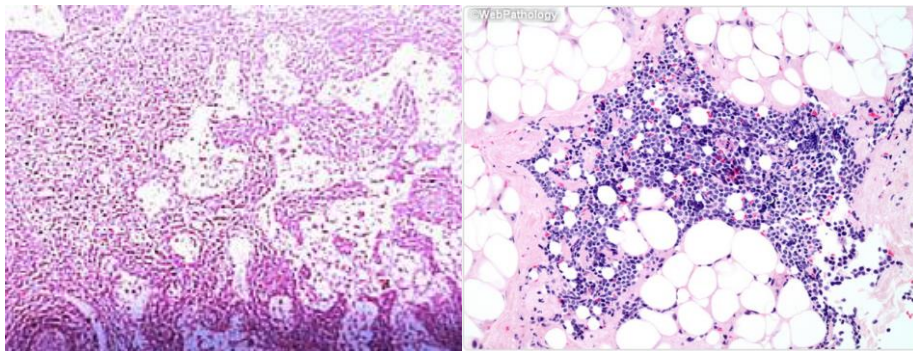


Figure 3 - Coupes histologiques d'un ganglion sain (à gauche) et d'un ganglion atteint de lymphome B diffus à grandes cellules (à droite) (source : www.webpathology.com).

Il s'oppose au lymphome folliculaire (LF), le plus fréquent des lymphomes non-hodgkiniens indolents. Les lymphomes indolents sont des lymphomes à progression lente, amenant parfois le médecin à ne pas mettre en place de traitement. Toutefois, ils peuvent se transformer en LBDGC, imposant alors une prise en charge rapide. On estime à 2-3% par an le risque d'une transformation d'un LF en lymphome agressif [7].

2. Pronostic

Le pronostic du LBDGC est classiquement basé sur l'International Prognostic Index (IPI) révisé ou R-IPI [8]. Ce score permet de catégoriser le patient atteint de LBDGC selon 3 groupes pronostiques à partir de la présence ou non de 5 facteurs de risque (Figure 4).

Facteur de risque	0 point	1 point
Âge	≤60 ans	>60 ans
Stade Ann-Arbor	I ou II	III ou IV
Taux de LDH	normal	supérieur à la normale
Stade ECOG	0 ou 1	>1
Nombre de site extra-nodal	0 ou 1	>1
Score	Pronostic	OS à 4 ans
0	Très bon	94%
1-2	Bon	79%
3-5	Mauvais	55%

Figure 4 - Score IPI révisé

La classification d'Ann Arbor est nécessaire pour déterminer le stade du lymphome, allant de I (atteinte isolée d'un seul côté du diaphragme) à IV (atteinte métastatique extra-ganglionnaire) (Figure 5) [9].

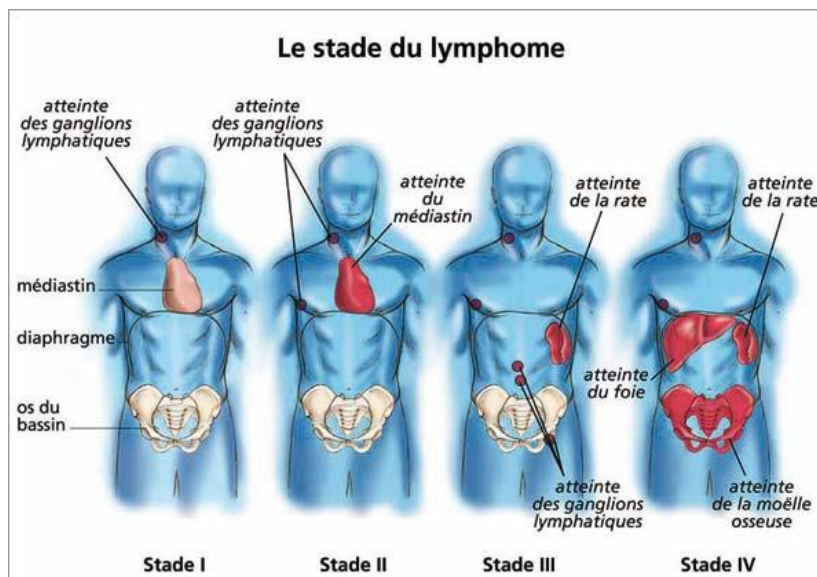


Figure 5 - Stade du lymphome : classification de Ann-Arbor

Aujourd'hui, le LBDGC reste une pathologie de mauvais pronostic avec une survie nette à 5 ans de 61% pour les patients diagnostiqués sur la période 2010-2015 [10]. L'arrivée du Rituximab en 1997, premier anticorps monoclonal à obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM) et à intégrer la liste des médicaments essentiels de l'OMS [11], a révolutionné le pronostic des lymphomes B (Figure 6).

3. Prise en charge

Classiquement, le traitement du LBDGC est composé d'une poly-chimiothérapie et immunothérapie. Le protocole R-CHOP combinant le rituximab (R) au CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine (antérieurement appelée hydroxydaunorubicine), vincristine (ONCOVIN) et prednisone) est le traitement de 1ère ligne, efficace chez 60% à 70% des patients [12]. En cas de lymphome réfractaire au traitement ou en rechute, d'autres combinaisons de chimiothérapies, une greffe de cellules souches ou un traitement par radiothérapie externe, sont classiquement proposés.

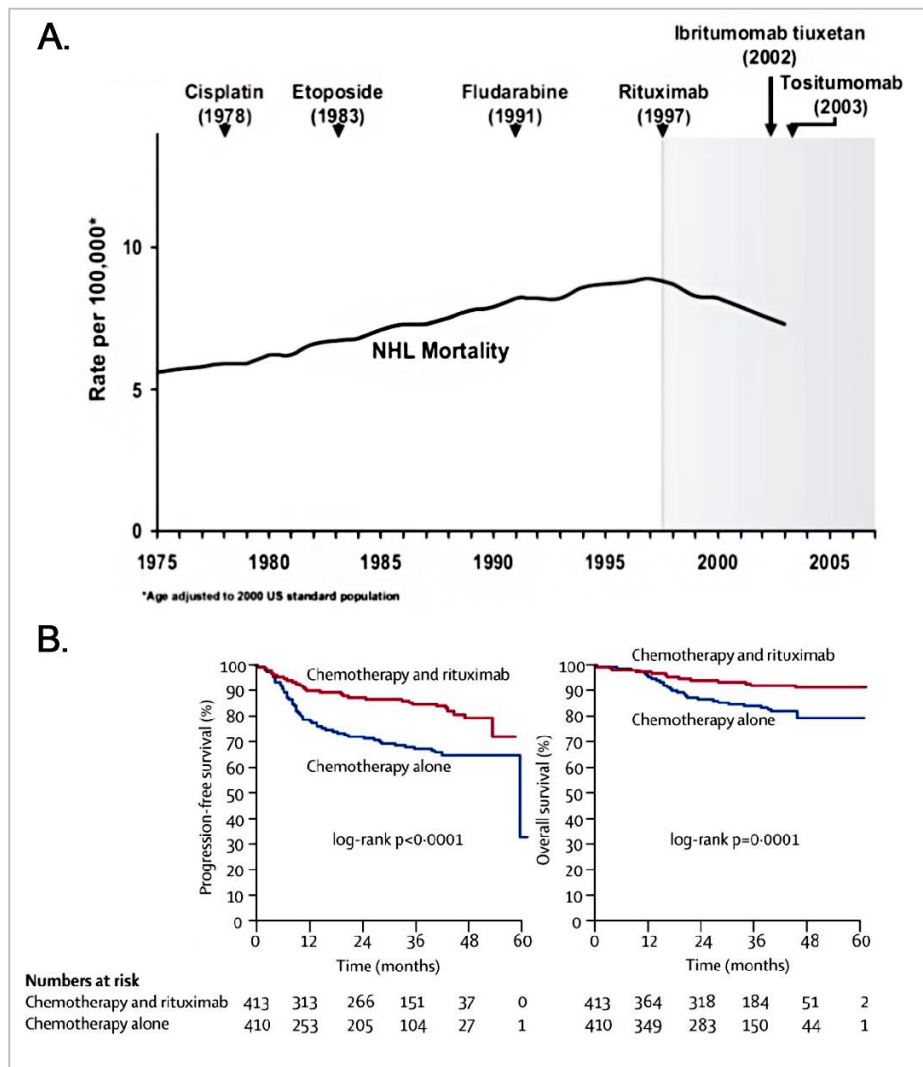


Figure 6 - L'utilisation du Rituximab (anticorps anti-CD20) a fortement diminué le taux de mortalité du LNH (A : évolution de la mortalité par LNH aux USA de 1975 à 2003 ; B : résultat de l'essai international sur l'efficacité du rituximab [13])

B. Les CAR-T cells

1. Principe

Les cellules T à récepteur antigénique chimérique, communément appelées cellules CAR-T (ou *CAR-T cells* en anglais), représentent une immunothérapie et thérapie génique utilisée dans le traitement du LBDGC.

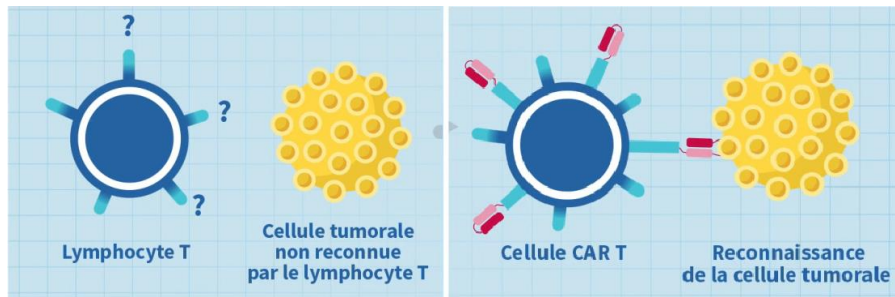


Figure 7 - La cellule CAR-T a la capacité de reconnaître la cellule tumorale (source : LymphoSite)

Les lymphocytes T sont les leucocytes en charge de détruire les cellules ou corps étrangers de l'organisme, telles que les bactéries ou virus. L'obtention de CAR-T cells nécessite le prélèvement de lymphocytes T du patient et leur envoi dans un laboratoire spécialisé pour bénéficier d'une modification génétique leur permettant d'exprimer un nouveau récepteur d'antigène, chimérique (créé artificiellement), à leur surface. Ce récepteur antigénique chimérique (CAR) permet aux CAR-T cells de reconnaître les cellules tumorales (Figure 7) pour ensuite exercer leur action cytotoxique sur celles-ci et induire leur apoptose.

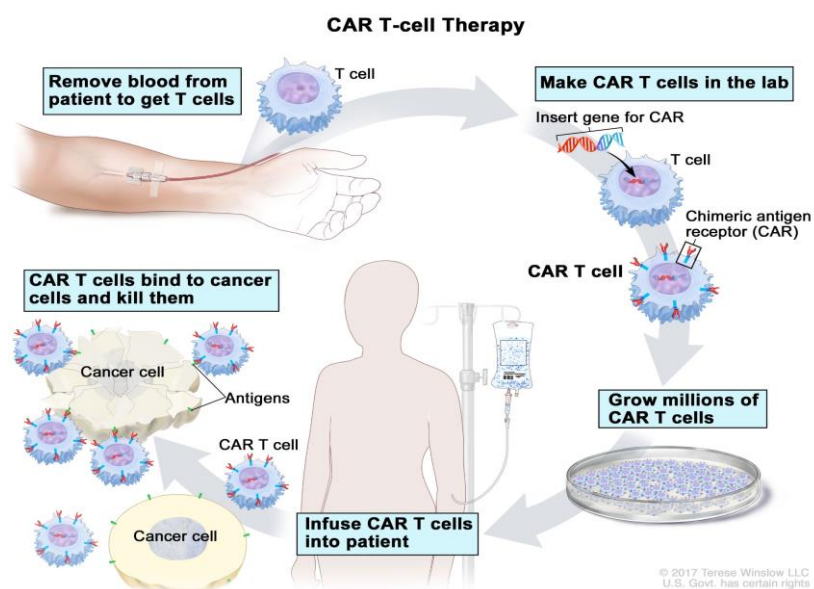


Figure 8 - Représentation schématique de la préparation et action d'un traitement par cellules CAR-T.

Afin de traiter les lymphomes B, le cluster de différenciation 19 (CD19) situé à la surface des lymphocytes est reconnu. Une fois perfusées, les CAR-T cells étant autologues, il n'y a pas de phénomène de rejet.

2. Historique

Le concept des CAR-T cells a vu le jour en 1989 et a été développé grâce aux travaux de l'équipe de Zelig Eshhar [14]. Le potentiel important des CAR-T cells a énormément stimulé la communauté scientifique avec un premier essai de phase I en 2010 chez des patients atteints de lymphome B [15]. L'évolution des récepteurs antigéniques chimériques (CAR) a permis une amélioration constante de l'activité antitumorale des CAR-T cells (Figure 9).

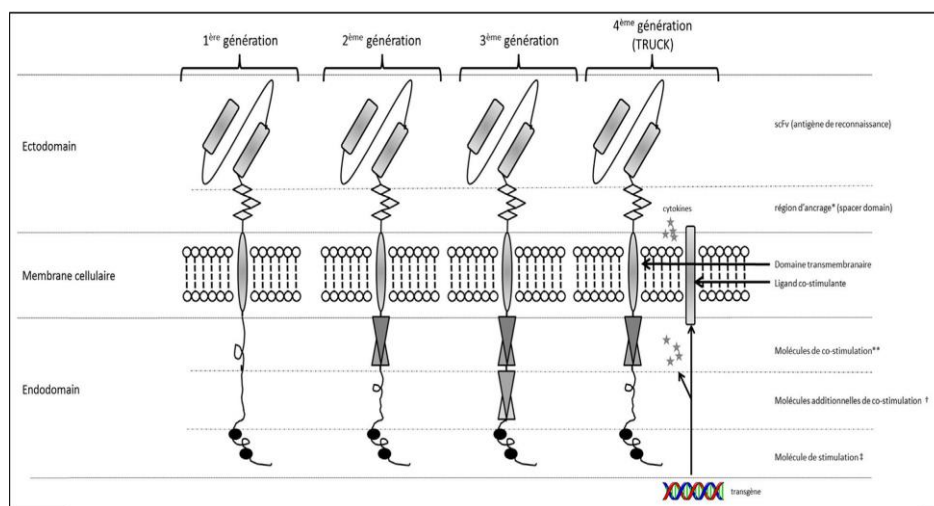


Figure 9 - Représentation des 4 générations successives des CAR, composés d'une partie extracellulaire dérivée d'un anticorps, et de modules de signalisation intracellulaire [16,17]

En 2017, aux Etats-Unis, la première thérapie CAR-T cells obtient son AMM grâce au résultat de l'essai clinique ZUMA-1 réalisé chez des patients traités pour un LBDGC [18].

Aujourd'hui, en France, 2 types de CAR-T cells sont régulièrement prescrits dans le traitement du LBDGC dans le cadre de leur AMM délivré par la HAS en 2018 : l'acicabtagène ciloleucel (Yescarta®, laboratoire Gilead) et le tisagenlecleucel (Kymriah®, laboratoire Novartis) (Figure 10).

Récemment, le 5 avril 2022, un troisième CAR-T anti-CD19, le lisocabtagène maraleucel (Breyanzi®) a été approuvé par la Commission Européenne dans le traitement du lymphome et notamment le LBDGC [19].



Figure 10 - Poche de perfusion de tisagenlecleucel (Kymriah™)

Le LBDGC est l'une des premières maladies à être traitée en routine par CAR-T cells, mais l'indication des CAR-T cells est élargie à d'autres pathologies hématologiques telles que le lymphome médiastinal B, le lymphome folliculaire, la leucémie aiguë lymphoblastique de type B et le myélome multiple.

Aujourd'hui, la recherche médicale sur les CAR-T cells est très active avec un nombre important d'essais cliniques sur le sujet à travers le monde, principalement en Chine et aux Etats-Unis (Figure 11).

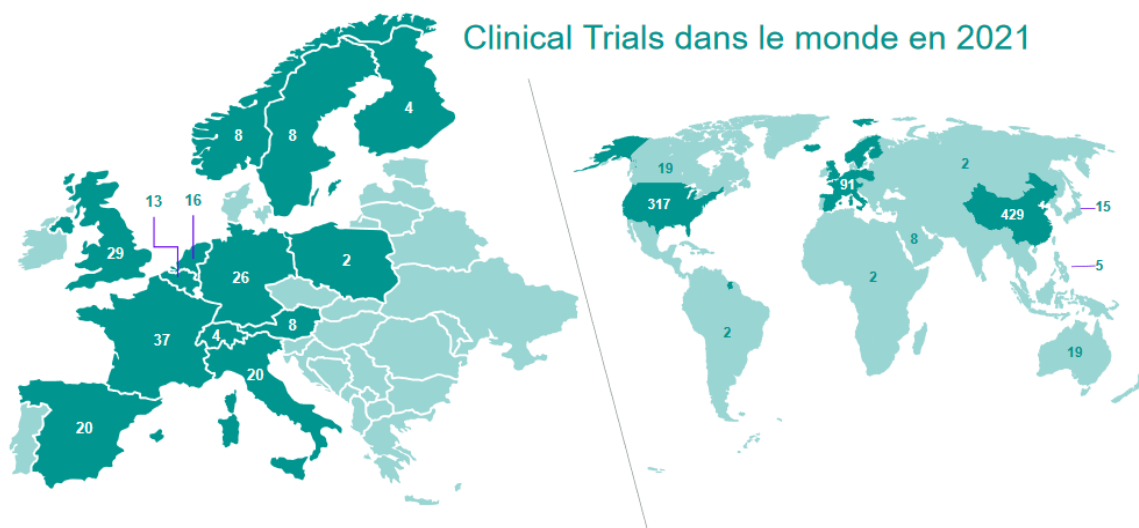


Figure 11 - Répartition par pays du nombre d'essais cliniques en cours sur les CAR-T cells [20].

3. Efficacité

L'efficacité des CAR-T cells rapportée par les premiers essais cliniques de grande ampleur bouleverse la prise en charge du lymphome agressif.

Le taux de réponse aux CAR-T cells atteint 46% à 83% dont 28% à 65% de réponse complète, parmi les quatre premiers essais cliniques ZUMA-1, JULIET, ZUMA-7 et BELINDA, réalisés chez des patients présentant un lymphome en rechute ou réfractaire à au moins une ligne de traitement.

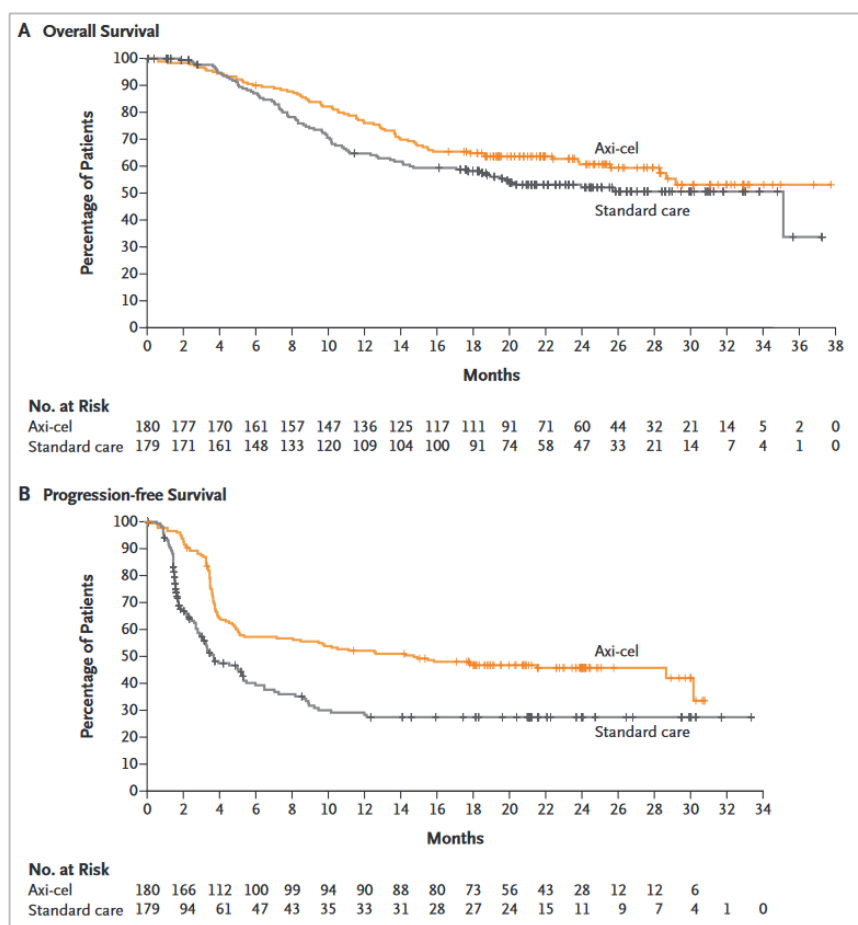


Figure 12 - Résultats de l'essai ZUMA-7 publié en 2022 [21]

Ces essais ont contribué aux autorisations de mise sur le marché des différentes formulations des CAR-T cells dans le lymphome. Après deux ans de suivi, la survie sans progression s'étend de 35% à 46% et la survie globale de 45% à 61% (Figure 13).

Essai clinique	ZUMA-1	JULIET	ZUMA-7	BELINDA
CAR-T cells (type)	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel
Nbr de patients réinjectés	101	111	170	155
% de réponse	82	52	83	46
% de réponse complète	54	40	65	28
% PFS à 2 ans	40	35	46	NR
% PFS à 2 ans parmi les patients en RC	72	80	NR	NR
% de survie globale à 2 ans	51	45	61	NR

Figure 13 - Tableau comparatif des taux de réponses et des taux de survie rapportés par les quatre premiers essais de grande ampleur sur les CAR-T cells dans le lymphome agressif [22].

4. Procédure d'administration

Le traitement par CAR-T cells est un traitement hospitalier coûteux, de préparation longue et nécessitant un plateau technique important pour son administration et son suivi. De fait, sa réalisation est régie par des étapes précises, et nécessite une sélection rigoureuse des patients.

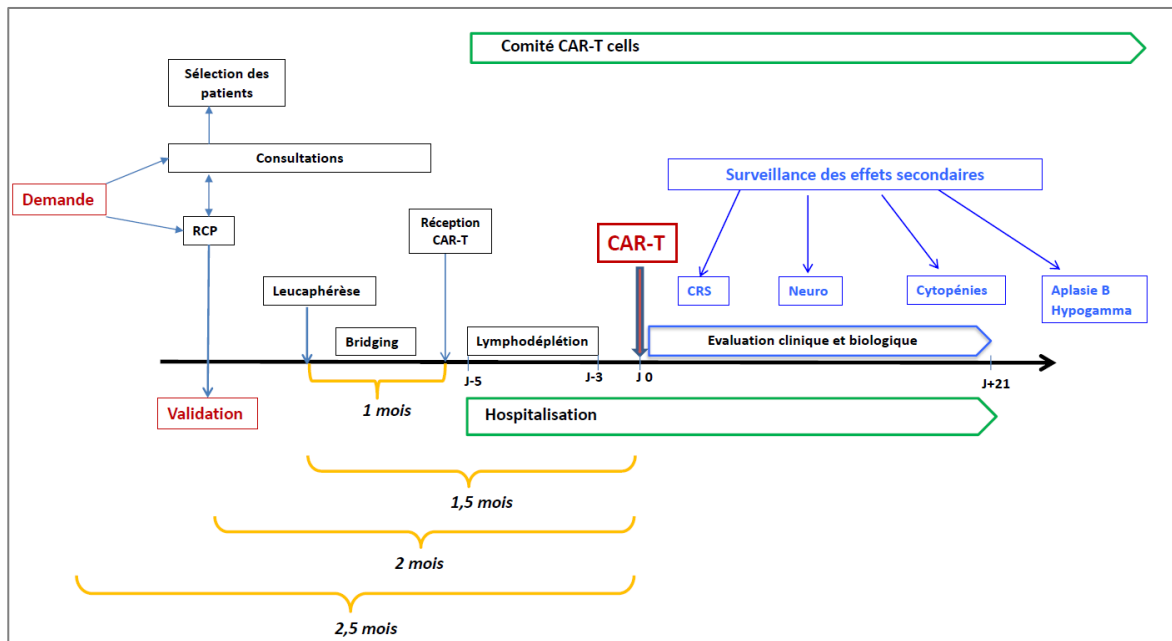


Figure 14 - Schéma des étapes successives entourant l'administration des CAR-T cells [23].

La leucaphérèse correspond au recueil des cellules T du patients, afin d'être transférées, modifiées et multipliées dans un laboratoire qualifié.

Après cette première étape, une chimiothérapie dite de "bridge" est fréquemment réalisée. Son objectif est de contrôler la maladie durant la période de temps nécessaire à la préparation des CAR-T cells, celle-ci pouvant durer jusqu'à six semaines. Ce bridge n'est pas

obligatoire lors d'une maladie stable ou progressant lentement, mais il permet souvent de limiter la charge tumorale, favorisant l'efficacité du traitement et limitant la sévérité des effets secondaires suite à la réinjection.

La lymphodéplétion est une chimiothérapie réalisée dès réception des CAR-T cells, classiquement composée de fludarabine et de cyclophosphamide. Elle dure 2 à 3 jours et permet de créer un environnement favorable au développement et à la prolifération des CAR-T cells en éliminant des lymphocytes T natifs et en augmentant le niveau des interleukines et cytokines du patient [24].

La posologie des CAR-T dans le LBDGC est classiquement de 0,6 à 6 x10⁸ lymphocytes CAR-T présents dans la poche de perfusion et réinjectés, indépendamment du poids du patient.

La réinjection est classiquement réalisée dans une unité de soins intensifs, permettant une observation d'au moins 10 jours, afin de prendre en charge les éventuelles toxicités du traitement.

5. Toxicité

• Contexte

Les effets indésirables (EI) sont fréquents après l'administration des CAR-T cells et l'ensemble des patients des deux premiers essais ZUMA-1 (n=101) et JULIET (n=111) ont présenté des EI. Contrastant avec leur efficacité, les EI des CAR-T cells peuvent être graves voire mortels. Respectivement, 95% et 90% des patients de ZUMA-1 et JULIET, ont présenté au moins un EI de grade 3 ou 4 [18,25].

Comprendre ces effets délétères afin d'anticiper leur survenue et limiter leur gravité est nécessaire pour la généralisation de l'utilisation des CAR-T cells. Ces effets secondaires sont représentés par deux syndromes principaux, le syndrome de relargage cytokinique (CRS; Cytokine Release Syndrome), et le syndrome neurotoxique associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS; Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome).

• CRS

Le CRS est un syndrome clinique résultant d'une activation de cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes T) qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF principalement) auto-entretenant le phénomène. Le CRS est défini par l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) comme la "réponse supraphysiologique suivant une immunothérapie qui entraîne l'activation ou l'engagement des

cellules T endogènes ou perfusées" [26,27]. Il n'est pas spécifique à l'utilisation des cellules CAR-T, et a été initialement rapporté en 1989 à la suite de l'administration d'un traitement immunosuppresseur après transplantation rénale (muromonab) [28].

Le symptôme principal du CRS est la fièvre. Les symptômes du CRS peuvent être variés (Figure 15) mais l'apparition d'une hyperthermie dans les suites d'une administration d'un immunomodulateur est nécessaire au diagnostic de CRS.

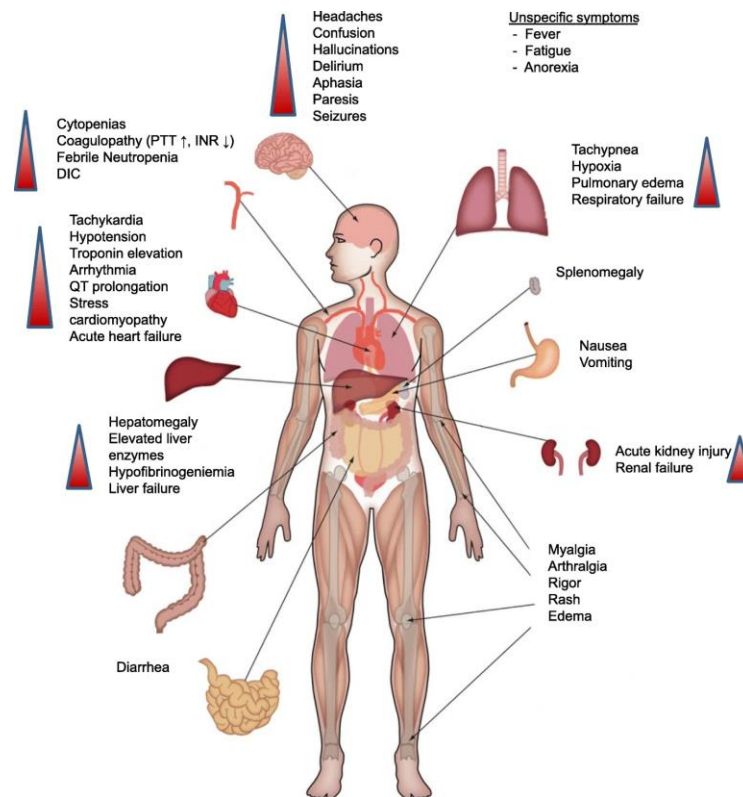


Figure 15 - Représentation schématique de la variabilité des symptômes cliniques potentiels du CRS.

La gravité du CRS est déterminée par l'apparition d'une hypotension et/ou d'une hypoxie [29]. Pour grader celles-ci, de multiples scores ont émergé : CTCAE 5.0, critères CARTOX, MSKCC, critères de Penn, etc. Depuis 2019, le score de l'ASTCT, établi à partir des classifications pré-existantes, fait consensus (Figure 16) [27].

Le CRS survient généralement dans les 1 à 14 jours suivant la perfusion de cellules CAR-T et peut durer 2 à 3 semaines, bien qu'il disparaisse souvent plus tôt avec une prise en charge optimale. Il justifie néanmoins de surveiller étroitement les patients plusieurs semaines après la perfusion de CAR-T cells [30].

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

Figure 16 - Score de gravité du CRS établie par l'ASTCT.

La prise en charge du CRS grave est réalisée en unité de soins intensifs, nécessitant un remplissage vasculaire, l'administration de drogues vasopressives voire une ventilation mécanique. Le tocilizumab, anticorps monoclonal anti-IL6, est administré comme traitement du CRS de grade 2 ou supérieur, et une corticothérapie est prescrite à partir du grade 3 [24].

• ICANS

Les atteintes liées à la neurotoxicité, regroupées sous le terme d'ICANS, sont les seconds effets indésirables les plus fréquents lors du traitement par CAR-T cells. La symptomatologie est variée, pouvant s'exprimer par des céphalées, une aphasie, des troubles de la conscience, des troubles cognitifs, des parésies, de l'épilepsie ou encore un œdème cérébral. L'ICANS présente différents grades de sévérité allant de 1 à 4 selon le score établi par l'ASTCT (Figure 17). Un ICANS de grade 3 ou 4 a été retrouvé chez 12% à 23% des patients lors des essais ZUMA-1, BELINDA et JULIET [25,31,32].

Neurotoxicity Domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE score*	7-9	3-6	0-2	0 (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness[†]	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse. Stupor or coma
Seizure	N/A	N/A	Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (>5 min); or Repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings[‡]	N/A	N/A	N/A	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Elevated ICP/ cerebral edema	N/A	N/A	Focal/local edema on neuroimaging [§]	Diffuse cerebral edema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing; or cranial nerve VI palsy; or papilledema; or Cushing's triad

Figure 17 - Score de gravité de l'ICANS par ASTCT (score ICE présent en Annexe I)

L'ICANS nécessite la réalisation d'examen paracliniques pour son diagnostic positif (EEG) et afin d'éliminer les diagnostics différentiels (IRM, PL) tels que l'AVC ou l'infection méningée. Selon la sévérité, son traitement s'appuie, de façon similaire au CRS, sur le tocilizumab et la corticothérapie [24].

C. La TEP au [¹⁸F]FDG

1. Principe

Dès 1950, les premières gamma-caméras développées par Hal Anger permettent d'étudier la biodistribution d'un produit radiopharmaceutique administré chez le patient : c'est la scintigraphie [33,34]. Suite aux travaux de Frédéric Joliot et Irène Curie sur la radioactivité artificielle (prix Nobel de chimie en 1935) et la mise en place des premiers cyclotrons médicaux (hôpital d'Orsay, 1976), une nouvelle technique d'imagerie nucléaire se met en place : l'imagerie par émission de positons. Cette nouvelle méthode d'imagerie s'appuie sur l'utilisation de radioisotopes artificiels se désintégrant selon une désintégration β^+ qui correspond à l'émission d'un positon. Après avoir perdu son énergie cinétique dans le milieu, cette antiparticule est annihilée en rencontrant un électron. De cette réaction résulte l'émission de deux photons gammas émis à environ 180° l'un de l'autre. La détection en coïncidence de ces photons gammas constitue la pierre angulaire du tomographe par émission de positons, créé en 1975 par Ter-Pogossian et al [35]. Depuis les années 2000, il est systématiquement couplé à un tomodensitomètre (TDM) dans son utilisation en routine clinique en France.

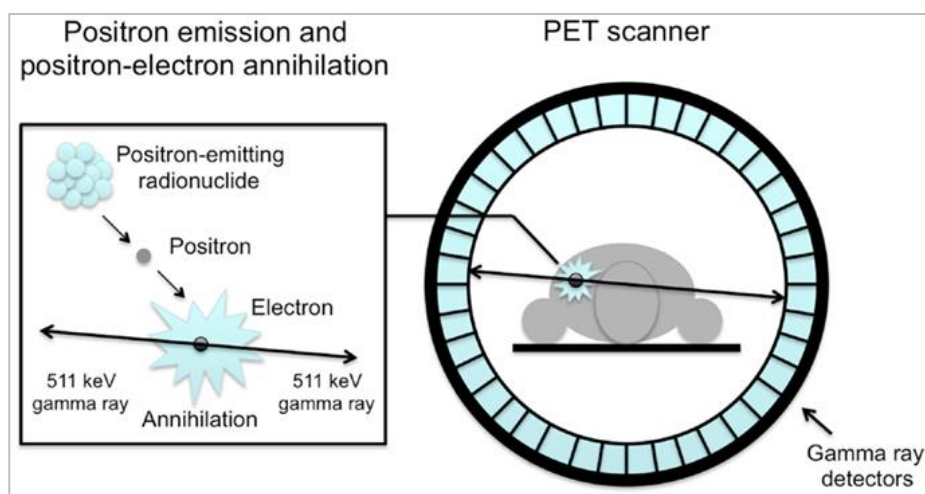


Figure 18 - Détection en coïncidence des photons gammas en tomographie par émission de positons

Ainsi, l'utilisation d'une couronne de détecteurs autour d'un patient ayant bénéficié de l'administration d'un radiopharmaceutique émetteur β^+ permet la formation d'une image (Figure 18) d'une qualité fréquemment supérieure à celle de la scintigraphie conventionnelle. Le tomodensitomètre couplé à la caméra TEP forme le TEP-TDM et permet la correction de l'atténuation physique des photons gamma par le corps humain. Par sa superposition aux

images TEP, il permet également un repérage anatomique et une analyse sémiologique des lésions.

2. Fluorodésoxyglucose

Le [^{18}F]FDG est aujourd'hui l'un des radiopharmaceutiques le plus utilisé en médecine nucléaire. Synthétisé pour la première fois dans les années 1970 par les équipes de Ido et al. [36,37] et Gallagher et al. [38], le 2-désoxy-2-(^{18}F)fluoro-D-glucose ou [^{18}F]FDG correspond à une molécule de glucose dont le groupe OH situé en deuxième position a été substitué par un atome de fluor 18. Le fluor 18 est un isotope instable du fluor, émetteur β^+ , dont la période radioactive est de 109,8 min.

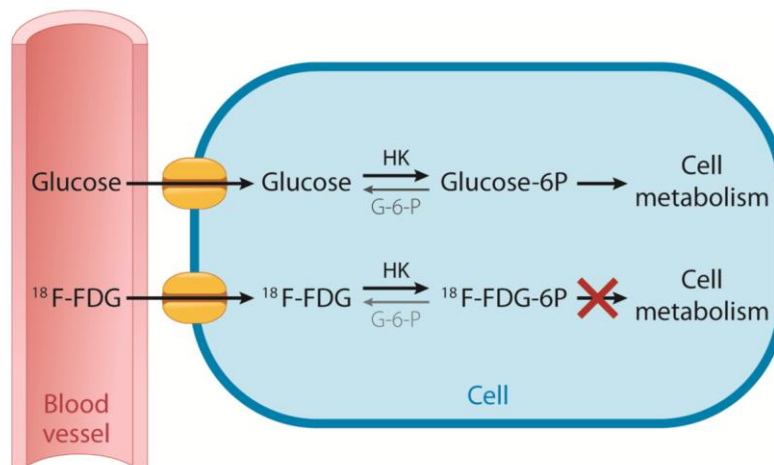


Figure 19 - Schéma de la glycolyse incomplète du [^{18}F]FDG provoquant son accumulation intra-cellulaire (extrait de Rahman et al. [39])

Les cellules cancéreuses puisent principalement leur énergie dans la glycolyse afin de maintenir leur niveau de développement cellulaire pathologique : c'est l'effet Warburg [40]. Le FDG étant analogue du glucose, il entre dans les cellules par les transporteurs membranaires au glucose (GLUT), en particulier GLUT-1 surexprimé dans les tissus tumoraux [41]. En intracellulaire le FDG est phosphorylé par une hexokinase, mais contrairement au glucose il reste bloqué dans la cellule, sous forme de FDG-6-phosphate [42] et ne peut être métabolisé. Le déficit en glucose-6-phosphatase dans les tissus néoplasiques limite le retour vers la forme de FDG et la sortie de la cellule. Le FDG-6-phosphate hydrophile s'accumule alors dans le secteur intracellulaire des tissus néoplasiques. Sa forme radiomarquée par le fluor 18, le [^{18}F]FDG-6-phosphate peut alors être détectée. La TEP au [^{18}F]FDG est aujourd'hui recommandé dans la prise en charge du lymphome compte tenu de

son excellente détection de la maladie permettant d'évaluer l'extension de la maladie et l'évaluation de la réponse au traitement [43].

Histologie	Taux d'avidité (%)
Lymphomes agressifs	
B Diffus à grandes cellules	97-100
Burkitt	100
Anaplasique à grandes cellules	94-100
Cellules du manteau	100
T/NK*	83-100
T périphérique	86-98
Lymphomes indolents	
Folliculaire	91-100
Zone marginale (nodal)	100
Zone marginale (extra-nodal)	53-67
MALT**	54-81
Lymphocytaire	47-83
Lymphome de Hodgkin	97-100

Figure 20 - Avidité glucidique des différents types histologiques de lymphome (adapté de Barrington et al. [44])

La TEP est un examen multiparamétrique qui propose une lecture qualitative et quantitative.

3. Paramètres

- SUV

L'examen TEP au [¹⁸F]FDG permet d'étudier le métabolisme glucidique en mesurant la concentration du radiopharmaceutique dans chaque point de l'image, généralement exprimé en Bq/mL. La SUV (Standardized Uptake Value) correspond à la normalisation de cette valeur selon la formule :

$$SUV = \frac{\text{concentration ROI (kBq/ml)}}{\text{Activité injecté (kBq)/poids (g)}}$$

La SUV peut être exprimée en mL/g, ou plus généralement sans unité en considérant qu'un millilitre de tissus correspond à une masse d'un gramme. En prenant en compte la dose injectée et le poids du patient, la SUV permet une meilleure comparabilité des mesures entre les différents examens d'un même patient. La SUVmax correspond à la SUV du voxel avec la plus grande concentration de traceur dans la région d'intérêt. Ce paramètre est le plus utilisé pour la caractérisation tumorale notamment du fait de sa simplicité et sa reproductibilité.

Dans l'évaluation du lymphome, le suivi du métabolisme lésionnel est indispensable pour attester de la réponse thérapeutique. La classification de Lugano et l'échelle de Deauville sont recommandées pour attester de la réponse thérapeutique [44]. Établie en 2009 [45], l'échelle en 5 points de Deauville compare l'intensité d'un foyer métabolique à celle du parenchyme de foie et du sang pour déterminer son caractère pathologique (Annexe II).

- **Volume métabolique tumoral**

Le volume métabolique tumoral (MTV) est aujourd'hui de plus en plus utilisé grâce à l'amélioration des logiciels d'interprétation augmentant l'accessibilité à ce paramètre. Le MTV correspond ainsi au volume lésionnel métaboliquement actif dans une région d'intérêt, exprimé en cm^3 ou mL. Dans son application en hématologie, le MTV apparaît comme un facteur pronostique significatif du LBDGC [46–50]. Toutefois, la multitude de méthodes de sa mesure associée à un manque de consensus et de résultats, n'a pas permis à ce jour une traduction majeure en routine clinique. En effet, il existe différentes méthodes, ou seuils de positivité, permettant de segmenter métaboliquement la lésion. Les différentes méthodologies proposent un seuil absolu (exemple : supérieur à un SUVmax à 2,5), relatif (exemple : supérieur à 41% du SUVmax), adaptatif (exemple : supérieur au bruit de fond environnant) ou encore algorithmique (exemple : méthode des gradients) (Figure 21) [51]. En 2015, l'EANM a recommandé l'utilisation d'un seuil relatif de 41% du SUVmax [52]. Le TLG (Total Lesion Glycolysis) est un paramètre combinant MTV et SUV tel que $\text{TLG}_{\text{lésion}} = \text{SUV}_{\text{mean}_{\text{lésion}}} * \text{MTV}_{\text{lésion}}$.

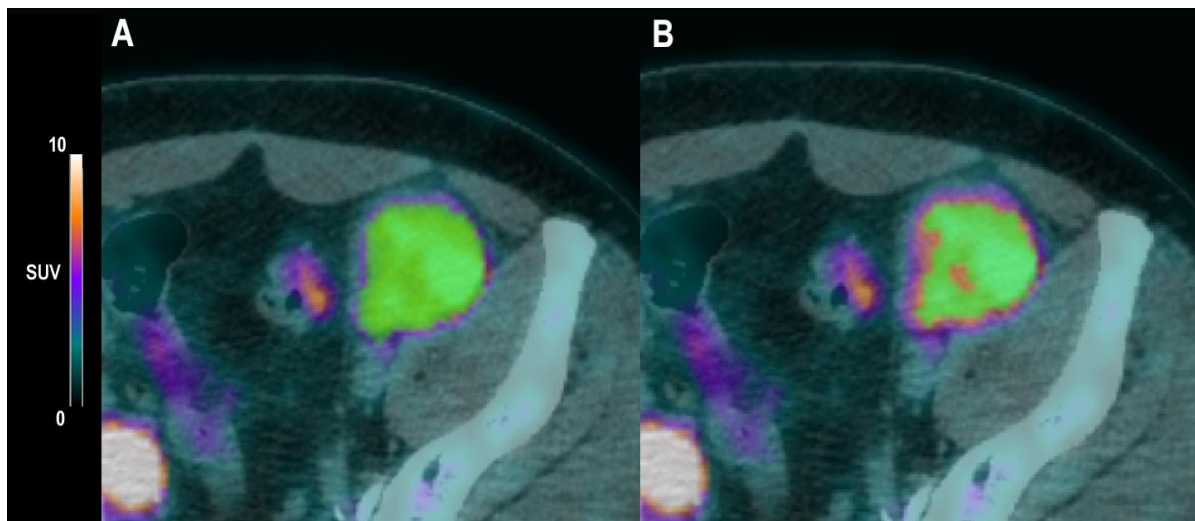


Figure 21 - Mesure du MTV d'une adénopathie iliaque externe atteinte par du LBDGC et mesurée selon un seuil absolu de SUVmax >2,5 (A) et un seuil relatif de 41% du SUVmax (B) (Étude CARTEP).

- **Dmax**

En 2020, Cottureau et al. proposent un nouveau paramètre de mesure de la dissémination de la maladie, le Dmax, qui correspond à la distance maximale existante entre deux lésions tumorales distinctes (Figure 22) [53]. Il s'obtient classiquement par le calcul de la distance euclidienne entre les deux voxels lésionnels A et B d'intérêts tel que : $AB = \sqrt{(X_A - X_B)^2 + (Y_A - Y_B)^2 + (Z_A - Z_B)^2}$ (Figure 23). Afin d'augmenter sa comparabilité, le Dmax est fréquemment standardisé à la surface corporelle (SC) du patient ($SC = \sqrt{(taille * poids)/3600}$), exprimé sous le nom de sDmax [54,55].

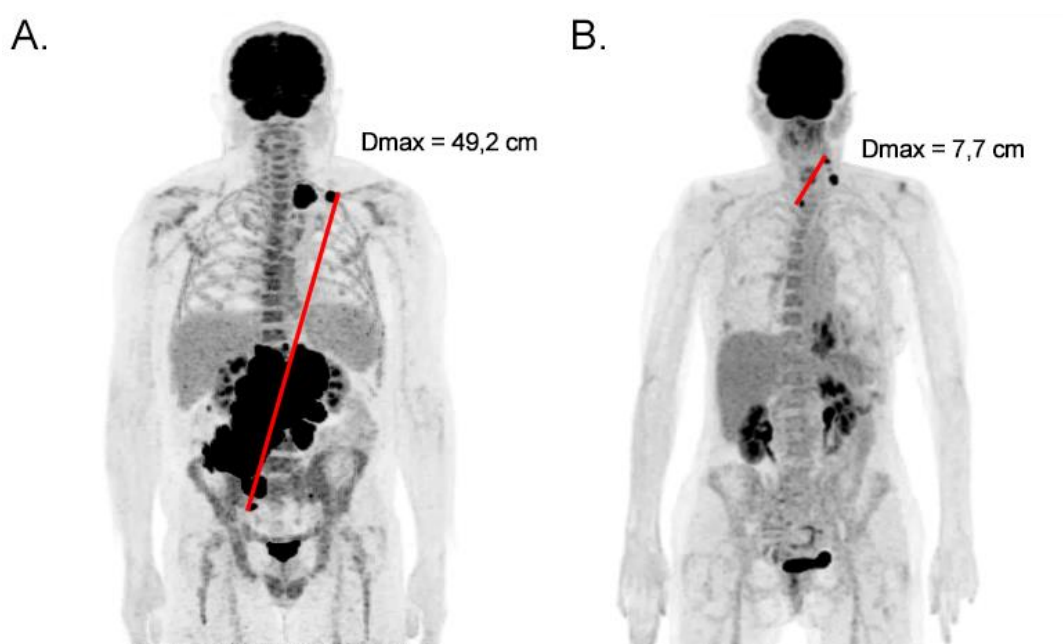


Figure 22 – Maximum Intensity Projections de deux patients de notre série. La distance séparant les deux lésions les plus éloignées (Dmax) est représentée en rouge (étude CARTEP).

Ce paramètre est initialement apparu pronostique de la survie-sans-progression (PFS) et globale (OS) des patients pris en charge pour un LBDGC, et indépendant de la valeur du volume métabolique tumoral total (TMTV), dans la série de Cottureau et al [53]. La comparaison de différentes variantes méthodologiques dans la mesure du Dmax n'a pas mis en évidence de différence pronostique dans une population de 290 patients atteints de LBDGC [55]. La mesure du Dmax est similaire au SUVmax par sa facilité de mesure et son accessibilité, ce qui renforce son intérêt pour une application en routine clinique.

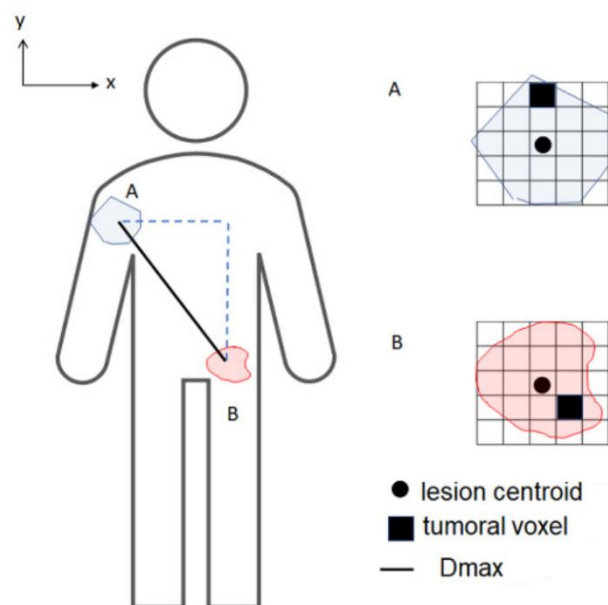


Figure 23 – Illustration schématique de la distance D_{max} entre deux voxels tumoraux A (x_A, y_A) et B (x_B, y_B) (adapté à partir de [55])

D. Etude CARTEP

1. Rationnel

Le traitement par CAR-T cells est innovant et bouleverse la prise en charge des patients présentant un lymphome. Son indication poursuit son élargissement avec des essais évaluant son usage en 2^{ème} ligne du traitement du LBDGC réfractaire ou en rechute. Toutefois, les effets secondaires graves, ainsi que la charge logistique et le coût économique du traitement sont des contraintes qui imposent une sélection rigoureuse des patients. La détermination des facteurs prédictifs de l'efficacité et des effets secondaires des CAR-T cells permettra l'amélioration de la survie des patients.

La TEP au $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ est un examen essentiel pour l'évaluation thérapeutique et pronostique du patient atteint de LBDGC [56].

Dans le contexte du traitement par CAR-T cells, les patients bénéficient habituellement de quatre TEP au $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ à différents moments pertinents. Deux TEP sont réalisées avant la perfusion des CAR-T cells, lors de la prise de décision du traitement (TEP-TD) et au moment du traitement (TEP-TT). La TEP-TT est généralement réalisée dans les quelques jours qui précèdent la perfusion des CAR-T cells. Après l'administration des CAR-T cells, deux TEP sont effectuées pour surveiller la réponse au traitement, à 1 mois et à 3 mois.

Peu d'études d'ampleur s'intéressent au caractère pronostique de la TEP au [¹⁸F]FDG chez les patients traités par CAR-T cells. L'étude de Vercellino et al. réalisée chez 116 patients traités par CAR-T cells pour un LBDGC, retrouve une association entre TMTV et la progression précoce [57]. Le Dmax, qui a fait récemment preuve d'un caractère pronostique dans le LBDGC, n'a jamais été évalué dans le contexte de traitement par CAR-T cells.

D'autre part, il a été rapporté que l'état inflammatoire du patient, mesuré biologiquement, est associé à la survenue de syndromes toxiques secondaires au traitement par CAR-T cells [58]. Sur la TEP au [¹⁸F]FDG l'état inflammatoire du patient peut être évalué par la mesure de l'activité des structures lymphatiques et hématopoïétiques saines [59,60]. Nous faisons ici l'hypothèse que l'activité des structures lymphatiques et hématopoïétiques saines en TEP au [¹⁸F]FDG est associée à la survenue d'effets indésirables immuno-induits après traitement par CAR-T cells.

2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de rechercher la valeur pronostique des paramètres issus de la TEP au [¹⁸F]FDG réalisée avant perfusion du traitement, en particulier du sDmax, chez les patients atteints de LBDGC traités par CAR-T cells.

L'objectif secondaire était d'évaluer de façon exploratoire la valeur prédictive du métabolisme du [¹⁸F]FDG par les structures lymphatiques saines sur la survenue d'effets indésirables au traitement par CAR-T cells.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. Design de l'étude

L'étude CARTEP est une étude pronostique, rétrospective et bicentrique. Cette étude n'implique pas la personne humaine et ne s'inscrit donc pas dans le cadre de la Loi Jardé. Le protocole a été approuvé par le Comité d'Éthique de Médecine Nucléaire (CEMEN). Les données des deux centres, le CHU d'Amiens et le Centre Eugène Marquis de Rennes, ont été recueillies après signature d'une convention d'échanges de données.

B. Population

Cinquante-six patients ont été inclus. Parmi eux, 10 patients étaient traités au CHU d'Amiens et 46 au CHU de Rennes ou Centre Eugène Marquis.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient traité par CAR-T cells dans le cadre de la prise en charge d'un lymphome B diffus à grandes cellules entre le 01/01/2015 et le 30/09/2021.
- Patient ayant réalisé une TEP au [¹⁸F]FDG avant administration des CAR-T cells et après un éventuel bridge, et au moins un examen TEP d'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

Les critères de non-inclusion étaient :

- TEP/TDM au [¹⁸F]FDG non récupérable ou ininterprétable
- Personne sous tutelle ou curatelle ou privée de liberté.
- Personne mineure.
- Patients s'opposant à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche

C. Imagerie

Les TEP analysées étaient les examens pré-traitement (TEP-TT), réalisées dans un délai moyen de 15 ± 7 jours avant la réinjection des CAR-T cells. Un jeûne d'au moins 6 heures était requis avant l'examen. La glycémie moyenne au moment de l'injection intraveineuse du [¹⁸F]FDG était de 5,65 mmol/l (écart type $\pm 0,67$). L'activité injectée était en moyenne de $3,03 \pm 0,12$ MBq/kg. Le délai entre l'injection et l'acquisition TEP était de 71 ± 8 min. Les acquisitions TEP ont été réalisées sur des systèmes hybrides TEP-TDM GE

Discovery MI (21%), Siemens Biograph mCT (73%), Siemens Vision (4%) et Philips Vereos (2%). Les reconstructions étaient réalisées selon un algorithme itératif. Une acquisition TDM sans injection de produit de contraste était utilisée pour la correction de l'atténuation.

D. Évaluation de la réponse

La réponse au traitement par CAR-T cells était définie par les critères de Lugano (Annexe II) à travers la lecture des TEP au [¹⁸F]FDG d'évaluation et de suivi.

La réponse objective correspond à une réponse partielle ou complète sur au moins une TEP d'évaluation réalisée à 1 mois ou 3 mois après l'administration des CAR-T cells.

La progression précoce (EP *-early progression-*) était définie comme une rechute ou progression de la maladie dans les 3 mois suivant la réinjection des CAR-T cells.

La survie sans progression (PFS *-progression free survival-*) était définie comme la durée séparant la date d'injection des CAR-T cells de la rechute/progression de la maladie ou décès toute cause.

La survie globale (OS *-overall survival-*) était définie comme la durée séparant la date d'injection des CAR-T cells du décès toutes causes.

E. Évaluation des effets secondaires

Les survenues d'un CRS ou d'un ICANS sont recueillies dans les observations médicales du dossier patient. La gravité de chaque syndrome est reportée, allant de 1 à 4 selon les scores de l'ASTCT. La date de survenue de l'EI par rapport au jour de la réinjection des CAR-T est reportée.

La réalisation de soins en unité de soins intensifs, et l'administration d'une corticothérapie ou de tocilizumab, étaient rapportées par la lecture du dossier médical.

F. Mesures et analyses des images

Chaque examen TEP était pseudonymisé par l'investigateur de chaque centre avant tout échange de données.

Le traitement des images était réalisé à l'aide du logiciel LIFEx v7.2 [61] (Figure 24), selon deux étapes indépendantes :

- 1) la segmentation des lésions du lymphome
- 2) la création de régions d'intérêt dans les organes lymphoïdes sains et organes de référence.

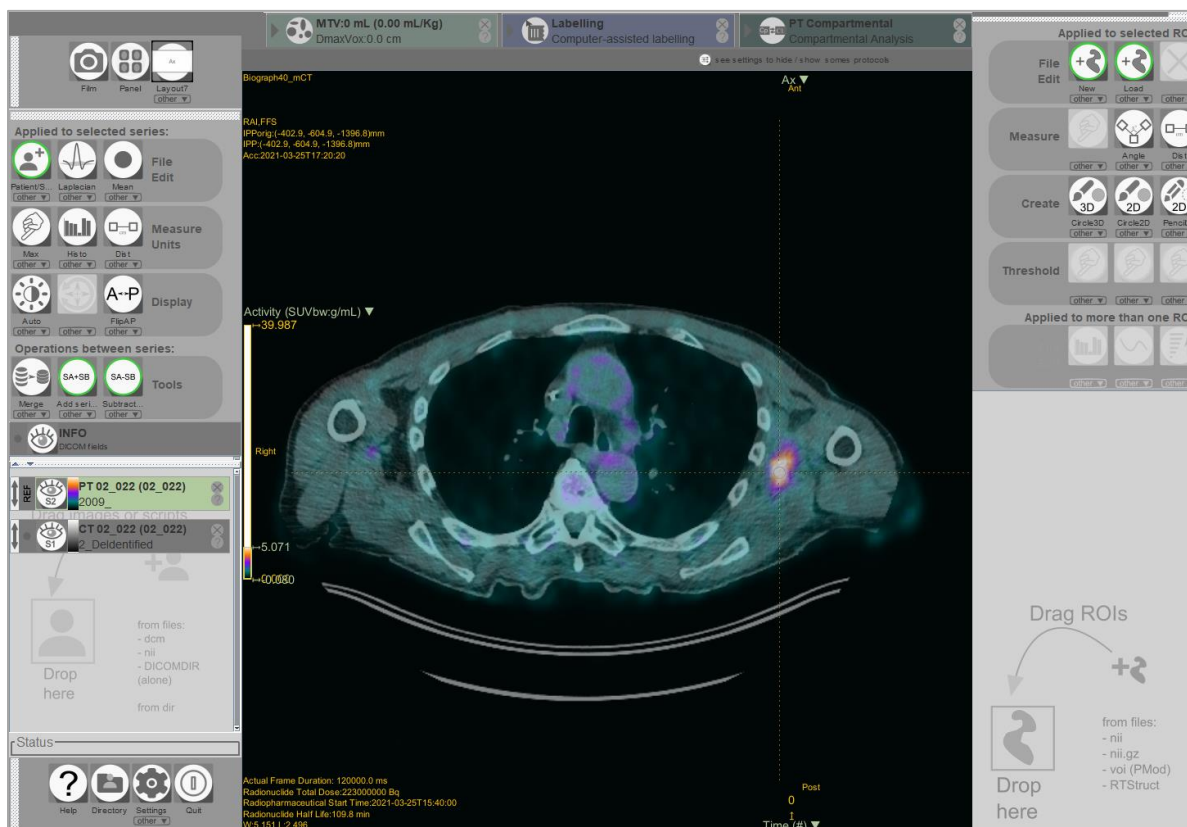


Figure 24 - Interface du logiciel LIFEx

- **Segmentation des lésions**

Les lésions étaient segmentées par un médecin nucléaire selon le seuil relatif recommandé par l'EANM qui inclut les voxels d'intensité égale ou supérieure à 41% du SUVmax de la lésion (Figure 25) [52].

Les valeurs des paramètres suivants étaient obtenues pour chaque examen TEP : TMTV (en mL), SUVmax, sDmax (standardisé selon la surface corporelle, en m^{-1}), et le nombre de lésions extra-ganglionnaires (EN).

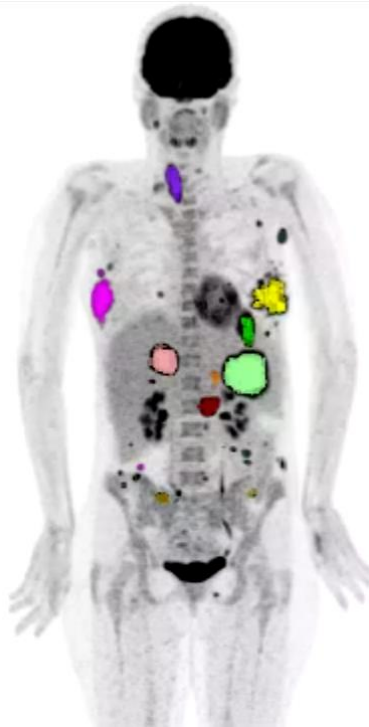


Figure 25 - Segmentation des lésions selon un seuil de 41% du SUVmax des plus volumineuses lésions sur la TEP au [¹⁸F]FDG réalisée avant traitement par CAR-T cells (Maximum Intensity Projection ; patient de l'étude CARTEP)

- **Régions de référence et organes lymphoïdes**

L'avidité en glucose (SUV) des différents organes lymphoïdes et régions de référence (Figure 26) a été mesurée de la manière suivante :

- Foie : SUVmax et SUVmean d'une VOI sphérique de 3 cm de diamètre placée dans le lobe droit sain
- Rate : SUVmean d'une VOI sphérique de 3 cm de diamètre
- Moelle osseuse : 4 VOI sphériques de 2 cm centrées sur les vertèbres lombaires saines L1 à L4
- Anneau de Waldeyer : moyenne des SUVmax des amygdales saines mesurés selon un VOI sphérique
- Lymphonoeuds : moyenne des SUVmax de 2 lymphonoeuds cervicaux sains et bilatéraux et de 2 lymphonoeuds inguinaux sains et bilatéraux.
- Activité vasculaire : SUVmax d'une VOI sphérique dans la lumière de l'aorte ascendante, excluant les parois vasculaires.



Figure 26 - Segmentation des organes lymphoïdes sains et des régions de référence (Maximum Intensity Projection ; patient de l'étude CARTEP)

G. Facteurs cliniques et biologiques

Les paramètres suivants ont été recueillis à la lecture du dossier patient par les investigateurs de chaque centre :

- Antécédent de lymphome indolent
- Antécédent d'autogreffe ou d'allogreffe
- Nombre de lignes de chimiothérapies antérieures
- Taux de LDH sanguin au moment du traitement (et la norme supérieure du laboratoire)
- Taux de protéine C-Réactive (mg/L)
- score IPI
- score IPI ajusté à l'âge (aaIPI)
- Stade Ann-Arbor (confirmé par la lecture de la TEP)
- état général (ECOG performance status)

H. Critères de jugements

Le critère de jugement principal était la survie globale (OS), et les critères de jugement secondaires de l'objectif principal étaient la survie sans progression (PFS), la progression précoce (EP) et la réponse objective (OR; *objective response*).

Les critères de jugement de l'objectif secondaire étaient la survenue d'effets indésirables CRS de grade 2 à 4 et ICANS de grade 2 à 4 (les grades 1 n'ont pas été considérés ici dans la mesure où ils ne nécessitent pas d'adaptation de la prise en charge).

I. Analyse statistique

Les tests statistiques et les représentations graphiques ont été réalisés à l'aide des logiciels MedCalc version 12.5.0.0 (© MedCalc Software Ltd) et R version 4.1.3 (2022-03-10) (© The R Foundation for Statistical Computing).

Les statistiques descriptives de la population étaient rapportées selon leurs fréquences ou leurs moyennes accompagnées de leurs écarts types (σ). Les coefficients de corrélation de Pearson (r) étaient rapportés pour chaque paire de variables, respectivement pour toutes les variables ayant une potentielle valeur pronostique d'une part, et toutes celles ayant une potentielle valeur prédictive sur la survenue d'effets indésirables d'autre part. Les valeurs des paramètres étudiés étaient dichotomisées selon des valeurs seuils issues soit de données de la littérature pour l'étude des paramètres pronostiques cliniques, soit calculées par maximisation de l'index de Youden pour l'étude des paramètres pronostiques biologiques et d'imagerie TEP (AUC pour la progression précoce) prédictifs de la survenue d'effets indésirables (AUC pour le CRS de grade 2 à 4). La PFS et l'OS étaient estimées selon la méthode de Kaplan-Meier, et la comparaison entre catégories selon le test du log-rank. La sélection des paramètres pronostiques sur l'OS et la PFS était faite par analyse uni- et multivariée utilisant le modèle proportionnel de Cox. La valeur prédictive et pronostique des paramètres sur la réponse objective, la progression précoce et la survenue d'effets indésirables étaient analysées en utilisant une régression logistique uni- et multivariée. Les tests statistiques étaient bilatéraux et leurs résultats considérés statistiquement significatifs si $p < 0,05$.

III. RÉSULTATS

A. Caractéristiques de l'échantillon

Cinquante-six patients ont été analysés. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 1. La médiane de suivi était de 13,2 ($\pm 9,4$) mois. Quarante-cinq (80%) patients ont présenté une réponse objective au traitement. Seize (29%) patients ont progressé dans les 3 mois. Vingt-trois patients ont progressé pendant leur suivi et 19 sont décédés. Après 1 an de suivi, la survie sans progression était de 53,6% et la survie globale de 66,0%.

Caractéristiques	nombre (%) ou moyenne ($\pm \sigma$)
Patients analysés	56 (100%)
- CHU de Rennes	46 (82%)
- CHU d'Amiens	10 (18%)
Sexe masculin	36 (64%)
Âge	60,2 ($\pm 11,5$)
Antécédent de lymphome de bas grade	15 (27%)
Type de CAR-T cells	
- Axi-cell	50 (89%)
- Tisa-cell	6 (11%)
"Bridge" avant CAR-T cells	46 (82%)
Nombre de ligne de chimiothérapie antérieures	
- 1	10 (18%)
- 2	27 (48%)
- 3	19 (34%)
Stade Ann-Arbor	
- réponse complète	8 (14%)
- 1-2	14 (25%)
- 3-4	34 (61%)
IPI	
- 0-1	17 (31%)
- 2	18 (32%)
- 3	13 (23%)
- 4-5	8 (14%)
age-adjusted IPI	
- 0-1	32 (57%)
- 2-3	24 (43%)
LDH	297 (± 123)

CRP > 5mg/L	23 (41%)
Délai entre la TEP au [¹⁸ F]FDG et la réinjection des CAR-T cells (j)	14,3 (±6,3)
TMTV (mL)	79,8 (±104,5)
sDmax (m ⁻¹)	0,26 (±0,25)
SUVmax	13,9 (±9,7)
Effets indésirables	51 (91%)
- CRS	
- 0-1	35 (63%)
- 2-4	21 (37%)
- ICANS	
- 0-1	40 (71%)
- 2-4	16 (29%)

Tableau 1 - Caractéristiques de la population

Les variables analysées présentent des corrélations significativement positives entre elles (Figure 27). Notamment, le TMTV et le sDmax sont positivement corrélés entre eux avec un $r = 0,68$ ($p < 0,001$) (Annexe III).

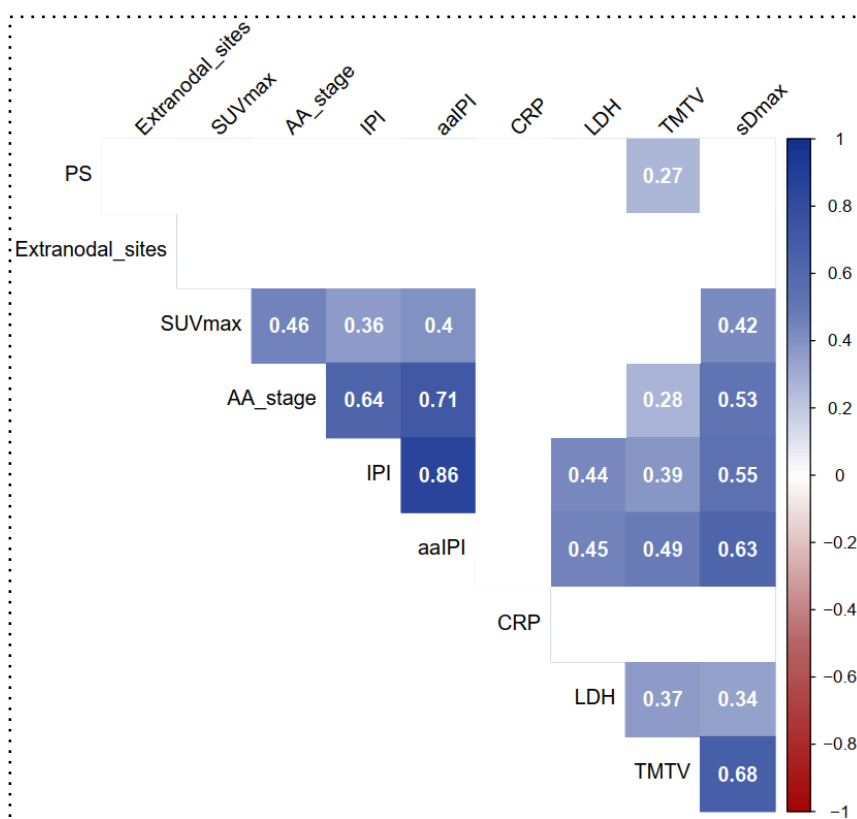


Figure 27 - Corrélogramme présentant les coefficients de corrélation de Pearson des différentes paires de variables analysées (les valeurs sont masquées lorsque $p \geq 0,05$).

B. Facteurs pronostiques

1. Survie globale

En régression linéaire univariée, le stade Ann-Arbor III-IV, le TMTV > 36 mL et le sDmax > 0,15 m⁻¹ étaient significativement associés à la survie globale (Tableau 2).

En analyse multivariée, seul le sDmax > 0,15 m⁻¹ était indépendamment associé à la survie globale (p=0,008). La médiane de survie globale était significativement supérieure (p=0,005) dans le groupe de patients avec un sDmax ≤ 0,15 m⁻¹ (non atteinte) par rapport à celui des patients avec un sDmax > 0,15 m⁻¹ (17,9 mois) (Figure 28 B).

2. Survie sans progression

En régression linéaire univariée, le score aaIPI ≥ 2, le taux de LDH > 200, le SUVmax > 15, le TMTV > 36 mL, et le sDmax > 0,15 m⁻¹ étaient significativement associés à la PFS (Tableau 2).

En analyse multivariée, seul le TMTV > 36 mL était indépendamment associé à la survie sans progression (p<0,001). La médiane de survie sans progression était significativement supérieure (p<0,001) dans le groupe de patients avec un TMTV ≤ 36 mL (non atteinte) par rapport à celui des patients avec un TMTV > 36 mL (2,8 mois) (Figure 28 A).

	Survie sans progression		Survie globale	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
ECOG-PS 2-3	0,52 (0,17 to 1,60)	0,37	0,61 (0,18 to 2,00)	0,048
AA stage III-IV	2,21 (1,01 to 4,85)	0,066	3,57 (1,51 to 8,42)	0,014
IPI 3-5	1,61 (0,71 to 3,63)	0,23	1,02 (0,42 to 2,45)	0,98
aaIPI 2-3	3,07 (1,36 to 6,92)	0,004	1,91 (0,80 to 4,55)	0,14
LDH ≥ 200	3,34 (1,43 to 7,78)	0,036	1,34 (0,52 à 3,43)	0,56
CRP > 20 mg/L	0,76 (0,30 to 1,88)	0,58	1,36 (0,49 à 3,78)	0,52
SUVmax > 15	2,33 (1,03 to 5,30)	0,029	1,79 (0,74 à 4,31)	0,18
TMTV > 36 mL	4,22 (1,59 to 11,2)	<0,001	2,76 (0,97 à 7,85)	0,015
sDmax > 0,15 m ⁻¹	2,82 (1,24 to 6,41)	0,008	3,25 (1,31 à 8,07)	0,005
EN sites ≥ 2	1,61 (0,63 to 4,10)	0,26	1,56 (0,57 to 4,22)	0,33

Tableau 2 - Régression linéaire univariée

3. Progression précoce

En analyse univariée le TMTV > 36 mL, le score aaIPI \geq 2, le sDmax > 0,15 m⁻¹ et le SUVmax > 15 étaient significativement associés à une progression précoce (i.e. dans les 3 mois) (Tableau 3).

En analyse multivariée, seule le TMTV > 36mL était indépendamment associé à la progression précoce. L'aire sous la courbe ROC était de 0,66 [IC95% 0,52 ; 0,78].

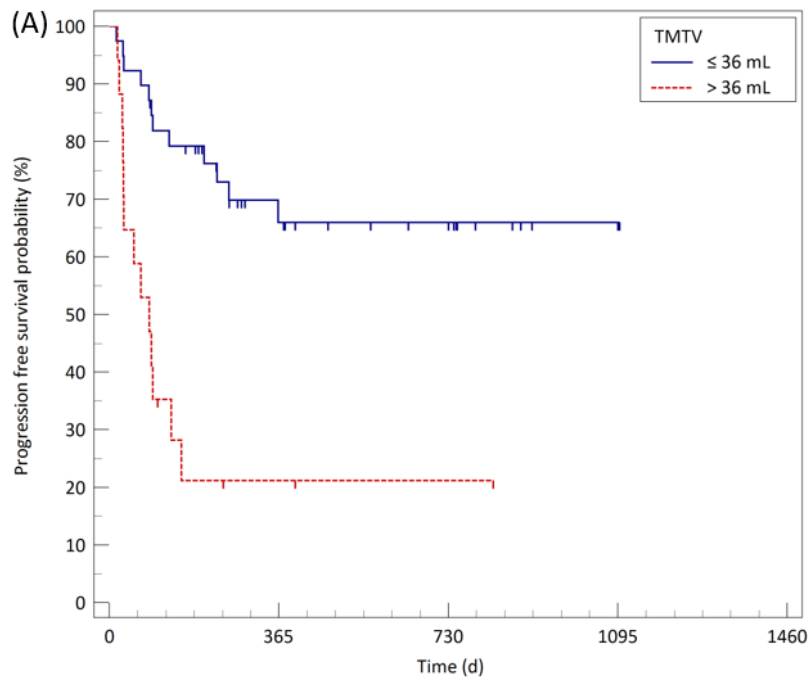
	Réponse objective		Progression précoce	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
ECOG-PS 2-3	1,54 (0,17 to 14,28)	0,70	1,00 (0,17 to 5,77)	1,00
AA stage III-IV	0,11 (0,01 to 0,97)	0,047	3,92 (0,97 to 15,91)	0,056
IPI 3-5	0,42 (0,11 to 1,59)	0,20	1,44 (0,44 to 4,71)	0,54
aaIPI 2-3	0,11 (0,02 to 0,58)	0,009	4,57 (1,31 to 15,90)	0,017
LDH \geq 200	0,22 (0,03 à 1,90)	0,17	8,08 (0,96 to 67,7)	0,054
CRP > 20 mg/L	0,86 (0,19 à 3,83)	0,85	0,61 (0,14 to 2,55)	0,50
SUVmax > 15	0,32 (0,08 à 1,24)	0,099	5,13 (1,46 to 18,0)	0,010
TMTV > 36 mL	0,16 (0,040 à 0,67)	0,012	7,86 (2,14 to 28,8)	0,002
sDmax > 0,15 m ⁻¹	0,21 (0,05 à 0,89)	0,034	4,57 (1,31 to 15,9)	0,017
EN sites \geq 2	0,50 (0,12 to 2,06)	0,34	2,40 (0,67 to 8,59)	0,18

Tableau 3 - Régression logistique univariée

4. Réponse objective

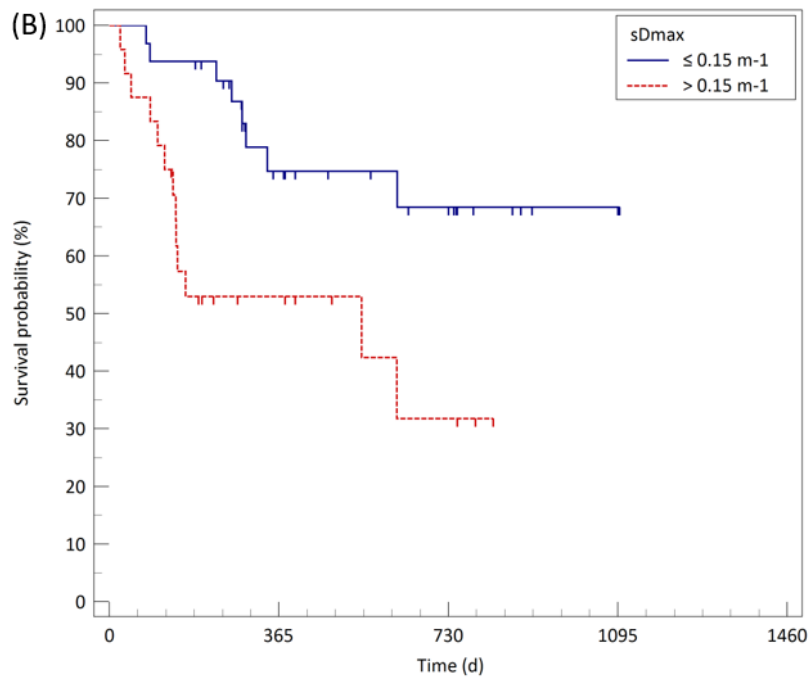
En analyse univariée le stade III ou IV selon Ann-Arbor, le score aaIPI \geq 2, le TMTV > 36 mL et le sDmax > 0,15 m⁻¹ étaient significativement associés à une absence de réponse objective (réponse partielle ou complète) et présentent des OR à 0,11 (p =0,047), 0,11 (p=0,009) et 0,21 (p=0,027) respectivement (Tableau 3).

En analyse multivariée, seul le score aaIPI était indépendamment associé à la réponse objective. L'aire sous la courbe ROC était de 0,74 [IC95% 0,60 ; 0,85].



Number at risk

Group: ≤ 36 mL	365	730	1095	1460
39	17	10	1	0
Group: > 36 mL	17	2	1	0



Number at risk

Group: ≤ 0.15 m-1	365	730	1095	1460
32	17	9	1	0
Group: > 0.15 m-1	24	8	3	0

Figure 28 - Courbes de survie sans progression (A) et de survie globale (B) selon le TMTV et le sDmax, respectivement.

C. Prédiction des effets indésirables

Certaines des variables analysées étaient significativement corrélées entre elles de façon positive (Figure 29), en particulier les SUV moyen de la rate (Spleen_mean) et celui de la moelle osseuse (BM_mean) avec un coefficient de Pearson à $r = 0,74$ ($p < 0,001$).

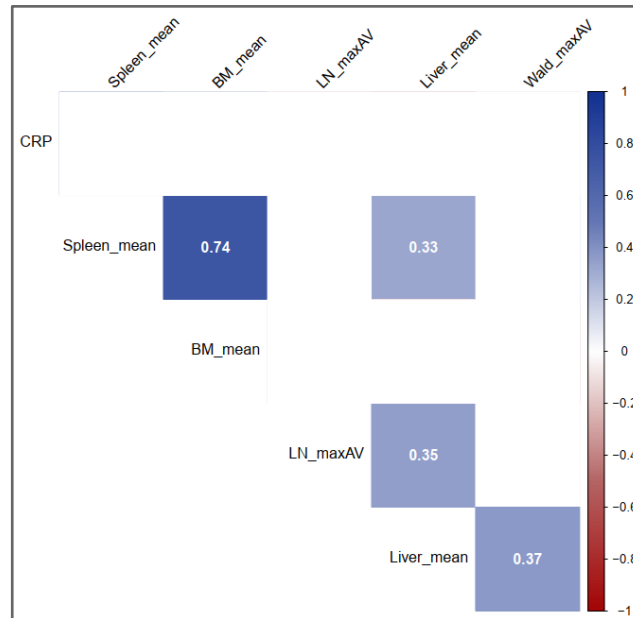


Figure 29 - Corrélogramme des coefficients de corrélation de Pearson des différentes paires de variables analysées pour la prédiction des effets indésirables (les valeurs sont masquées lorsque $p \geq 0,05$).

1. CRS

En analyse univariée, le SUVmean hépatique $> 2,5$, le SUV des amygdales $> 1,9$ et la CRP > 35 mg/L étaient significativement associés à la survenue d'un CRS de grade 2-4 (Tableau 4).

En analyse multivariée, la CRP > 35 mg/L ($p=0,006$) et le SUVmean hépatique $> 2,5$ ($p=0,027$) étaient toutes deux des variables indépendamment associées à la survenue d'un CRS de grade 2 à 4.

La probabilité de survenue d'un CRS de grade 2 à 4 variait significativement en fonction d'un score à 3 niveaux (0, 1 ou 2 critères) basé sur les variables CRP et le SUVmean hépatique ($p=0,002$; test du Chi²) (Figure 30). La probabilité de survenue d'un CRS grade 2 à 4 était de 19,4% (6/31) en cas de score égale à 0 (CRP ≤ 35 mg/L et SUVmean hépatique $\leq 2,5$), de 52,4% (11/21) pour un score de 1 (CRP > 35 mg/L ou SUVmean $> 2,5$) et de 100% (4/4) pour un score de 2 (CRP > 35 mg/L et SUVmeanLiver $> 2,5$).

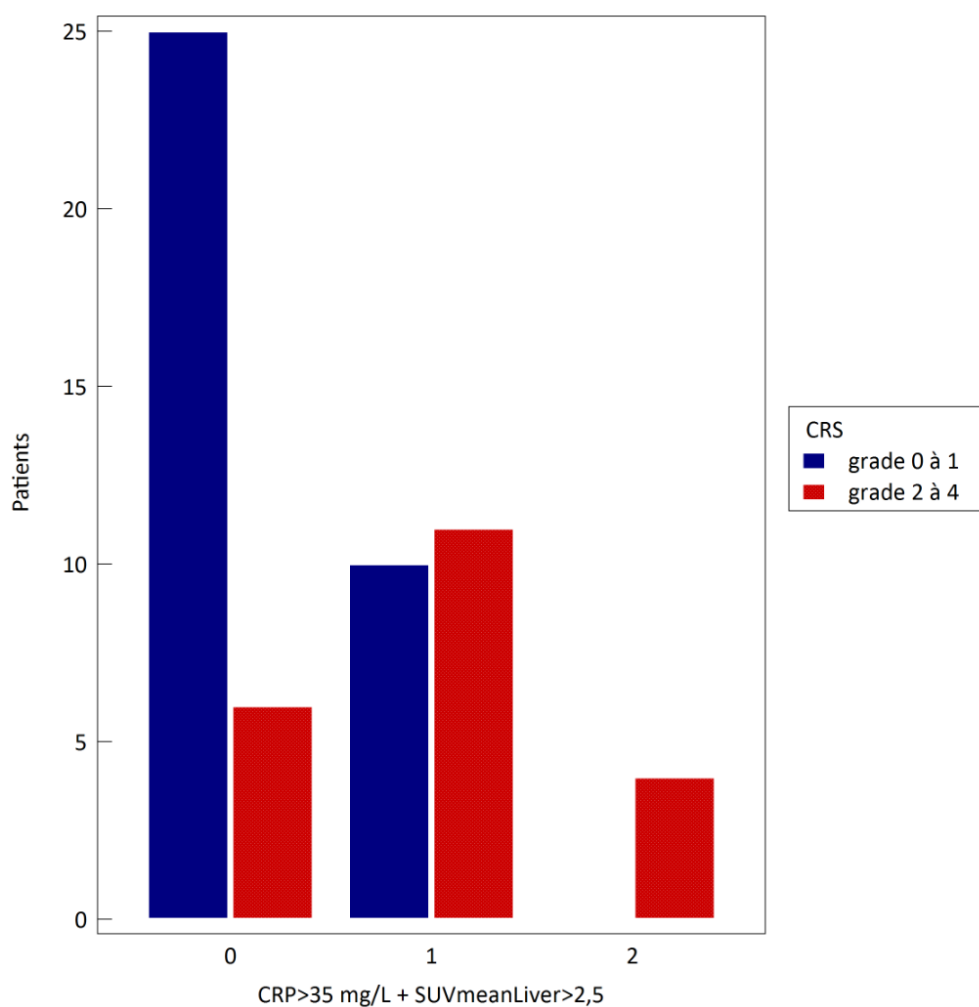


Figure 30 - Probabilité de survenue d'un CRS grade 2 à 4 en fonction du score en 3 niveaux (présence de 0 à 2 facteurs parmi CRP > 35 mg/L et SUVmeanLiver > 2,5)

2. ICANS

Selon l'analyse univariée par régression logistique, seule la SUVmean de la rate > 1,9 était significativement associée à la survenue d'un ICANS de grade 2 à 4 (Tableau 4). Aucune variable n'était statistiquement significative en analyse logistique multivariée.

	CRS grade 2 à 4		ICANS grade 2 à 4	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Liver_mean > 2,5	3,7 (1,16 to 11,9)	0,025	2,64 (0,79 to 8,76)	0,12
Spleen_mean > 1,9	3,1 (0,95 to 10,1)	0,055	4,40 (1,19 to 16,3)	0,019
BM_mean > 3,5	13,4 (0,66 to 274)	0,091	5,57 (0,47 to 66,3)	0,16
Waldeyer_maxAV > 1,9	4,0 (0,99 to 16,2)	0,034	1,44 (0,39 to 5,36)	0,58
LN_maxAV > 1,2	1,9 (0,47 to 7,45)	0,37	0,57 (0,11 to 3,04)	0,50
CRP > 35 mg/L	10,2 (1,90 to 54,3)	0,007	1,099 (0,24 to 4,86)	0,91

Tableau 4 - Régression logistique univariée

IV. DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective bicentrique portant sur l'analyse des données cliniques, biologiques et d'imagerie TEP au [¹⁸F]FDG de 56 patients traités par CAR-T cells dans la prise en charge d'un LBDGC en progression après chimiothérapie, nous avons recherché les facteurs pronostiques et les facteurs prédictifs de la survenue d'effets indésirables. Il s'agit à notre connaissance de la première étude à étudier le caractère pronostique du paramètre (s)Dmax dans cette population. Les résultats mettent en évidence d'une part la valeur indépendante du sDmax (> 0,15 m⁻¹) - contrairement au TMTV - comme facteur pronostique de la survie globale ; et d'autre part la valeur combinée de la CRP (> 35 mg/L) et de la SUV moyenne hépatique (> 2,5) pour prédire la survenue de CRS de grade 2 à 4.

Alors que les traitements par CAR-T cells ont significativement amélioré le pronostic à long terme des patients traités pour des LBDGC réfractaires ou en rechute, 40% des patients présente toujours un évènement dans les 6 mois qui suivent le traitement [21]. Identifier les patients selon leur pronostic avant administration de CAR-T cells permettrait d'adapter leur suivi et éventuellement leur traitement. Plusieurs études sur la valeur pronostique de la TEP au [¹⁸F]FDG chez les patients traités pour un LBDGC, en particulier par CAR-T cells, ont récemment été publiées (Annexe V).

• Littérature

Dans notre étude, le sDmax apparaissait comme l'unique facteur pronostique indépendant de la survie globale. Dans des populations de LBDGC traitées par chimiothérapie, ce paramètre a montré sa valeur pronostique indépendante, avec des seuils allant de 5,7 cm à 58 cm pour le Dmax et de 0,25 m⁻¹ à 0,32 m⁻¹ pour le sDmax [53–55,62,63].

Dans notre étude, le seuil de sDmax le plus discriminant était de $0,15 \text{ m}^{-1}$, légèrement inférieur aux valeurs antérieurement publiées à partir de populations différentes. Plusieurs autres paramètres pronostiques de la survie globale rapportés comme indépendants dans la littérature n'ont pas été retrouvés dans notre étude, notamment concernant le volume tumoral avec le TMTV [53,55,57,64], le taux de LDH [64,65], le nombre de sites extra-ganglionnaires [57], l'activité tumorale en TEP avec le SUVmax [65], l'état général du patient avec l'ECOG-PS [54,65] et l'état inflammatoire avec le taux de CRP [57]. Cette différence peut s'expliquer par la plus faible taille de notre échantillon entraînant une puissance statistique moins importante et donc la mise en évidence d'un nombre de paramètres à l'indépendance statistiquement significative en analyse multivariée plus faible.

Le seul facteur pronostique indépendant de progression (progression précoce et PFS) était dans notre étude le TMTV $> 36\text{mL}$. Le TMTV était indépendamment associé à la progression dans la très large majorité des études déjà publiées portant sur des patients atteints de LBDGC avant traitement par immuno-chimiothérapie ou CAR-T cells [53–55,63,64,66,67]. D'autres facteurs pronostiques indépendants de progression ont été mis en évidence dans la littérature, notamment en rapport avec le taux de LDH [64] et le nombre de sites extra-ganglionnaires [57], l'activité tumorale avec le SUVpeak [63], la dispersion tumorale avec le (s)Dmax [54,55,63] et le stade d'Ann-Arbor [62], l'état général du patient avec le ECOG-PS [54,55], et le statut inflammatoire avec le taux de CRP [57]. Aucun de ces paramètres n'étaient mis en évidence comme facteurs pronostiques indépendants dans notre étude. Notamment, alors que le sDmax était décrit comme un facteur pronostique indépendant du TMTV avant chimiothérapie dans les études de Cottreau et al.[53–55], sDmax et TMTV apparaissent corrélés avant traitement par CAR-T cells dans notre étude avec un $r = 0,68$ (Figure 27; Annexe III), ce qui peut expliquer qu'ils ne soient pas retrouvés conjointement comme facteurs pronostiques statistiquement significatifs en analyse multivariée, tant pour la survie globale que pour la progression.

Concernant la réponse objective au traitement, le seul facteur pronostique indépendant était dans notre étude le score IPI ajusté à l'âge. Il n'existe pas à notre connaissance d'autre étude ayant évalué l'association des paramètres issus de la TEP au [^{18}F]FDG à ce critère de jugement.

La variabilité des méthodes de mesure et de dichotomisation des paramètres entre les études peut également expliquer la variabilité des résultats. Concernant les (s)Dmax, nous avons choisi dans notre étude d'utiliser la distance euclidienne maximale entre les deux voxels lésionnels les plus éloignés standardisée par la surface corporelle, dans la mesure où ce paramètre a montré une valeur pronostique indépendante de même que le TMTV et à l'ECOG-PS, avant chimiothérapie, sur l'OS et la PFS [54]. D'autres auteurs ont utilisé les distances entre les centres de gravité des lésions les plus éloignées [53,54], par rapport à la lésion la plus volumineuse [63], ou bien encore non standardisées par la surface corporelle [53,62,63]. Selon les méthodes de mesures, les seuils (basés sur les médianes) utilisés pour la dichotomisation des sDmax varient dans la littérature entre 0,25 et 0,32 m⁻¹, avant chimiothérapie pour le traitement des LBDGC [54,55]. Concernant le TMTV, nous avons choisi dans notre étude un seuil de délimitation tumorale fixé à 41% de la SUVmax de chaque lésion, en accord avec les recommandations de l'EANM [68], et avec la plupart des études récentes publiées sur ce sujet [53–55,63,64,66,67]. Certains auteurs ont fait le choix de seuils relatifs différents à 40% [62] ou 45% de la SUVmax lésionnelle [69], ou encore d'un SUVmax absolu $\geq 4,0$ [63]. Parmi les études ayant mis en évidence un impact pronostique du TMTV avec un seuil à 41%, les seuils de dichotomisation ayant permis de séparer les groupes de bon et de mauvais pronostic varient de 220 mL à 394 mL avant traitement par chimiothérapie [53–55] et de 25 mL à 80 mL avant CAR-T cells [57,64,67]. Ainsi, le seuil optimal calculé à 36 mL dans notre étude était du même ordre de grandeur que ceux publiés dans une population similaire.

Les syndromes toxiques, CRS et ICANS, sont des complications fréquentes du traitement par CAR-T cells, retrouvés respectivement chez 91% et 60% des patients traités par axi-cel dans l'essai ZUMA-7 [21]. La prédiction des effets indésirables de grade ≥ 2 selon la classification de l'ASTCT permettrait d'anticiper une adaptation de la prise en charge. De façon exploratoire, nous avons recherché dans cette étude le caractère prédictif sur la survenue de ces effets indésirables de l'état inflammatoire pré-thérapeutique du patient, mesuré à la fois par la CRP et par le métabolisme des structures lymphatiques saines sur la TEP au [¹⁸F]FDG. Nos résultats mettent en évidence la valeur indépendante de la CRP > 35 mg/L et du SUVmoyen hépatique > 2,5 dans la prédiction de la survenue de CRS de grade ≥ 2 . La combinaison de ces deux facteurs permettait de constituer trois groupes de probabilité de survenue de CRS de grade ≥ 2 significativement différents (19% sans facteur, 52% avec 1 facteur et 100% avec 2 facteurs). Aucun paramètre ne permettait de prédire de façon indépendante la survenue d'ICANS de grade ≥ 2 dans notre étude. A ce jour, à notre

connaissance, une seule étude portant sur 10 patients a été publiée évaluant l'intérêt de mesurer le métabolisme des structures lymphatiques saines dans ce contexte [69]. Dans cet article, Derlin et al. mettent en évidence l'association de l'évolution des SUV spléniques et des lymphonoeuds entre la TEP au [¹⁸F]FDG initiale et celle réalisée 1 mois après administration des CAR-T cells avec la réponse au traitement, sans mettre en évidence d'association avec la survenue d'effets indésirables. Dans d'autres contextes, il a été largement rapporté que le métabolisme en TEP au [¹⁸F]FDG des organes lymphoïdes est plus élevé dans des contextes infectieux, inflammatoire et/ou de régénération hématopoïétique [59,60,70]. Cependant, un des paramètres les plus étudiés est le ratio SUVsplénique/SUVhépatique [60,71], considérant arbitrairement le foie comme un moyen de normalisation. Dans notre étude, il existait une tendance, non statistiquement significative, à la supériorité des SUV des structures lymphatiques saines (rate, moelle osseuse, anneau de Waldeyer ; Annexe IV), mais aussi du foie chez les patients qui ont par la suite développé un CRS de grade 2 à 4. Le ratio SUV splénique/hépatique n'était donc pas une mesure appropriée. Le foie permet la maturation de multiples lymphocytes et est progressivement intégré parmi le groupe des organes lymphoïdes [72]. Son hypermétabolisme peut être d'origine inflammatoire tel que retrouvé dans les foies stéatosiques [73,74]. Cette inflammation hépatique altère les fonctions d'homéostasie du foie [75]. Or, celui-ci a un rôle dans la régulation de l'inflammation systémique, en produisant notamment l'interleukine 6 [76–78]. De plus, l'élévation des cytokines inflammatoires telles que l'IL-6 après la réinjection des CAR-T cells est associée à la sévérité du CRS [79].

- **Limites**

Cette étude présente plusieurs limites. La première est son caractère rétrospectif. Deuxièmement, la segmentation des lésions a été effectuée par un unique médecin nucléaire, ce qui ne permet pas de prendre compte la variabilité inter-observateur des mesures effectuées. Néanmoins, la mesure du TMTV avec un seuil relatif à 41% recommandée par l'EANM a été décrite comme ayant une excellente reproductibilité inter-observateur (coefficient de corrélation intraclasse > 0,96) au sein des cohortes [80,81]. Ceci laisse penser qu'une double lecture en aveugle des TEP n'aurait pas modifié substantiellement nos résultats. A l'inverse, il existe une variabilité des seuils de TMTV_{41%} utilisés pour définir les groupes pronostiques selon les études, allant de 25 mL à 80 mL dans des cohortes de patients pris en charge pour des LBDGC avant traitement par CAR-T cells [57,64,67]. Cette variabilité peut-être un frein

à l'utilisation du TMTV en routine clinique. A notre connaissance, aucune étude n'a été publiée concernant la variabilité inter-observateur du (s)Dmax.

Troisièmement, les réarrangements cytogénétiques MYC, BCL2 et BCL6 n'ont pas été étudiés et peuvent constituer un facteur confondant car leurs présences définies les sous-types de lymphomes B de mauvais pronostic appelés "double hit" ou "triple hit" [82] selon la classification OMS [1]. Quatrièmement, la quantité précise de CAR-T cells injectées n'était pas disponible, de même que son dosage sanguin après administration. Or l'essai ZUMA-1 retrouve une quantité plus élevée de CAR-T cells dans le sang chez les patients répondeurs. Parallèlement, une toxicité plus sévère était associée à un taux de CAR-T cells in vivo plus élevé [58,83,84].

Cinquièmement, trois années séparent les administrations de CAR-T cells du premier et du dernier patient de notre série. L'évolution récente des scores d'évaluation du CRS et des ICANS peut être à l'origine d'erreurs de grading des CRS et ICANS rapporté dans le dossier patient par rapport au consensus actuel.

Enfin, dans la cohorte de Wang et al. 3 cas de pseudo-progression ont été décrit, avec une augmentation du volume tumoral suivi d'une réponse métabolique [85]. A contrario, aucune biopsie en faveur de pseudo-progression n'a été retrouvée sur les lésions qui progressent après CAR-T dans la série de Ruff et al. [86]. Néanmoins, nous ne pouvons écarter la survenue des pseudo-progressions chez les patients au suivi court, pouvant provoquer des faux positifs.

Dans notre étude, comme dans la plupart des études publiées sur le sujet, les TEP au [¹⁸F]FDG pré-traitement étudiées étaient les TEP-TT, réalisées après un éventuel bridge et juste avant l'administration des CAR-T cells [57,64,67,87]. D'autres auteurs ont fait le choix d'étudier les TEP-TD, réalisées avant un éventuellement bridge, au moment de la décision thérapeutique [65]. Les paramètres lésionnels issus de la TEP ont été rapportés comme ayant une valeur pronostique, que celle-ci soit réalisée avant ou après éventuel bridge. Alors que Cohen et al. ont rapporté une valeur pronostique du SUVmax sur les TEP-TD [65], le TMVM a été décrit comme pronostique lorsqu'il a été mesuré sur les TEP-TT [57,64,67,87].

Certaines études ont mis en évidence l'intérêt sur le pronostique à long terme de l'évolution des paramètres TEP lors d'une évaluation précoce, en particulier à 1 mois après l'administration des CAR-T cells [64,65,69]. Les facteurs pronostics mis en évidence concernaient à la fois l'intensité du métabolisme tumoral avec le score de Deauville [65], sa variation par rapport à la TEP pré-thérapeutique au moment de la décision de traitement [65],

mais aussi la variation du métabolisme des structures lymphatiques saines [69]. Les paramètres TEP post-thérapeutiques et leurs évolutions n'ont pas été investigués dans notre étude, et feront l'objet d'un second travail à venir.

Le développement des thérapeutiques par CAR-T cells a commencé il y a peu et l'ingénierie cellulaire des CAR-T cells est en évolution rapide. Le lisocabtagene maraleucel, récemment autorisé, a la particularité d'associer des lymphocytes T CD4+ et T CD8+. Les CAR-T multi-cibles en développement prétendent à une efficacité améliorée [88]. Enfin, les allo-CAR-T cells, en étant potentiellement disponibles dès leur prescription, espèrent ainsi supprimer le délai de préparation en laboratoire voire la chimiothérapie de bridge [89,90]. La TEP au [¹⁸F]FDG a prouvé son utilité dans l'évaluation de l'efficacité des traitements des lymphomes agressifs par chimiothérapie et/ou CAR-T cells. Les preuves s'accumulent quant à sa valeur ajoutée pour définir le pronostic avant traitement, ainsi que la probabilité de survenue d'effets indésirables. Un travail d'harmonisation de pratiques et des études de validation complémentaires seront nécessaires pour permettre la pleine utilisation de ces informations en routine clinique.

V. CONCLUSION

Dans cette étude nous avons mis en évidence la valeur pronostique de paramètres extraits de la TEP au [¹⁸F]FDG réalisée avant administration de CAR-T cells chez les patients pris en charge pour un LBDGC progressif après chimiothérapie, en particulier du sDmax sur la survie globale et du TMTV sur la survie sans progression. Par ailleurs, nos résultats révèlent une valeur prédictive indépendante de l'intensité du métabolisme hépatique au [¹⁸F]FDG avant traitement, qui, combinée au dosage sanguin de la CRP, permet de prédire la probabilité de survenue d'un CRS de grade 2 à 4. Sous réserve de la validation de ces résultats dans d'autres séries, l'utilisation généralisée de ces paramètres mesurables en routine permettrait d'adapter la prise en charge des patients selon leur probabilité *a priori* de réponse au traitement et de survenue d'effets indésirables.

RÉFÉRENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
2. Orazio S. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Lymphome de Hodgkin. :14.
3. INCa – France Lymphome Espoir. Comprendre les lymphomes non hodgkiniens. 2019.
4. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK’s Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. avr 2015;112(9):1575-84.
5. Bowzyk Al-Naeeb A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ*. 22 août 2018;k3204.
6. Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l’incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019;169.
7. Fischer T, Zing NPC, Chiattonne CS, Federico M, Luminari S. Transformed follicular lymphoma. *Ann Hematol*. janv 2018;97(1):17-29.
8. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 1 mars 2007;109(5):1857-61.
9. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):3048-58.
10. Monnereau A. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Lymphome diffus à grandes cellules B. :12.
11. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O’Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*. oct 2017;34(10):2232-73.
12. Tilly H. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:10.
13. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. mai 2006;7(5):379-91.
14. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;5.
15. Jensen MC, Popplewell L, Cooper LJ, DiGiusto D, Kalos M, Ostberg JR, et al. Antitransgene Rejection Responses Contribute to Attenuated Persistence of Adoptively Transferred CD20/CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor Redirected T Cells in Humans. *Biol Blood Marrow Transplant*. sept 2010;16(9):1245-56.
16. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther*. 3 août 2015;15(8):1145-54.
17. Yakoub-Agha I. Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l’antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). 2017;16.
18. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 28 déc 2017;377(26):2531-44.

19. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb receives European Commission approval for CAR T cell therapy Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) for certain forms of relapsed or refractory large B-cell lymphoma.
20. Dreuillet C., Courcault E. Panorama des CAR-T cells en France: aspects cliniques, technico-réglementaires et actions de l'Inca dans le projet européen T²EVOLVE. 2 Déc 2021. 18e journée annuelle du réseau Oncocentre:29.
21. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 17 févr 2022;386(7):640-54.
22. Roschewski M, Longo DL, Wilson WH. CAR T-Cell Therapy for Large B-Cell Lymphoma — Who, When, and How? *N Engl J Med*. 17 févr 2022;386(7):692-6.
23. Sabine Fürst. Gestion clinique des CAR-T cells. Marseille: 18ème congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique; 2020 janv. (Programme d'Immunothérapie Cellulaire Institut Paoli Calmettes).
24. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. févr 2020;105(2):297-316.
25. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 3 janv 2019;380(1):45-56.
26. Sievers S, Watson G, Johncy S, Adkins S. Recognizing and Grading CAR T-Cell Toxicities: An Advanced Practitioner Perspective. *Front Oncol*. 24 juin 2020;10:885.
27. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. avr 2019;25(4):625-38.
28. Chatenoud L, Ferran C, Reuter A, Legendre C, Gevaert Y, Kreis H, Franchimont P, Bach JF. Systemic Reaction to the Anti-T-Cell Monoclonal Antibody OKT3 in Relation to Serum Levels of Tumor Necrosis Factor and Interferon- α . *N Engl J Med*.; 1989.
29. Frey N, Porter D. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. avr 2019;25(4):e123-7.
30. Jain T, Bar M, Kansagra AJ, Chong EA, Hashmi SK, Neelapu SS, et al. Use of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Clinical Practice for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. déc 2019;25(12):2305-21.
31. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 28 déc 2017;377(26):2531-44.
32. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 17 févr 2022;386(7):629-39.
33. Gottschalk A. The early years with Hal Anger. *Semin Nucl Med*. juill 1996;26(3):171-9.
34. Croll MN. Nuclear medicine instrumentation. Historic perspective. *Semin Nucl Med*. janv 1994;24(1):3-10.
35. Ter-Pogossian MM. The origins of positron emission tomography. *Semin Nucl Med*. juill 1992;22(3):140-9.
36. Ido T, Wan CN, Fowler JS, Wolf AP. Fluorination with molecular fluorine. A convenient synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose [Internet]. ACS Publications. American Chemical Society; 1977 [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00433a037>
37. Ido T, Wan CN, Casella V, Fowler JS, Wolf AP, Reivich M, et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Label Compd Radiopharm*. 1978;14(2):175-83.

38. Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, Casella V, Christman DR, Fowler JS, et al. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 1977;18(10):990-6.
39. Rahman WT, Wale DJ, Viglianti BL, Townsend DM, Manganaro MS, Gross MD, et al. The impact of infection and inflammation in oncologic 18F-FDG PET/CT imaging. *Biomed Pharmacother.* sept 2019;117:109168.
40. Razungles J, Cavaillès V, Jalaguier S, Teyssier C. L'effet Warburg: De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. *médecine/sciences.* nov 2013;29(11):1026-33.
41. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, Kanegae K, Zhao S, Hikosaka K, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2001;42(10):1551-5.
42. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCready VR, Bourguignon M, Mazière B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol.* mai 1998;25(4):317-22.
43. Salaün PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Actualisation des recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. *Bull Cancer (Paris).* mars 2019;106(3):262-74.
44. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 20 sept 2014;32(27):3048-58.
45. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* août 2009;50(8):1257-60.
46. Ceriani L, Gritti G, Cascione L, Piroso MC, Polino A, Ruberto T, et al. SAKK38/07 study: integration of baseline metabolic heterogeneity and metabolic tumor volume in DLBCL prognostic model. *Blood Adv.* 20 mars 2020;4(6):1082-92.
47. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, Phillips M, Møller H, Fields PA, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juill 2016;43(7):1209-19.
48. Tout M, Casasnovas O, Meignan M, Lamy T, Morschhauser F, Salles G, et al. Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a Lymphoma Study Association report. *Blood.* 11 mai 2017;129(19):2616-23.
49. Schmitz C, Hüttmann A, Müller SP, Hanoun M, Boellaard R, Brinkmann M, et al. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* janv 2020;124:25-36.
50. Mikhaeel NG, Heymans MW, Eertink JJ, de Vet HCW, Boellaard R, Dührsen U, et al. Proposed New Dynamic Prognostic Index for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: International Metabolic Prognostic Index. *J Clin Oncol.* 20 juill 2022;40(21):2352-60.
51. Im HJ. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? 2018;11.
52. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* févr 2015;42(2):328-54.
53. Cottreau AS, Nioche C, Dirand AS, Clerc J, Morschhauser F, Casasnovas O, et al. ¹⁸F-FDG PET Dissemination Features in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Are Predictive of Outcome. *J Nucl Med.* janv 2020;61(1):40-5.
54. Cottreau AS, Meignan M, Nioche C, Capobianco N, Clerc J, Chartier L, et al. Risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT†. *Ann Oncol.* mars 2021;32(3):404-11.
55. Cottreau AS, Meignan M, Nioche C, Clerc J, Chartier L, Vercellino L, et al. New Approaches in Characterization of Lesions Dissemination in DLBCL Patients on Baseline PET/CT. *Cancers.* 8 août 2021;13(16):3998.

56. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):3059-68.
57. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, Tessoulin B, Rossi C, D'Aveni-Piney M, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 24 nov 2020;4(22):5607-15.
58. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev*. mars 2019;34:45-55.
59. Patel NH, Osborne MT, Teague H, Parel P, Svirydava M, Sorokin AV, et al. Heightened splenic and bone marrow uptake of 18F-FDG PET/CT is associated with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis by CCTA in psoriasis: An observational study. *Atherosclerosis*. déc 2021;339:20-6.
60. Pijl JP, Kwee TC, Slart RHJA, Yakar D, Wouthuyzen-Bakker M, Glaudemans AWJM. Clinical implications of increased uptake in bone marrow and spleen on FDG-PET in patients with bacteremia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2021;48(5):1467-77.
61. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*. 15 août 2018;78(16):4786-9.
62. Zhu L, Meng Y, Guo L, Zhao H, Shi Y, Li S, et al. Predictive value of baseline ¹⁸F-FDG PET/CT and interim treatment response for the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. *Oncol Lett*. 18 déc 2020;21(2):132.
63. Eertink JJ, van de Brug T, Wiegers SE, Zwezerijnen GJC, Pfaehler EAG, Lugtenburg PJ, et al. 18F-FDG PET baseline radiomics features improve the prediction of treatment outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2022;49(3):932-42.
64. Galtier J, Vercellino L, Chartier L, Olivier P, Tabouret-Viaud C, Mesguich C, et al. PET-imaging assessment for guiding strategy in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma receiving CAR T-cells. *Haematologica*. 9 juin 2022;
65. Cohen D, Luttwak E, Beyar-Katz O, Hazut Krauthammer S, Bar-On Y, Amit O, et al. [18F]FDG PET-CT in patients with DLBCL treated with CAR-T cell therapy: a practical approach of reporting pre- and post-treatment studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2022;49(3):953-62.
66. Vercellino L, Cottureau AS, Casasnovas O, Tilly H, Feugier P, Chartier L, et al. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood*. 16 avr 2020;135(16):1396-405.
67. Iacoboni G, Simó M, Villacampa G, Catalá E, Carpio C, Díaz-Lagares C, et al. Prognostic impact of total metabolic tumor volume in large B-cell lymphoma patients receiving CAR T-cell therapy. *Ann Hematol*. sept 2021;100(9):2303-10.
68. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2015;42(2):328-54.
69. Derlin T, Schultze-Florey C, Werner RA, Möhn N, Skripuletz T, David S, et al. 18F-FDG PET/CT of off-target lymphoid organs in CD19-targeting chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Nucl Med*. janv 2021;35(1):132-8.
70. Deng L, Liu L, Ding H, Zhang S, Wang W, Zhang W, et al. The Value of Diffuse Splenic and Hepatic 18F-FDG Uptake on PET/CT in Diagnosing Patients with Anemia. Filippi L, éditeur. *Contrast Media Mol Imaging*. 23 févr 2022;2022:1-7.
71. Boursier C, Duval X, Mahida B, Hoen B, Goehringer F, Selton-Suty C, et al. Hypermetabolism of the spleen or bone marrow is an additional albeit indirect sign of infective endocarditis at FDG-PET. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. déc 2021;28(6):2533-42.
72. Crispe IN. The Liver as a Lymphoid Organ. *Annu Rev Immunol*. 1 avr 2009;27(1):147-63.
73. Keramida G, Potts J, Bush J, Verma S, Dizdarevic S, Peters AM. Accumulation of 18F-FDG in the Liver in Hepatic Steatosis. 2014;6.
74. Yue X, Wang J, Ye F, Xiao D. Mean standardized uptake value (SUV_{mean}) and global hepatic glycolysis as potential imaging markers reflecting hepatic functional capacity: evidence from 18F-FDG PET/CT. *Hippokratia*. déc 2018;22(4):122-6.

75. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol.* mai 2016;13(3):267-76.
76. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol.* mars 1997;181(3):257-66.
77. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 11 févr 1999;340(6):448-54.
78. Zhou Z, Xu MJ, Gao B. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cell Mol Immunol.* mai 2016;13(3):301-15.
79. Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, Melenhorst JJ, Maude SL, Frey N, et al. Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov.* juin 2016;6(6):664-79.
80. Ilyas H, Mikhaeel NG, Dunn JT, Rahman F, Møller H, Smith D, et al. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 juill 2018;45(7):1142-54.
81. Tutino F, Puccini G, Linguanti F, Puccini B, Rigacci L, Kovalchuk S, et al. Baseline metabolic tumor volume calculation using different SUV thresholding methods in Hodgkin lymphoma patients: interobserver agreement and reproducibility across software platforms. *Nucl Med Commun.* 1 mars 2021;42(3):284-91.
82. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer.* 15 déc 2018;124(24):4622-32.
83. Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood.* 23 nov 2017;130(21):2295-306.
84. Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov.* 2 août 2018;8(8):958-71.
85. Wang J, Hu Y, Yang S, Wei G, Zhao X, Wu W, et al. Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Predicting the Adverse Effects of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* juin 2019;25(6):1092-8.
86. Ruff A, Ballard HJ, Pantel AR, Namoglu EC, Hughes ME, Nasta SD, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Following Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Large B-cell Lymphoma. *Mol Imaging Biol.* déc 2021;23(6):818-26.
87. Zhou Y, Li J, Zhang X, Jia T, Zhang B, Dai N, et al. Prognostic Value of Radiomic Features of 18F-FDG PET/CT in Patients With B-Cell Lymphoma Treated With CD19/CD22 Dual-Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Front Oncol.* 7 févr 2022;12:834288.
88. Spiegel JY, Patel S, Muffly L, Hossain NM, Oak J, Baird JH, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nat Med.* août 2021;27(8):1419-31.
89. Brudno JN, Somerville RPT, Shi V, Rose JJ, Halverson DC, Fowler DH, et al. Allogeneic T Cells That Express an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B-Cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Without Causing Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2016;34(10):1112-21.
90. Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. « Off-the-shelf » allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* mars 2020;19(3):185-99.

ANNEXES

Annexe I - Score ICE (extrait de Yakoub-Agah et al [24])

Table 8. Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) score to neurological toxicity assess. Adapted from Lee et al.²⁸

Test	Points
Orientation: orientation to year, month, city, hospital	4
Naming: ability to name three objects (e.g. table, television, pillow)	3
Following commands: ability to follow simple commands (e.g. "smile" or "open your mouth")	1
Writing: ability to write a standard sentence (e.g. "Happy to have my family around")	1
Attention: ability to count backwards from 100 by 10	1

Annexe II - échelle en 5 points de Deauville et évaluation de la réponse selon Lugano

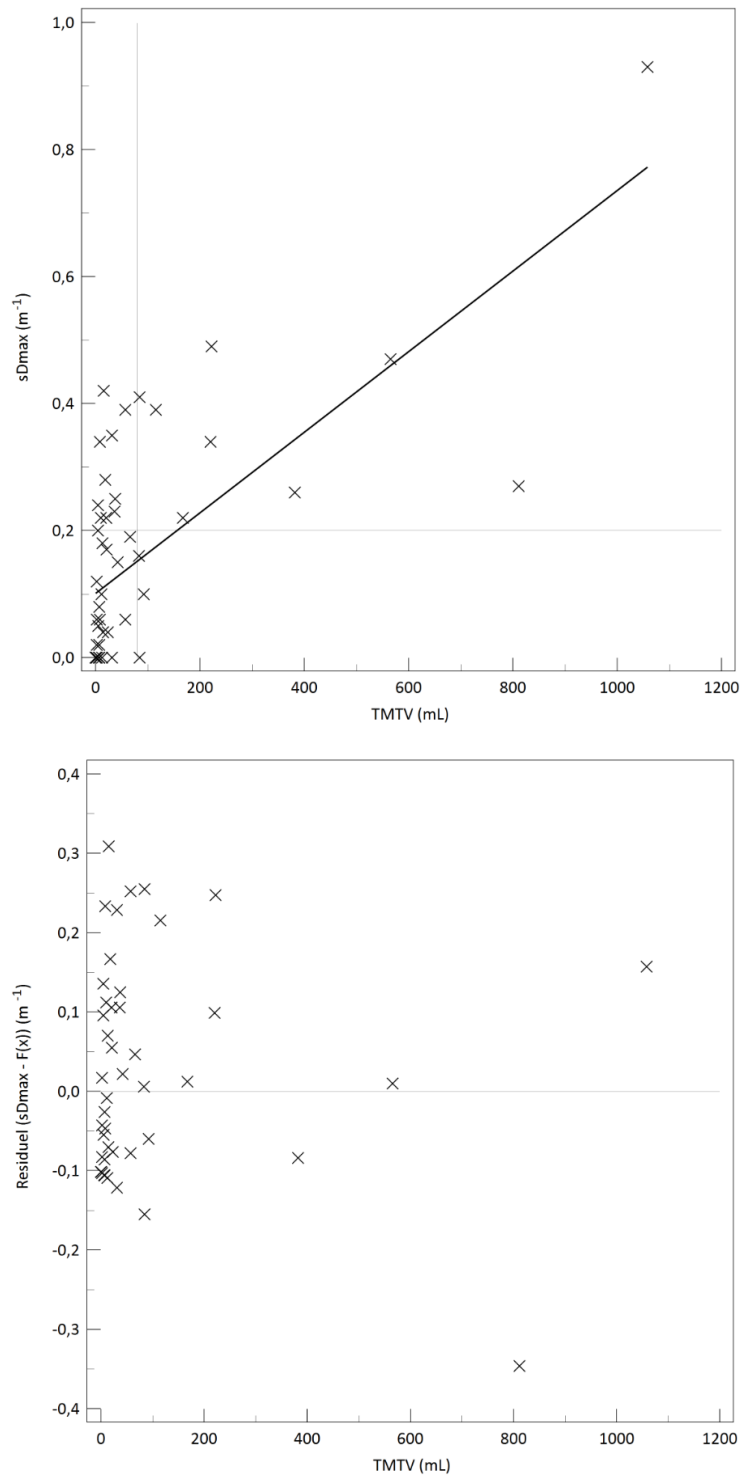
Score	Description
1	No uptake
2	Uptake \leq mediastinum
3	Uptake $>$ mediastinum but \leq liver
4	Uptake moderately increased above liver at any site
5	Markedly increased uptake above liver at any site
NE	Not evaluable
X	Any areas of uptake not likely to be related to lymphoma

Note: Data from Cheson et al.¹⁰

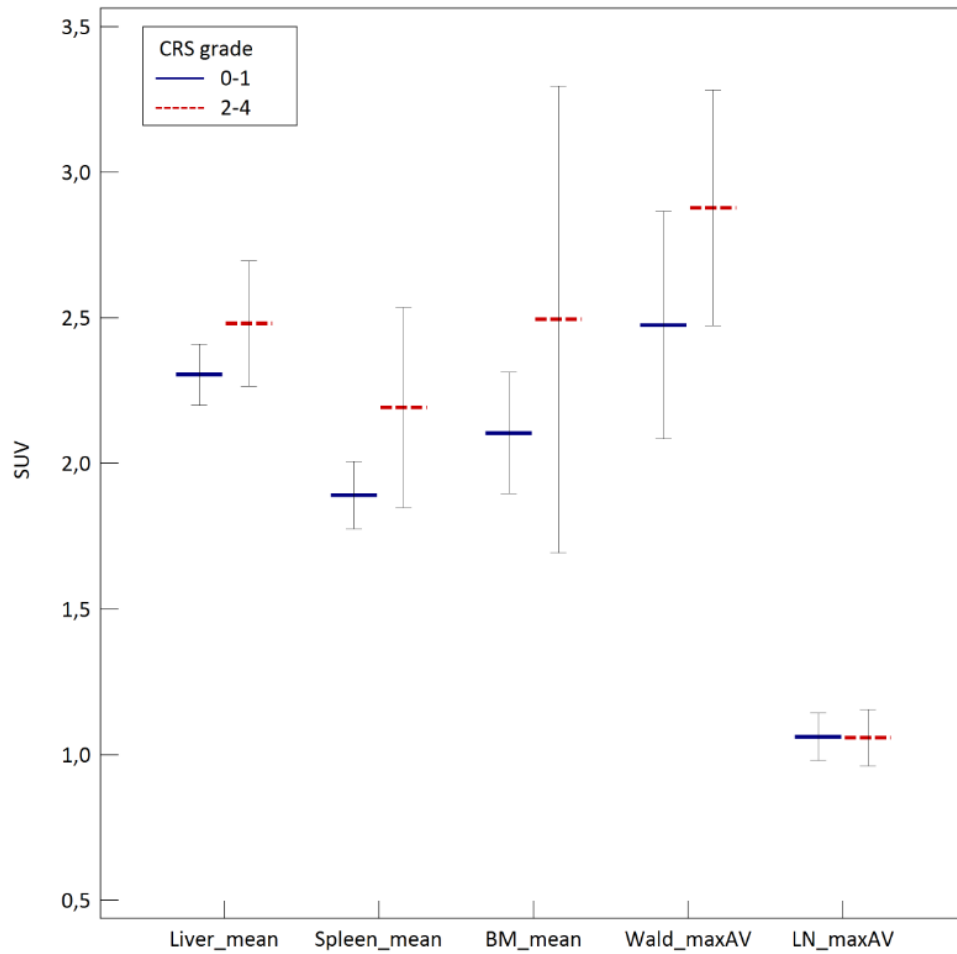
Lesion 5PS	Change from screening	New lesions	Lugano response
1, 2, or 3	Decrease	No	CMR
4 or 5	Decrease	No	PMR
4 or 5	No change	No	NMR
4 or 5	Increase	Yes/no	PMD
Any	Any	Yes	PMD

Abbreviations: PET, positron emission tomography; 5PS, 5-point scale; CMR, complete metabolic response; PMR, partial metabolic response; NMR, no metabolic response; PMD, progressive metabolic disease.

Annexe III - (A) Diagramme de dispersion du sDmax par rapport au TMTV avec droite de régression linéaire et **(B)** distribution du résiduel centrée sur 0.



Annexe IV - Répartition des valeurs moyenne de SUV (\pm écart type de la moyenne) des organes lymphoïdes sains selon la présence d'un CRS de grade 0-1 ou d'un CRS de grade 2-4.



Annexe V - Variables pronostiques/prédictives indépendantes de la survie, réponse et toxicité issues de la TEP au [¹⁸F]FDG chez les patients traités par cellules CAR-T pour un LBDGC rapportées dans la littérature.

Auteur	année	n	Population	MTV	(s)Dmax	OS	PFS	EP	OR	CRS	ICANS
Cohen	2021	48	LBDGC avant cellules CAR-T	41% ^{SUVmax} (13,5 mL)	-	SUVmax LDH ECOG	-	-	-	Null	Null
Vercellino	2020	116	LBDGC avant cellules CAR-T	41% ^{SUVmax} (80 mL)	-	MTV CRP EN sites	MTV CRP EN sites	MTV CRP EN sites	-	-	-
Zhu	2020	64	LBDGC avant chimiothérapie	40% ^{SUVmax} (133 mL)	-	-	AA stage -	-	-	-	-
Cottreau	2021	290	LBDGC avant chimiothérapie	41% ^{SUVmax} (220 mL)	sDmax (0,25 à 0,32 m ⁻¹)	sDmax MTV ECOG	sDmax MTV ECOG	-	-	-	-
Iacobini	2021	35	LBDGC avant cellules CAR-T	41% ^{SUVmax} (25 mL)	-	-	MTV	-	-	-	-
Eertink	2021	117	LBDGC avant chimiothérapie	SUV≥4,0 (NA)	Dmax (NA)	-	Dmax ^{bulk} SUV ^{peak} MTV	-	-	-	-
Cottreau	2020 (AoO)	291	LBDGC avant chimiothérapie	41% ^{SUVmax} (220 mL)	sDmax (0,32 m ⁻¹)	MTV sDmax	MTV sDmax ECOG	-	-	-	-
Cottreau	2020 (JNM)	95	LBDGC avant chimiothérapie	41% ^{SUVmax} (394 mL)	Dmax (58 cm)	Dmax	MTV Dmax	-	-	-	-
Galtier	2022	119	LBDGC avant cellules CAR-T	41% ^{SUVmax} (80 mL)	-	LDH TMTV	LDH	LDH TMTV	-	-	-
Derlin	2020	10	LBDGC avant cellules CAR-T	45% ^{SUVmax} (NA)	-	-	-	-	-	Null	SUVmax

VALEUR PRONOSTIQUE ET PRÉDICTIVE DE LA TEP/TDM AU [18F]FDG CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR CAR-T CELLS POUR UN LYMPHOME B DIFFUS À GRANDES CELLULES

Introduction – Les CAR-T cells, autorisés depuis 2017, bouleversent le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) réfractaire ou en rechute. Parmi les effets indésirables de ce traitement, les syndromes de relargage cytokinique et neurotoxiques sont fréquents et parfois graves. La TEP est un examen indispensable dans l'évaluation du patient, avant et après l'administration des CAR-T cells. La distance séparant les deux lésions les plus éloignées, le Dmax, est récemment apparue comme un facteur pronostique dans le LBDGC. L'objectif de notre étude est de déterminer la valeur pronostique et prédictive des effets indésirables de la TEP au [18F]FDG chez les patients traités par CAR-T cells pour un LBDGC.

Matériels et méthodes – Cinquante-six patients ont été inclus dans cette étude. Pour chaque TEP au [18F]FDG réalisée avant l'administration des CAR-T cells, le SUVmax des lésions, leurs volumes métaboliques (TMTV), le Dmax standardisé à la surface corporelle (sDmax) et le nombre de sites extra-ganglionnaires ont été mesurés. Le métabolisme des organes lymphoïdes sains et du foie ont été mesurés. La survie sans progression et la survie globale étaient estimées selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats – Le sDmax $> 0,15 \text{ m}^{-1}$ et le TMTV $> 36 \text{ mL}$ étaient respectivement les uniques facteurs pronostiques indépendants de la survie globale ($p=0,008$) et de la survie sans progression ($p<0,001$). Le TMTV et le sDmax étaient positivement corrélés entre eux ($p<0,001$). La CRP $> 35 \text{ mg/L}$ ($p=0,006$) et le SUVmean hépatique $> 2,5$ ($p=0,027$) étaient indépendamment associées à la survenue d'un CRS de grade 2 à 4. Aucune variable n'était associée à la survenue d'une neurotoxicité.

Conclusion – Sous réserve de la validation de ces résultats dans d'autres séries, l'utilisation en routine du sDmax, du métabolisme hépatique et de la CRP permettrait d'adapter la prise en charge des patients selon leur probabilité a priori de réponse au traitement et de survenue d'effets indésirables.

Mots-clés – lymphome B diffus à grandes cellules ; CAR-T cells ; tomographie par émission de positons ; fluorodésoxyglucose ; facteurs pronostiques ; sDmax

PROGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF [18F]FDG PET/CT IN PATIENTS TREATED WITH CAR-T CELLS FOR DIFFUSE LARGE CELL B LYMPHOMA

Introduction – Approved in 2017, CAR-T cells are revolutionising the treatment of refractory or relapsed diffuse large cell B lymphoma (DLBCL). Among the adverse effects of this treatment, cytokine release and neurotoxic syndromes are frequent and sometimes severe. PET scans are an essential part of patient assessment, both before and after administration of CAR-T cells. Dmax is the distance between the two farthest lesions, and has recently emerged as a prognostic factor in LBDGC. The aim of our study was to determine the prognostic value of [18F]FDG PET in patients treated with CAR-T cells for LBDGC.

Materials and methods – Fifty-six patients were included in this study. For each [18F]FDG PET scan performed prior to CAR-T cell administration, lesion SUVmax, metabolic volumes (TMTV), Dmax standardised to body surface area (sDmax) and the number of extra-ganglionic sites were measured. Metabolism of healthy lymphoid organs and liver were measured. Progression-free survival and overall survival were estimated using the Kaplan-Meier method.

Results – sDmax $> 0.15 \text{ m}^{-1}$ and TMTV $> 36 \text{ mL}$ were the only independent prognostic factors for overall survival ($p=0.008$) and progression-free survival ($p<0.001$), respectively. TMTV and sDmax were positively correlated with each other ($p<0.001$). CRP $> 35 \text{ mg/L}$ ($p=0.006$) and liver SUVmean > 2.5 ($p=0.027$) were independently associated with the occurrence of CRS \geq grade 3. No variables were associated with the occurrence of neurotoxicity.

Conclusion – Subject to validation of these results in other series, use of sDmax, liver metabolism and CRP would allow management of patients according to their prior likelihood of response to treatment and occurrence of adverse events.

Keywords – Diffuse Large B-Cell Lymphoma ; CAR-T cells ; Positron-Emission tomography ; fluorodeoxyglucose ; prognostic factors ; sDmax ;