

# LE LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B :

## NOUVEAU TRAITEMENT RÉVOLUTIONNAIRE PAR DES CELLULES IMMUNITAIRES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉES APPELÉES «CAR T CELLS»

MAQUET C (1), BEGUIN Y (1), DE PRIJCK B (1), WILLEMS E (1), SERVAIS S (1)\*, BONNET C (1)\*

**RÉSUMÉ :** Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est le type histologique de lymphome non Hodgkinien le plus fréquent. Le traitement de première ligne par immunochimiothérapie ne permet de guérir qu'environ 60 % des patients. Les patients présentant une maladie réfractaire à une première ligne de traitement ou en rechute dans les deux premières années suivant le traitement présentent un mauvais pronostic. Disponible depuis juin 2019, un nouveau traitement de 3<sup>ème</sup> ligne sous forme d'immunothérapie par CAR T cells (acronyme anglais de «chimeric antigen receptor T cells») semble modifier complètement le pronostic de ces patients, avec l'obtention d'une proportion importante de réponses complètes de longue durée. Les effets indésirables spécifiques liés à ce traitement demandent une prise en charge rapide et spécialisée.

**MOTS-CLÉS :** Lymphome - CAR T cells - Immunothérapie

**DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: A REVOLUTIONARY TREATMENT  
BASED ON GENETICALLY-MODIFIED IMMUNE CELLS CALLED  
CAR T CELLS**

**SUMMARY :** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin lymphoma. First-line immunochemotherapy cures approximately 60 % of patients. The prognosis of patients with refractory disease or with relapsed disease within the first two years after the end of treatment is highly unfavourable. Since June 2019, a new third-line treatment with CAR T cells (chimeric antigen receptor T cells) seems to completely modify the prognosis of these patients. A significant proportion of long-lasting complete responses is obtained with this revolutionary treatment. Quick specialized intervention is required for the unique side effects of this therapy.

**KEYWORDS :** Lymphoma - CAR T cells - Immunotherapy

### INTRODUCTION

Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC), représentant 30 % des lymphomes non Hodgkiniens (LNH) est le type histologique le plus fréquent de LNH. Son incidence mondiale est évaluée à 3 à 5 cas pour 100.000 habitants (600 nouveaux cas/an en Belgique).

Un traitement par immunochimiothérapie (le plus fréquemment R-CHOP = Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisolone) permet de guérir 60 % des patients. Environ 10 à 15 % des patients présentent une maladie réfractaire et 20 à 25 % rechutent après une réponse initiale au traitement. Ces deux dernières populations présentent un pronostic fortement défavorable.

Cet article présente la prise en charge du LBDGC et, plus particulièrement, les nouveaux traitements de troisième ligne, utilisant la technologie des CAR T cells (ou cellules T à récepteur antigénique chimérique).

### ÉPIDÉMIOLOGIE, DIAGNOSTIC ET CARACTÉRISATION

Le LBDGC est un lymphome agressif, se présentant habituellement par des adénopathies,

une organomégalie et/ou une infiltration d'un organe non lymphoïde. Ces anomalies peuvent être accompagnées de symptômes constitutionnels (perte de plus de 10 % du poids total en moins de 6 mois, sudations nocturnes persistant plus d'un mois et/ou fièvre vespérale pendant plus d'une semaine sans foyer infectieux apparent).

Le diagnostic est effectué par l'analyse anatomopathologique et immuno-phénotypique d'un ganglion prélevé par exérèse chirurgicale. Le LBDGC regroupe plusieurs entités histologiques hétérogènes aux caractéristiques phénotypiques et génétiques très différentes influençant le pronostic (1). Il est notamment divisé en deux sous-entités en fonction de l'algorithme de Hans, fondé sur l'analyse immuno-phénotypique des cellules tumorales : le LBDGC «Germinal Center B-cell-like» (CG) et le LBDGC «non Germinal Center B-cell-like» (nonGC). Le sous-type nonGC est associé à un pronostic défavorable.

### ÉVALUATION INITIALE

La prise en charge du patient dépend de plusieurs facteurs liés à la maladie (stade, taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH), nombre de localisations extra-ganglionnaires) et au patient (âge, état général), avec une attention particulière attachée aux comorbidités lors de la prise en charge d'un patient âgé. Ces données

(1) Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.

\*Co-derniers auteurs

Stade	Implication	Extension extra-nodale
<b>LIMITÉ</b>		
I	Une adénopathie ou un groupe d'adénopathies adjacentes	Une seule lésion extra-ganglionnaire
II	Deux ou plusieurs groupes d'adénopathies d'un seul côté du diaphragme	Stade I ou II avec une implication extra-nodale par contiguïté
II bulky	Stade II avec une masse > 7 - 7.5 cm	
<b>AVANCÉ</b>		
III	Adénopathies de chaque côté du diaphragme (ou adénopathie au-dessus du diaphragme et envahissement splénique)	Non applicable
IV	Atteintes extra-lymphatiques additionnelles non contiguës aux adénopathies	Non applicable

**Tableau I. Classification de Lugano.**

permettent de calculer le score pronostique du patient et de choisir le traitement le plus adapté.

L'évaluation initiale du patient comprend une anamnèse et un examen clinique complets, une biologie sanguine comprenant une formule hémoleucocytaire, l'évaluation des fonctions rénales et hépatiques, un dosage des LDH et de la B2-microglobuline et un screening sérologique (HBV, HCV, HIV). Le bilan d'extension comporte la réalisation d'une tomographie à émission de positons (PET-CT). Cet examen est répété en cours et en fin de cure afin d'évaluer la réponse de la maladie au traitement appliqué.

Le stade du lymphome est déterminé par la classification de Lugano en fonction du PET-CT (**Tableau I**). Le type de traitement proposé dépend des scores pronostiques dont les plus utilisés sont l'IPI («International Pronostic Index») et l'aalPI («age-adjusted International Pronostic Index») (**Tableau II**). En cas de suspicion d'atteinte du système nerveux central, une ponction lombaire à visée diagnostique est réalisée (avec parfois une IRM cérébrale).

Au vu de l'utilisation fréquente d'anthracyclines en première ligne et d'une hyperhydratation à visée néphroprotectrice nécessaire pour certaines chimiothérapies, une évaluation cardiologique par échographie cardiaque est nécessaire.

## TRAITEMENTS STANDARDS

### TRAITEMENT EN 1<sup>ÈRE</sup> LIGNE

L'immunochimiothérapie de référence en 1<sup>ère</sup> ligne du LBDGC est le R-CHOP précédemment décrit, une cure étant réalisée tous les 14 ou 21 jours (2). Depuis les années 2000, l'adjonction au CHOP du rituximab, un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20 présent à la surface

**Tableau II. Les scores pronostiques IPI et aalPI.**

IPI	aalPI
Âge > 60 ans	
LDH sérique > normal	LDH sérique > normal
Stades III-IV	Stades III-IV
Performance Status ≥ 2	Performance Status ≥ 2
Localisations extra-ganglionnaires > 1	

des cellules tumorales, permet une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie totale. En fonction de l'IPI, le nombre de cures de R-CHOP administrées varie de 4 à 6.

Pour les patients âgés, une immuno-chimiothérapie avec des doses adaptées peut être proposée. Une «pré-phase» thérapeutique constituée de méthylprednisolone, éventuellement couplée à la vincristine, peut améliorer l'état général du patient et diminuer la toxicité associée à la première cure de chimiothérapie.

Le R-ACVBP (= Rituximab, Adriamycine, Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine, Méthylprednisolone), traitement plus intense associé à de meilleurs taux de survie que le R-CHOP, peut être utilisé chez le patient jeune au pronostic défavorable.

Deux cures de méthotrexate intra-veineux à hautes doses (suivies d'un sauvetage par acide folinique) sont réalisées à titre de prophylaxie neuroméningée chez les patients à risque de rechute au niveau du système nerveux central.

La réponse au traitement, évaluée par PET-CT après 2 et/ou 4 cures et basée sur le score de Deauville, a une valeur pronostique (**Tableau III**) (3). Une intensification de la chimiothérapie suivie d'une autogreffe de cellules souches du sang périphérique est discutée chez les «répon-

**Tableau III. Score de Deauville, adapté de (3).**

Score de Deauville (en fonction de la fixation du <sup>18</sup> Ffluoro-déoxyglucose)	
Score 1	Absence de fixation supérieure au bruit de fond
Score 2	Fixation ≤ médiastin
Score 3	Fixation > médiastin mais ≤ foie
Score 4	Fixation > foie
Score 5	Augmentation prononcée de la fixation comparée à la fixation du foie et/ou progression

deurs lents» (PET-CT restant positif après deux cures, mais objectivant une rémission complète à la fin du traitement).

Le PET-CT, réalisé en fin de traitement, permet de déterminer les patients qui ne sont pas en rémission complète. Chez ces derniers, un nouveau prélèvement anatomo-pathologique est réalisé pour confirmer la persistance de la maladie, puis une chimiothérapie de rattrapage est initiée. Elle a pour objectif, chez les malades répondeurs de moins de 70 ans gardant un bon état général, une consolidation avec intensification chimiothérapeutique suivie d'une autogreffe.

### TRAITEMENT DE 2<sup>ÈME</sup> LIGNE

Après une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement correctement conduite, 40 % des patients ne sont pas guéris et présentent une maladie réfractaire ou rechutent après une réponse initiale au traitement.

Pour les patients suffisamment jeunes et gardant un bon état général compatible avec la réalisation d'une autogreffe de cellules souches (environ 50 % des patients), une chimiothérapie de rattrapage à base de platine (R-DHAP/Ox: Rituximab, Méthylprednisolone, Aracytine haute dose, Cisplatine/Oxaliplatine; R-ICE : Rituximab, Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide; ou R-GDP : Rituximab, Gemcitabine, Dexaméthasone, Cisplatine) est proposée. Environ 50 % de ces patients répondent favorablement à la chimiothérapie de rattrapage et peuvent bénéficier d'une intensification par autogreffe. Après autogreffe, 50 % des patients sont guéris. En conclusion, seulement 25 à 35 % des patients éligibles à l'autogreffe sont guéris par un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (Figure 1).

Pour les patients non éligibles à l'autogreffe, ceux n'ayant pas répondu à la chimiothérapie de rattrapage ou ayant rechuté après l'autogreffe, il n'y a que peu d'options thérapeutiques, à savoir l'inclusion dans un essai clinique, une

nouvelle ligne d'immunochimiothérapie, la proposition d'une allogreffe de cellules souches pour les patients suffisamment jeunes et en bon état général ou des traitements palliatifs.

En cas de maladie réfractaire à une 2<sup>ème</sup> (ou 3<sup>ème</sup>) ligne d'immunochimiothérapie, le taux de réponse à la ligne suivante de traitement est de 26 %, avec seulement 10 % de réponse complète et la survie médiane est seulement de 6 mois (17 % de survie à 2 ans) (4). Ces très mauvais résultats mettent en exergue la nécessité de nouvelles thérapies efficaces pour cette population.

Depuis 2019, le CHU de Liège est l'un des quatre centres hospitaliers Belges, et le seul en Wallonie, à pouvoir proposer aux patients réfractaires/récidivants après au moins deux lignes de traitement systémique une thérapie innovante : les CAR T cells.

## NOUVELLE THÉRAPIE PAR CAR T CELLS

### MÉCANISME D'ACTION

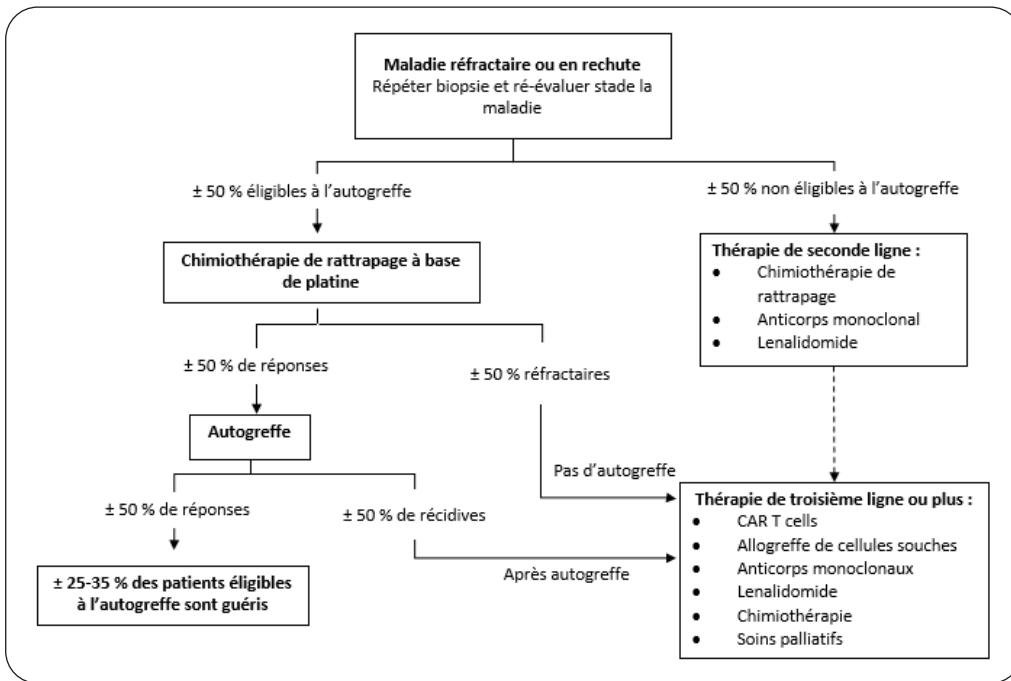
Les CAR T cells (ou chimeric antigen receptor T cells) sont des lymphocytes T prélevés chez le patient et modifiés génétiquement *ex vivo* pour exprimer un récepteur chimérique (le récepteur «CAR»). Ce récepteur contient à la fois un domaine de reconnaissance d'un antigène tumoral et un domaine intracellulaire d'activation des lymphocytes T, permettant ainsi aux lymphocytes T d'exercer leur activité cytotoxique sur les cellules tumorales.

Dans le cas du LBDGC, la cible est le CD19 qui est exprimé par les cellules tumorales et tous les lymphocytes B.

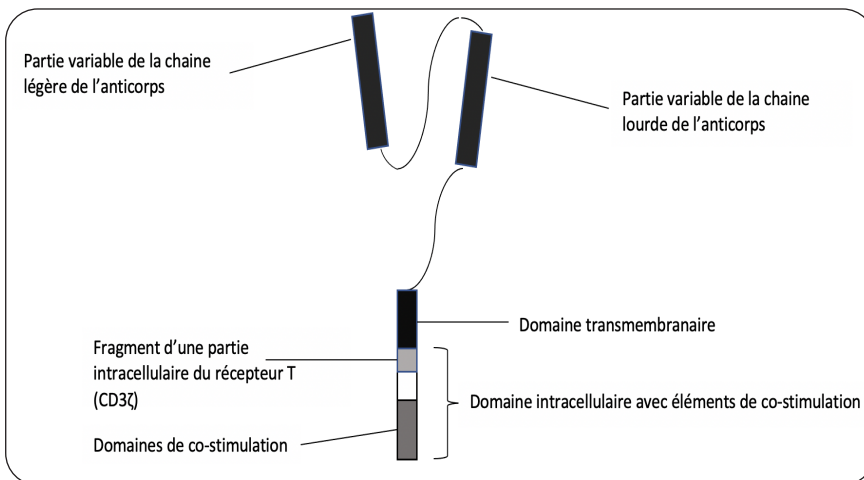
Le récepteur chimérique est constitué notamment de (Figure 2) (5) :

1) Un domaine extracellulaire de reconnaissance de l'antigène tumoral. Il s'agit d'un dérivé du domaine variable d'un anticorps monoclonal. Utiliser une partie d'anticorps monoclonal spécifique de la cible (CD19) permet une reconnaissance directe de l'antigène-cible (sans devoir passer par une présentation de l'antigène par une molécule de type complexe majeur d'histocompatibilité [CMH]).

2) Un domaine de signalisation intra-cellulaire. Celui-ci contient, le plus souvent, une partie intracellulaire du récepteur T (chaîne CD3ζ du récepteur des cellules T) et un ou plusieurs domaines de costimulation des lymphocytes T (par exemple, CD28 ou 4-1BB). Une fois que l'antigène se lie au domaine extra-cellulaire, le domaine de signalisation intra-cellulaire permet



**Figure 1.** Algorithme de traitement du LBDGC en rechute, adapté de (2).



**Figure 2.** Structure d'un récepteur chimérique présent à la surface des CAR T cells, adapté de (9)

une transduction du signal qui se traduit par une activation du lymphocyte, sa prolifération, sa survie et son activité cytotoxique.

De façon pratique, le traitement nécessite une récolte des lymphocytes T du patient par technique d'aphérèse (6). Les cellules sont, ensuite, envoyées en laboratoire pour leur sélection puis leur modification génétique (le plus souvent par un vecteur viral) pour leur permettre d'exprimer le récepteur chimérique. Les cellules sont, alors, cultivées pour en augmenter le nombre. Les CAR T cells sont, enfin, ré-infusées au patient après une lympho-déplétion par fludarabine et cyclophosphamide pour instaurer un environnement cytokinique *in vivo* favorable à la survie et l'expansion des CAR T cells.

Une chimiothérapie peut être administrée entre la séance d'aphérèse et la ré-infusion des CAR T cells. Elle a pour objectif d'éviter une dégradation trop rapide de l'état général du patient à cause d'une progression de la maladie et d'obtenir une masse tumorale la plus réduite possible au moment de l'infusion des CAR T cells (et ainsi augmenter les chances de réponse à ce traitement).

**INDICATIONS ET EFFICACITÉ DU TRAITEMENT PAR CAR T CELLS DANS LES LDGCB**

Les CAR T cells sont indiquées dans le traitement de LBDGC réfractaires ou récidivants chez des patients ayant déjà été traités par au moins deux lignes de traitement systémique (y

compris l'autogreffe) et présentant un «performance status (PS)» de 0 ou 1.

Une étude de phase 2 (7), comportant 111 patients ayant reçu une infusion de CAR T cells, rapporte un taux de réponse de 52 %, dont 40 % de réponse complète. Une autre donnée encourageante est le maintien au long cours de la réponse, avec une survie sans progression de 83 % à 1 an chez les patients qui présentent une réponse à 3 mois de l'infusion.

Les résultats d'une seconde étude de phase 2 (8) utilisant un autre type de CAR T cells sont également favorables (82 % de réponse avec 58 % de réponse complète), avec aussi un maintien de la réponse au long cours. Ces résultats sont fortement encourageants pour cette population de patients ayant une espérance de vie très réduite avec les traitements classiques.

Actuellement, deux types de CAR T cells sont disponibles en Belgique en dehors du cadre d'essais cliniques : axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) et tisagenlecleucel (Kymriah®). Ces traitements sont approuvés par l'agence européenne du médicament sur base d'essais cliniques de phase 2. Au CHU de Liège, 5 patients ont bénéficié de ce traitement dans cette indication en 2020, avec notamment 2 patients toujours en rémission complète à plus d'un an de l'infusion.

### TOXICITÉS SPÉCIFIQUES À CE NOUVEAU TRAITEMENT

Le revers de la médaille de cette thérapie innovante est qu'elle peut s'accompagner de manifestations indésirables spécifiques. Dans la plupart des cas, ces effets sont réversibles lorsqu'ils sont pris en charge immédiatement par une équipe expérimentée dans la gestion de ces complications (9). Par contre, tout retard de prise en charge ou une prise en charge inadaptée peut conduire à des complications sérieuses et parfois fatales. C'est pourquoi le patient est monitorisé de près en hospitalisation au cours des deux premières semaines après l'infusion des cellules. Après le retour au domicile, son renvoi immédiat vers le centre spécialisé en hématologie est obligatoire en cas de survenue d'événement indésirable.

Ces complications spécifiques comprennent :

1) Le syndrome de relargage cytokinique («Cytokine Release Syndrome, CRS»)

Survenant classiquement dans les deux semaines suivant l'infusion des CAR T cells, le CRS se manifeste par de la fièvre, une hypotension artérielle et/ou une hypoxie. C'est une complication fréquente qui concerne plus d'un

patient sur trois. La déstabilisation hémodynamique du patient peut s'aggraver rapidement et nécessiter une prise en charge aux soins intensifs pour bénéficier d'un support par amines vasopressives et une ventilation mécanique.

La physiopathologie de ce syndrome est liée à la libération massive de cytokines pro-inflammatoires (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-1, IL-6...) secondaire à l'activation majeure des cellules T. Cette activation se fait via leur récepteur artificiel (en l'absence de rétro-contrôle) et l'activation subséquente des monocytes et macrophages, provoquant une vasoplégie et une majoration de la perméabilité capillaire.

Comme ce syndrome est cliniquement difficilement différentiable d'un choc septique, une antibiothérapie empirique à large spectre est également débutée dès le premier pic de pyrexie, après réalisation de prélèvements microbiologiques.

À côté du traitement symptomatique et supportif, ce syndrome est traité par tocilizumab (un antagoniste du récepteur à l'interleukine-6). Son administration précoce permet une résolution rapide du CRS, sans perte d'efficacité du traitement anti-tumoral. L'utilisation de corticostéroïdes peut s'avérer inévitable, mais est réservée aux cas graves ne répondant pas au tocilizumab.

2) Le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunes effectrices («Immune Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS»)

Les CAR T cells peuvent être responsables d'une neurotoxicité, désignée par le terme ICANS, apparaissant dans les semaines suivant l'infusion. Le tableau clinique traduisant cette neurotoxicité peut être très variable : crises d'épilepsie, déficit moteur, confusion, troubles de la conscience, hypertension intra-crânienne,...

Les signes précoces sont une dysgraphie et une aphasie d'expression. Le patient peut, ensuite, présenter une dégradation neurologique rapide, avec une issue parfois fatale. Les patients sont donc évalués neurologiquement deux fois par jour durant leur hospitalisation, puis à chacune de leur visite pour une détection précoce d'une éventuelle neurotoxicité. En cas de suspicion d'ICANS, une prise en charge neurologique spécialisée rapide est indispensable, avec la réalisation d'un électroencéphalogramme, d'une imagerie par résonance magnétique cérébrale et parfois d'une ponction lombaire.

En plus du traitement symptomatique et l'administration prophylactique d'anti-épileptiques, le traitement de l'ICANS est le tocilizumab et/

ou les corticostéroïdes (selon le type de présentation).

La physiopathologie de l'ICANS reste peu connue. Il semblerait qu'elle soit liée à l'activation endothéliale, à la rupture de la barrière hémato-encéphalique et à des phénomènes d'excito-neurotoxicité (des taux majorés d'agonistes du récepteur NMDA, comme le glutamate, sont rapportés dans le liquide céphalo-rachidien des patients présentant un ICANS).

### LE RETOUR À DOMICILE APRÈS L'INFUSION DE CAR T CELLS

Au CHU de Liège, l'infusion de CAR T cells se réalise au cours d'une hospitalisation de 14 jours post-infusion. Au terme de l'hospitalisation, il est demandé au patient de séjourner dans une localisation lui permettant de se présenter dans notre centre hospitalier dans les 20 à 60 minutes en cas de problème médical et de rester sous la surveillance d'une tierce personne 24h/24.

Ces précautions sont prises pour permettre la prise en charge rapide et spécialisée de potentiels effets indésirables tardifs : syndrome de lyse tumorale tardif, ICANS, infections, complications secondaires aux cytopénies,...

Le patient doit porter à tout moment sur lui une carte d'identification certifiant qu'il vient de bénéficier d'un traitement par CAR T cells et qu'il nécessite une prise en charge spécialisée dans notre centre hospitalier en cas de complication. Cette carte est présentée à tout soignant (ambulancier, SMURiste,...) qui prend en charge le patient en dehors de l'hôpital. La centrale «100» de premier secours est également informée de tous les cas des patients traités par CAR T cells dans notre hôpital afin qu'un message d'alerte soit automatiquement généré en cas d'appel pour ce patient et pour qu'il soit orienté, le plus rapidement possible, vers notre centre pour sa prise en charge.

Le suivi intra-hospitalier est fréquent durant les premiers mois afin d'évaluer la réponse de la maladie lymphomateuse et prévenir et traiter les effets indésirables tardifs. C'est notamment le cas de l'hypogammaglobulinémie secondaire au déficit en lymphocytes B, pouvant amener à des infections fréquentes et nécessitant une supplémentation intra-veineuse. Le patient conserve une prophylaxie anti-infectieuse pendant plusieurs mois (par aciclovir et sulfaméthoxazole/triméthoprime).

## CONCLUSION

Les LBDGC sont les tumeurs hématologiques les plus fréquentes. Les traitements de première et seconde lignes sont assez standardisés. Malheureusement, 40 % des patients rechutent après ou progressent sous ces traitements. Dans ces cas, le pronostic est sombre. Accessible depuis juin 2019 en Belgique, une nouvelle immunothérapie par CAR T cells semble révolutionner le pronostic de ces patients. Cette thérapeutique peut, cependant, se compliquer d'effets indésirables spécifiques sévères qui nécessitent une prise en charge immédiate et spécialisée dans le centre de référence. Une sélection soigneuse des candidats à cette nouvelle option thérapeutique est nécessaire, en tenant compte du coût élevé de ce traitement et du déploiement logistique important qu'il nécessite.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chow VA, Shadman M, Gopal AK. Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;**132**:777-81.
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021;**384**:842-58.
3. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;**50**:1257-60.
4. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;**130**:1800-8.
5. Tokarew N, Ogonek J, Endres S, et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Br J Cancer* 2019;**120**:26-37.
6. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: Best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020;**105**:297-316.
7. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;**380**:45-56.
8. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;**20**:31-42.
9. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;**25**:625-38.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Bonnet, Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.  
Email : Christophe.Bonnet@chuliege.be