



HAL
open science

Gestion des toxicités des lymphocytes T exprimant un récepteur à l'antigène chimérique (CAR-T cells)

Amandine Le Bourgeois

► To cite this version:

Amandine Le Bourgeois. Gestion des toxicités des lymphocytes T exprimant un récepteur à l'antigène chimérique (CAR-T cells). *Bulletin du Cancer*, 2018, 105, pp.S188 - S197. <10.1016/S0007-4551(19)30049-9>. <hal-03486635>

HAL Id: hal-03486635

<https://hal.science/hal-03486635v1>

Submitted on 20 Jul 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Gestion des toxicités des lymphocytes T exprimant un récepteur à l'antigène chimérique (CAR-T cells)

Amandine Le Bourgeois

Service d'Hématologie Clinique, CHU Hôtel-Dieu, 44093 Nantes Cedex, France

Correspondance :

Amandine Le Bourgeois
amandine.lebourgeois@chu-nantes.fr

Mots clés

CAR T-cells
Syndrome de relargage
cytokinique
Tocilizumab
Syndrome encéphalitique
associées aux CAR T-cells

Keywords

CAR T-cells
Cytokine release
syndrome
Tocilizumab
CAR-t-cell-related
encephalopathy syndrome

■ Résumé

Les lymphocytes T exprimant un récepteur à l'antigène chimérique (CAR T-cells) représentent une thérapeutique innovante chez les patients atteints d'hémopathies malignes ou de cancers solides, avec de nombreux essais cliniques en cours. Les principales complications observées, après leur injection, sont des syndromes de relargage cytokinique (SRC) et des complications neurologiques. Ces effets secondaires sont généralement réversibles, mais peuvent se compliquer et entraîner le décès du patient. L'objectif de cette revue est de décrire les manifestations clinico-biologiques observées après l'injection de CAR T-cells, leur physiopathologie, ainsi que leur prise en charge. Cette dernière, ainsi que le traitement des complications viennent de faire l'objet de recommandations américaines au sein du groupe CARTOX (CAR T-cell-therapy-associated TOXicity working group), décrites dans cet article.

■ Abstract

Toxicity management of chimeric antigen receptor T-cells

Chimeric antigen receptor T-cells (CAR T-cells) represent a very promising treatment for both hematological malignancies and solid tumors. Many clinical trials are currently on-going to establish the role of this emerging therapy. The toxicities observed after CAR T-cells infusion are mostly represented by a cytokine release syndrome and neurological symptoms. Although reversible, these adverse events remain associated with morbidity and mortality in patients. The objective of this review is to describe these adverse events, also discussing their physiopathology and management, based on the recent recommendations published by the CARTOX working group (CAR T-cell-therapy-associated TOXicity working group) in the US.

Cet article fait partie du numéro supplément *Les cellules CAR-T : une révolution thérapeutique ?* réalisé avec le soutien institutionnel des partenaires Gilead : Kite et Celgene.

Introduction

Depuis les premiers travaux publiés sur l'utilisation de lymphocytes T exprimant un récepteur à l'antigène chimérique (CAR T-cells) anti-CD-19 chez les patients atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques réfractaires ou en rechutes [1-6], l'usage des CAR T-cells est en pleine expansion et offre de nouvelles perspectives thérapeutiques à de nombreux patients [7]. En effet, des CAR T-cells anti-CD-19 sont maintenant développés chez les patients atteints de lymphome B non hodgkinien (LNH B) et de leucémie lymphoïde chronique en rechute [8-11]. De plus, des CAR T-cells dirigés contre d'autres antigènes sont en cours de développement afin de traiter à la fois des patients atteints d'hémopathies malignes (Ex CAR T-cells anti-BCMA dans le myélome multiple [12,13], anti-FLT3 dans la leucémie aiguë myéloblastique [14]) et les cancers solides (Ex : CAR T-cells anti-CAIX dans le cancer du rein métastatique [15]). Par ailleurs, leur intérêt a été démontré chez des patients en rechute post-allogreffe, mais aussi dans une stratégie de « bridge to transplant » chez des atteints présentant une hémopathie réfractaire/rechute afin d'obtenir une rémission en pré-allogreffe [16].

Comme cela a été décrit après les traitements par anticorps bi-spécifiques CD3/CD19 (blinatumomab), un certain nombre de complications liées à l'activation de l'immunité T ont été observés (Tableau 1). Les complications neurologiques mises en évidence après injection de CAR T-cells sont fréquentes et, à l'instar du blinatumomab, elles sont généralement transitoires et réversibles. Cependant, certaines manifestations graves (hypertension intracrânienne, état de mal épileptique) sont responsables d'une morbi-mortalité importante. Le syndrome de relargage cytokinique (SRC) est quant à lui plus fréquemment observé après injection de CAR T-cells qu'après traitement par blinatumomab [17]. Le SRC est lié à la libération de nombreuses chimiokines et cytokines suite à l'activation des CAR T-cells après reconnaissance de l'antigène tumoral. Selon les études, entre 20 et 50 % des patients présentent un SRC sévère après injection de CAR T-cell. D'autres complications ont été décrites dans une moindre fréquence : syndromes d'activations macrophagiques, anaphylaxies, syndromes de lyse tumoral, toxicités sur des tissus non tumoraux exprimant l'antigène cible [1,8,15,18,19] (Tableau 1).

Les objectifs de cette revue sont de décrire avec exhaustivité les différentes complications clinico-biologiques observées après injection de CAR T-cells ainsi que leur traitement. La prise en charge de ces complications a fait l'objet de plusieurs recommandations d'experts dans de nombreuses revues scientifiques [17,18,20-22]. Cet article résume les différentes publications formulées par ces experts, en s'appuyant fortement sur les recommandations récemment publiées par le groupe américain CARTOX (CAR T-cell-therapy-associated TOXicity working group), comprenant des médecins spécialisés dans la prise en charge des patients traités par CAR T-cells (hématologue, cancérologue, réanimateurs, neurologue, immunologiste, pharmacologue...) [18].

TABLEAU 1
Résumé des différentes manifestations clinico-biologiques observées après injection de CAR T-cells.

Complications systémiques :	<ul style="list-style-type: none"> - fièvre - malaise, - asthénie, - anorexie, - arthralgie
Complications neurologiques :	<ul style="list-style-type: none"> - céphalée, - confusion, - altération de la vigilance, - délire, - hallucination, - aphasie, - apraxie, - ataxie, - catatonie, - dysmétrie, - myoclonie, - paralysie faciale, - convulsion
Complications hépatiques :	<ul style="list-style-type: none"> - cytolysé, - cholestase
Complications hématologiques :	<ul style="list-style-type: none"> - anémie, - thrombopénie - neutropénie, - aplasie fébrile - lymphopénie, - allongement du temps de thrombine - allongement du TCA - élévation des D-dimère - hypofibrinogénémié - CIVD, - SAM - hypogammaglobulinémie
Complications musculo-squelettiques :	<ul style="list-style-type: none"> - myalgie - élévation des CPK - faiblesse musculaire
Complications cardiovasculaires :	<ul style="list-style-type: none"> - tachycardie, - hypotension, - arythmie, - altération de la FEVG, - élévation des troponines - allongement du QT
Complications pulmonaires :	<ul style="list-style-type: none"> - hypoxie - tachypnée
Complications rénales :	<ul style="list-style-type: none"> - IRA - hyponatrémie - hypokaliémie - hypophosphorémie - syndrome de lyse tumorale
Complications gastro-intestinales :	<ul style="list-style-type: none"> - nausée, - vomissement, - diarrhée

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, CPK : créatine kinase, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, IRA : insuffisance rénale aiguë, SAM : syndrome d'activation macrophagique.

Le syndrome de relargage cytokinique

Le SRC est la complication la plus fréquente après injection de CAR T-cells. Il peut être isolé ou associé à d'autres manifestations telles que des complications neurologiques. Le délai médian de survenu est de 5 jours et son paroxysme a lieu au cours de la deuxième semaine [18,21].

Le SRC est la conséquence de l'activation des CAR T-cells après reconnaissance de l'antigène tumoral, entraînant la libération de cytokines et de chimiokines (IL-2, l'IL-6, IFN γ , le GM-CSF...) et l'activation de cellules mononucléées et de cellules dendritiques libérant à leur tour de l'IL-1, IL-6, IL-10, IFN α , CCL3, CCL4 [17,18,20, 21]...

La fièvre est le symptôme le plus souvent observé lors des SRC. Celle-ci peut s'accompagner d'une mauvaise tolérance hémodynamique et/ou respiratoire [17,18, 20-22]. Ainsi un monitoring clinique et biologique régulier doit être réalisé (cf § Management et prévention des toxicités). En cas de syndrome fébrile, même si le tableau clinique est fortement évocateur d'un SRC, un bilan infectieux et la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste sont nécessaires [18]. En effet, le sepsis est le principal diagnostic différentiel à évoquer. De même, un syndrome d'activation macrophagique est à rechercher, principalement en cas d'hyperferritinémie majeure accompagnée de défaillances d'organes (cf § syndrome d'activation macrophagique), En parallèle des

manifestations systémiques, le SRC peut être à l'origine d'une toxicité sur différents organes ; tel qu'une cytolyse ou une cholestase hépatique, une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale aiguë, une altération de la fonction myocardique.... Le *Tableau 1* résume l'ensemble des manifestations clinico-biologiques observées après injection de CAR T-cells ; la majorité de ces symptômes pouvant s'intégrer dans le SRC.

En cas de SRC, une réévaluation toutes les 12 heures du grade de toxicité est nécessaire. Le *Tableau 2* résume la classification des différents grades de toxicité du SRC selon le groupe CARTOX [18]. Cette classification a été adaptée de la classification de Lee *et al.*, utilisée pour grader les SRC après immunothérapie au sens large [20]. Elle s'appuie sur l'évaluation de la gravité de l'hypotension artérielle, de l'hypoxie ainsi que des toxicités spécifiques d'organes. Les toxicités d'organes doivent, quant à elles, être évaluées selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.03). Une autre classification, nommée Penn grading scale, développée par Porter *et al.*, à l'université de Pennsylvanie, sépare en 4 groupes de gravité les SRC (bénin, modéré, sévère, mise en jeu du pronostic vital) [23]. Cette classification est proche de celle développée par Lee *et al.*, mais est plutôt basée sur les moyens mis en place pour suppléer les défaillances d'organes que sur la mesure des différents paramètres vitaux (*Tableau 2*). Différents facteurs de risque de SRC ont été décrits à ce jour. Dans une étude menée chez 133 adultes traités par CAR

TABLEAU 2

Gradation du syndrome de relargage cytokinique (SRC), selon le CARTOX groupe (CAR-t-cell-therapy-associated TOXicity Working Group) [18] et le Penn Grading Scale [23].

Classification du SRC selon le groupe CARTOX [18] (inspirée de la publication de Lee <i>et al.</i> [20])				
Symptôme de SRC	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Signes vitaux				
Fièvre (> 38 °C)	oui	NA	NA	NA
Hypotension (TA systolique < 90 mmHg)	non	Correction avec remplissage IV ou faible dose de vasopresseurs	Nécessité d'une forte dose de vasopresseurs* ou de plusieurs vasopresseurs	Menace vitale
Hypoxie (saturation < 90 %)	non	FiO2 < 40 %	FiO2 > 40 %	Ventilation mécanique
Toxicité d'organe#	Grade 1	Grade 2	Grade 3 ou cytolyse de grade 4	Grade 4 à l'exception cytolyse de grade 4
Classification du SRC selon le Penn Grading Scale [23]				
Grade	Bénin	Modéré	Sévère	Mise en jeu du pronostic vital
	- Réaction bénigne ne nécessitant que des mesures symptomatiques telles que des antipyrétiques, antiémétiques	- Dysfonction d'organe de grade 2 (ou cytolyse grade 3), - Patient hospitalisé pour la prise en charge du SRC	- Dysfonction d'organe de grade 3 (ou cytolyse grade 4), - Hypotension artérielle nécessitant un remplissage IV ou faible dose de vasopresseurs, - Coagulopathie nécessitant un traitement par plasma frais congelé, - Hypoxie nécessitant une oxygénothérapie ou ventilation non invasive.	- manifestations cliniques mettant en jeu le pronostic vital du patient, telles qu'une hypotension nécessitant de forte dose de traitement vasopresseur, ou hypoxie impliquant une ventilation mécanique...

* une forte dose de vasopresseur est définie par : noradrénaline \geq 20 μ g/min, dopamine \geq 10 μ g/kg/min, adrénaline \geq 10 μ g/min

: Les toxicités spécifiques d'organes sont listées dans le tableau 1 et évaluées en fonction de la gradation CTCAE version 4.03

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events, NA : non applicable, SRC : syndrome de relargage cytokinique, TA : tension artérielle.

T-cells anti-CD19, Hay *et al.*, ont identifiés comme facteurs de risque de SRC : l'usage d'une lymphodéplétion associant de la fludarabine à l'endoxan, une masse tumorale importante, une thrombopénie avant l'injection de CAR T-cells, une dose élevée de CAR T-cells ainsi que l'usage de CAR T-cells non enrichi avec une sélection de lymphocytes T CD8+ mémoire [24]. Parmi ces facteurs, seuls une dose élevée de CAR T-cells injectée et l'usage d'une lymphodéplétion associant de la fludarabine à l'endoxan étaient associés à une risque de SRC ≥ 4 (vs SRC grade 1-3) [24]. Quant à lui, le groupe CARTOX reconnaît l'âge élevé du patient, la présence de comorbidités et le développement précoce d'un SRC (< 3 jours) comme des situations

à risque de SRC grave [18]. Certaines molécules telles que l'IL-6, l'IL-15, l'IL-8, l'IFN γ , TNF ont été identifiées comme associées à un SRC grave en cas de taux élevé au moment ou le jour suivant l'injection de CAR T-cells [9,25], et pourraient être utilisées comme biomarqueurs. Cependant ces résultats nécessitent d'être confirmés afin d'être validés, ce d'autant plus qu'en fonction du type de CAR T-cells utilisé, les résultats ne semblent pas corrélés.

En fonction du grade de SRC, le groupe CARTOX a formulé des recommandations de prise en charge à la fois vis-à-vis des mesures de réanimation, de l'usage des anti-infectieux, des antipyrétiques... (Tableau 3). L'expansion des CAR T-cells est

TABLEAU 3

Recommandations vis-à-vis de la prise en charge du syndrome de relargage cytokinique (SRC), selon le CARTOX groupe (CAR-t-cell-therapy-associated TOXicity Working Group) [18].

Grade de SRC	Symptômes	Prise en charge
Grade 1	Fièvre et toxicité d'organe	<ul style="list-style-type: none"> - le paracétamol doit être utilisé en première intention ; l'ibuprofène peut être envisagé en 2^e ligne en l'absence de contre-indication. - bilan infectieux exhaustif. - antibiothérapie probabiliste et G-CSF si neutropénie. - hydratation IV. - prise en charge symptomatique des toxicités d'organe selon les guidelines. - utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] en cas de fièvre persistante > 3 jours.
Grade 2	Hypotension	<ul style="list-style-type: none"> - mise en place des mesures décrites pour le SRC grade 1. - remplissage vasculaire. - utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] en cas de persistance d'une hypotension malgré remplissage. L'injection de Tocilizumab peut être renouvelée après 6 h si persistance de l'hypotension. - en cas de persistance de l'hypotension après 2 injections d'anti-IL-6 : transfert du patient en unité de soins intensifs et début des traitements vasopresseurs. - chez les patients à haut risque[§] ou en cas de persistance d'une hypotension après 2 injections d'anti-IL-6 : indication à débiter un traitement par dexaméthasone 10 mg/6 h IV.
	Hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> - oxygénothérapie. - indication à un traitement par anti-IL-6 +/- corticoïdes selon les recommandations décrites dans le paragraphe hypotension.
	Toxicité d'organe	<ul style="list-style-type: none"> - prise en charge symptomatique des toxicités d'organe selon les guidelines. - indication à un traitement par anti-IL-6 +/- corticoïdes selon les recommandations décrites dans le paragraphe hypotension.
Grade 3	Hypotension	<ul style="list-style-type: none"> - remplissage vasculaire et traitement anti-IL-6 selon les recommandations décrites pour le SRC grade 2. - transfert en unité de soins intensifs +/- traitement vasopresseur - en cas de persistance d'une hypotension après 2 injections d'anti-IL-6 : indication à débiter un traitement par dexaméthasone 10 mg/6 h IV avec possibilité d'augmenter la posologie à 20 mg/6 h.
	Hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> - oxygénothérapie au masque ou ventilation non invasive. - utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] + dexaméthasone + soin de support selon les modalités décrites ci-dessus
	Toxicité d'organe	<ul style="list-style-type: none"> - prise en charge symptomatique des toxicités d'organe selon les guidelines. - utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] + corticoïdes + soin de support selon les modalités décrites ci-dessus
Grade 4	Hypotension	<ul style="list-style-type: none"> - remplissage vasculaire et traitement anti-IL-6, agents vasopresseurs selon les recommandations décrites pour le SRC grade 3. - méthylprednisolone 1 g/jour IV
	Hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> - ventilation mécanique - utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] + dexaméthasone + soin de support selon les modalités décrites ci-dessus
	Toxicité d'organe	<ul style="list-style-type: none"> - prise en charge symptomatique des toxicités d'organe selon les guidelines. - utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] + corticoïdes + soin de support selon les modalités décrites ci-dessus

: tocilizumab IV : posologie de 8 mg/kg avec injection de maximum 800 mg par dose.

* : siltuximab IV : posologie de 11 mg/kg.

§ : Patients à haut risque de SRC grave : masse bulky, patient comorbides, patients développant un SRC précoce (≤ 3 jours après l'injection de CAR T-cells).
IL-6 : interleukine 6, IV : intraveineux, SRC : syndrome de relargage cytokinique.

associée à un pic plasmatique d'IL-6. Un taux élevé d'IL-6 est corrélé à un risque de SRC grave. L'utilisation d'anti-IL-6, tel que le tocilizumab (AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde) ou le siltuximab (AMM dans le traitement de la maladie de Castelman) a montré leur efficacité dans la prise en charge des SRC. En août 2017, l'usage du tocilizumab dans la prise en charge de SRC a été approuvé par la FDA. L'usage d'anti-IL-6 quotidiennement dans le traitement du SRC est recommandé en cas de SRC d'un grade ≥ 2 ou en cas de grade 1 avec fièvre persistante (>3 jours) selon le groupe CARTOX (*Tableau 3*), jusqu'à résolution des symptômes [18]. L'injection d'anti-IL-6 peut être renouvelée après 6 heures en cas d'hypotension persistante. L'usage d'anti-IL-6 ne semble pas altérer l'efficacité des CAR T-cells. L'utilisation de corticostéroïdes est proposée selon certaines conditions en cas de SRC avec des complications neurologiques ou un syndrome d'activation macrophagique ; cependant, en dehors de ses indications, leur utilisation doit être au maximum évitée afin de ne pas diminuer l'efficacité des CAR T-cells injectés (*Tableau 3*).

Toxicité neurologique

Les complications neurologiques sont fréquemment observées après l'injection de CAR T-cells. Cette incidence est variable en fonction des études, pouvant toucher jusqu'à 2/3 des patients [11,22]. Ces manifestations peuvent être observées avec un délai variable, et être ou non associées à un SRC. Les symptômes neurologiques sont proches de ceux décrits après injection de blinatumomab (anticorps bi-spécifique anti CD19/CD3) (céphalées, encéphalopathie, convulsions...) (*Tableau 1*). Les symptômes d'encéphalopathie présentés après l'injection de CAR T-cells sont regroupés sous le terme de syndrome encéphalitique associées aux CAR T-cells (CRES). Les symptômes de CRES se présentent sous 2 phases : une phase précoce (dans les 5 jours suivant l'injection), généralement de faible gravité et associée à des signes de SRC et une phase plus tardive (3-4 semaines), chez environ 10 % des patients, en post SRC, pendant laquelle les manifestations cliniques peuvent être plus graves (confusion, hallucinations, convulsions, déficit neurologique focal, œdème cérébral). Comme observé avec le blinatumomab, les complications neurologiques régressent majoritairement sous traitement, sans séquelles. Cependant celles-ci peuvent être responsables de décès, notamment en cas d'œdème cérébral [18]. Évidemment, les manifestations neurologiques présentées par les patients peuvent être le reflet de troubles extra-neurologiques tels qu'une hypoxie ou une insuffisance hépatique.

La physiopathologie du CRES n'est pas totalement établie mais semble liée à deux mécanismes : la diffusion des cytokines et la toxicité directe des CAR T-cells. En effet, à la phase précoce après injection des CAR T-cells, il est observé une diffusion passive d'IL-6 et d'IL-15 au niveau neuro-méningé liée à l'altération de la barrière hémato-encéphalique. Or un taux élevé de ces interleukines est associé à risque de CRES [11,20]. Par ailleurs, les CAR T-cells passent la barrière hémato-encéphalique, même en l'absence d'envahissement neuro-méningé par l'hémopathie.

Une étude a retrouvé une corrélation entre un taux élevé de CAR T-cells dans le LCR et le risque de neurotoxicité suggérant une toxicité directe [20]. L'hypothèse d'une toxicité directe des CAR T-cells au niveau neuro-méningé pourrait expliquer la variabilité de l'incidence des toxicités neurologiques observée en fonction du type d'antigène cible. En effet, alors que l'incidence de neurotoxicité grade 3-4 peut atteindre 55 % dans les protocoles utilisant des CAR T-cells anti-CD19 [26] ; aucun cas grave n'a été observé avec les CAR T-cells anti-BCMA développés dans le traitement des myélomes [12,13]. Cependant, la toxicité directe des CAR T-cells au niveau neuro-méningé n'a pas été prouvée à ce jour. La présence d'un envahissement neuro-méningé semble être également un facteur de risque de CRES [6,22]. De même, le type de pathologie sous-jacente a aussi probablement un impact. En effet, l'incidence des neurotoxicités grade 3-4 est de l'ordre de 50 % dans les essais utilisant des CAR T-cells anti-CD19. Elle est inférieure à 30 % dans les essais dans les LNH [11,26,27]. De plus, le type de CAR T-cells utilisé, et notamment le choix de la molécule de signalisation, apparaît comme un facteur ayant un impact sur l'incidence de neurotoxicité. En effet, 5 cas de décès par œdème cérébral ont été observés après l'injection de CAR T-cells anti-CD19 ayant pour molécule de signalisation le CD28 dans l'étude de phase II ROCKET menée chez des patients atteints de LAL [28,29]. De plus, dans les études ZUMA-1 de Lockes FL *et al.* [11] et du National Institute of Cancer de Kochenderfer JN *et al.* [30], menée chez des patients atteints de LNH B avec des CAR T-cells anti-CD19 ayant pour molécule de signalisation le CD28, le taux de neurotoxicité grade 3-4 était respectivement de 29 % et 55 %. Alors que l'incidence de neurotoxicité était inférieure dans les études JULIET et TRANSCEND ayant comme molécule de co-stimulation 4-1BB [26,27].

L'examen neurologique quotidien est indispensable après injection de CAR T-cells. Le score CARTOX-10, développé par le groupe CARTOX, permet de rapidement dépister un début d'encéphalopathie et de grader le CRES [18]. Le score CARTOX-10 doit être réalisé de façon rapproché (toutes les 8 h) chez les patients hospitalisés. Le *Tableau 4* résume la gradation des CRES, sur laquelle s'appuient les recommandations de prise en charge des CRES du groupe CARTOX (*Tableau 5*) [18]. L'usage d'anticonvulsivants à titre préventif (en l'absence de convulsion clinique et infra-clinique à l'EEG) est controversé. Alors que le groupe CARTOX recommande l'administration de levetiracéпам 750 mg/12 h durant 30 jours après l'injection de CAR T-cells pour lesquels une toxicité neurologique a antérieurement été décrite [18] ; Brudno N. *et al.* n'en recommande pas l'usage dans leur review parue dans *Blood* en 2016 [22]. Le poids moléculaire du tocilizumab empêchant le passage de la barrière hémato-encéphalique ; son intérêt dans la prise en charge des complications neurologiques n'est pas clairement établie. Cependant, à la phase précoce de CRES, en présence de SRC, la barrière hémato-encéphalique étant perméable, l'utilisation du tocilizumab est donc validée. Mais, le tocilizumab (à la différence du siltuximab) bloque le récepteur à l'IL-6 et pourrait ainsi avoir un effet délétère sur le CRES en raison d'une augmentation du

taux d'IL-6 circulant [18]. En l'absence de SRC associé au CRES, l'usage de corticostéroïdes à forte dose (et en particulier la dexaméthasone en raison de sa bonne pénétration neuro-méningée) sera privilégiée au tocilizumab [18,22]. Ces thérapeutiques

permettent dans la majorité des cas une régression des signes neurologiques sans séquelles. Cependant la réapparition des signes neurologiques est possible en cours de décroissance des corticoïdes, imposant une surveillance rapprochée des patients.

TABLEAU 4
Gradation de la neurotoxicité associée CAR T-cells (CRES), selon le CARTOX groupe (CAR-t-cell-therapy-associated TOXicity Working Group) [18].

Symptômes	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Score d'efficiences neurologique (CARTOX-10*)	Altération mineure (score entre 7 et 9)	Altération modérée (score entre 3 et 6)	Altération majeure (score entre 0 et 2)	Patient dont l'état neurologique rend impossible la réalisation du test
Augmentation de la pression intracranienne	NA	NA	Œdème papillaire de stade 1-2#, ou pression d'ouverture du LCR à la PL < 20 mmHg	Œdème papillaire de stade 3-5#, ou pression d'ouverture du LCR à la PL ≥ 20 mmHg, ou œdème cérébral
Déficit neurologique et convulsions	NA	NA	Crise d'épilepsie partielle ou convulsions infra-clinique à l'EEG et réponse aux traitements par benzodiazépine	Crise convulsive généralisée ou état de mal épileptique avec ou sans convulsions, déficit neurologique

CRES : syndromes encéphalopathiques associés CAR T-cells, LCR : liquide cérébro-spinal, PL : ponction lombaire

* : le score de CARTOX-10 permet d'évaluer l'apparition de troubles neurologiques (un état cognitif normal est défini par un score de 10), le patient a 1 point par bonne question : année, mois, ville, nom de l'hôpital, nom du président (total de 5 points) ; 1 point par objet qu'il lui est demandé de nommer (Ex : téléphone, stylo...), 1 point s'il est capable d'écrire une phrase simple, 1 point s'il est capable de compter à l'envers à partir de 100 de dizaines en dizaines.

: L'œdème papillaire est gradé selon la classification modifiée de Frisen [42].

TABLEAU 5
Recommandation vis-à-vis de la prise en charge de la neurotoxicité associée aux CAR T-cells (CRES), selon le CARTOX groupe (CAR-t-cell-therapy-associated TOXicity Working Group) [18].

CRES grade 1

Surveillance rapprochée, hydratation IV.

Tester régulièrement la déglutition et limiter l'alimentation et de l'hydratation orale, +/- administration des traitements par voie IV, +/- pose d'une nutrition entérale.

Contre-indication des traitements ayant des effets secondaires neurologiques (Ex : pro-convulsivants). consultation auprès d'un neurologue.

petite dose de lorazepam (0,25-0,5 mg IV/8 h) ou haloperidol (0,5 mg IV/6 h) en cas d'agitation du patient.

réalisation d'un fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire.

PL avec mesure de pression d'ouverture, dosage IL-6 et CAR T-cells (si disponible)^u et recherche de diagnostic alternatif (Ex PCR virales).

IRM cérébral (+/- médullaire si trouble neurologique périphérique focale). TDM cérébral en cas d'IRM non réalisable.

EEG quotidien de 30 minutes jusqu'à résolution des symptômes. En l'absence de convulsions infra-clinique à l'EEG maintien d'un traitement par levetiracetam 750 mg/12 h. En cas de convulsions à l'EEG, cf infra.

En cas d'association du CRES avec un SRC, envisager : tocilizumab 8 mg/kg IV ou siltuximab 11 mg/kg IV.

CRES grade 2

Mise en place des mesures décrites pour les CRES grade 1.

En cas d'association du CRES avec un CRS, envisager : tocilizumab 8 mg/kg IV ou siltuximab 11 mg/kg IV.

Dexaméthasone 10 mg/6 h IV ou méthylprednisolone 1 mg/kg/12 h IV en cas d'inefficacité des traitements anti-IL-6 ou de CRES non associé à un SRC.

Transfert dans un service de soin intensif.

CRES grade 3

Mise en place des mesures décrites pour les CRES grade 1.

Transfert dans un service de soin intensif.

En cas d'association du CRES avec un SRC, envisager : tocilizumab 8 mg/kg IV ou siltuximab 11 mg/kg IV.

Dexaméthasone 10 mg/6 h IV ou méthylprednisolone 1 mg/kg/12 h IV en cas d'inefficacité des traitements anti-IL-6 ou de CRES non associé à un SRC. Corticostéroïdes à poursuivre jusqu'à retour à un grade 1 de CRES.

En cas d'œdème papillaire de stade 1-2#, ou pression d'ouverture du LCR à la PL < 20 mmHg, se référer aux recommandations ci-dessous.

Répéter les imageries cérébrales (IRM ou TDM) tous les 2-3 jours en cas de persistance d'un grade 3 de CRES.

En cas de convulsions à l'EEG, cf infra.

CRES grade 4

Mise en place des mesures décrites pour les CRES grade 1.
Transfert dans un service de soins intensifs.

Traitement anti-IL-6 et répétition des imageries selon décrit dans la recommandation grade 3 de CRES.

Fort dose de corticostéroïdes, à poursuivre jusqu'à retour à un grade 1 de CRES : méthylprednisone IV 1 g/j pendant 3 jours, avec décroissance progressive à 250 mg/12 h pendant 2 jours, 125 mg/12 h pendant 2 jours, puis 60 mg/12 h pendant 2 jours.

En cas de convulsions clinique, cf infra.

En cas d'œdème papillaire de stade 3-5[#], ou pression d'ouverture du LCR à la PL \geq 20 mmHg, ou œdème cérébral, se référer aux recommandations ci-dessous.

Recommandations spécifiques en cas de crises convulsives

En cas de convulsions infra clinique à l'EEG :

*libération des VAS, hydratation, contrôle de la glycémie.

*Lorazepam (0,5 mg IV toutes les 5 min, max 2 mg, jusqu'à l'arrêt des crises à l'EEG, puis maintenance par levetiracécam 500 mg IV.

*si échec du lorazepam, transfert en service de soins intensifs et traitement par phénobarbital 60 mg IV, puis traitement de maintenance par : levetiracécam 1 000 mg/12 h IV ou lorazepam 0,5 mg/8 h ou phénobarbital 30 mg/12 h.

En cas de convulsions :

*libération des VAS, hydratation, contrôle de la glycémie, transfert en service de soins intensifs.

*lorazepam 2 mg IV, avec possibilité d'une dose supplémentaire de 2 mg IV (max 4 mg), puis maintenance par levetiracécam 500 mg IV.

*en cas d'échec du lorazepam, ajouter du phénobarbital à la dose de 15 mg/kg IV, suivi d'une maintenance par levetiracécam 1 000 mg/12 h IV ou lorazepam 0,5 mg/8 h ou phénobarbital 1-3 mg/kg/12 h.

Recommandations spécifiques en cas d'hypertension intracrânienne

En cas d'œdème papillaire de stade 1-2[#], ou pression d'ouverture du LCR à la PL < 20 mmHg

*diamox 1 g IV, puis 250-1 000 mg IV toutes les 12 h (monitoring rapproché de la fonction rénale et de l'équilibre acido-basique).

En cas d'œdème papillaire de stade 3-5[#], ou pression d'ouverture du LCR à la PL \geq 20 mmHg, ou œdème cérébral.

*surélever la tête du patient avec un angle de 30°.

* Forte dose de corticostéroïdes (cf recommandations grade 4 de CRES).

* soluté hypertonique : mannitol 20 g/dl (dose initiale de 0,5-1 g/kg, puis maintenance 0, 5-1 g/kg/6 h) + solution saline hypertonique.

* si le patient est porteur d'un réservoir d'omaya, drainer le LCR jusqu'à l'obtention d'une pression < 20 mmHg.

*surveillance métabolique/6 h et TDM cérébral quotidien.

CRES : syndromes encéphalopathiques associés aux CAR T-cells, EEG : électroencéphalogramme, IRM : imagerie à résonance magnétique, IV : intraveineux, LCR : liquide cérébro-spinal, PL : ponction lombaire, SRC : syndrome de relargage cytokinique, TDM : tomodensitométrie, VAS : voies aériennes supérieures.

: L'œdème papillaire est gradé selon la classification modifiée de Frisen [42].

μ : le dosage IL-6 et CAR T-cells dans le LCR n'est pas une mesure proposée par le groupe CARTOX mais par Brudno et al. [22]

Syndrome d'activation macrophagique

Des cas de syndrome d'activation macrophagique (SAM) (ou lympho-histiocytose hémophagocytaire) ont été décrits après injection de CAR T-cells (\approx 1 %) [18]. En raison des ressemblances à la fois cliniques (fièvre, défaillance multi-viscérale, confusion, altération de l'état général...) et biologiques (hyperferritinémie, hyperlactatémie, hypofibrinogénémié, pancytopénie, défaillance hépatique, rénale...), le diagnostic différentiel avec le SRC est souvent difficile. Ainsi après injection de CAR T-cells, le SAM est souvent défini comme un SRC d'évolution défavorable sous traitement par anti-IL-6. Afin de dépister au plus tôt les SAM et de mettre en place des thérapeutiques adaptées, le groupe CARTOX a défini des critères diagnostiques permettant de différencier les SAM des SRC. Ainsi, le SAM associé au CAR T-cells est défini par un taux de ferritine > 10 000 ng/ml pendant la phase de SRC et au moins 2 des critères suivant : grade \geq 3 de défaillance hépatique, rénale, pulmonaire, la présence d'hémophagocytose au myélogramme ou une infiltration dans un autre organe. Il convient de rechercher d'autres étiologies au SAM (infectieuses, tumorales) avant de l'attribuer au CAR T-cells. En cas de SAM, il est recommandé d'associer en première intention du Tocilizumab avec

une corticothérapie. En absence d'amélioration clinico-biologique à 48 h, l'étoposide (75-100 mg/m²) est à envisager. Si le SAM est associé à des troubles neurologiques, le groupe CARTOX recommande l'adjonction d'aracytine intra-técale en cas d'évolution défavorable après traitement par anti-IL-6+corticoides [18].

Toxicité sur les tissus exprimant l'antigène cible

Les antigènes chimériques des CAR T-cells, bien que ciblant les cellules tumorales, peuvent avoir une toxicité croisée avec des cellules non tumorales exprimant les antigènes cibles. Cet effet est appelé : on-target/off tumor. Ainsi, après usage de CAR T-cells anti CD19, les patients présentent une lymphopénie B profonde et une hypogammaglobulinémie nécessitant une prophylaxie antivirale +/- un traitement substitutif par immunoglobuline polyvalente en cas d'infections cliniquement significatives. L'effet « on-target/off-tumor » a aussi été observé chez 3 patients atteints d'un carcinome du rein métastatique traités par CAR T-cells anti-carboxy-anhydrase-IX, ayant présenté une cytolysé et une cholestase grade 3-4 avec apparition d'une cholangite à

l'examen anatomopathologique. Les analyses complémentaires ont mis en évidence la présence de carboxy-anhydrase-IX au niveau des cellules des canaux biliaires [15]. De même, un tableau de détresse respiratoire brutale et fatale a été observé chez une patiente traitée par des CAR T-cells anti-ERBB2 dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du côlon métastatique. Les auteurs ont formulés l'hypothèse que la présence de cellules épithéliales pulmonaires exprimant ERBB2 était à l'origine de cette complication [31].

Autres toxicités

La majorité des CAR T-cells ont des récepteurs à l'antigène d'origine murine. Ainsi, il ne semble pas surprenant que des cas de réactions d'hypersensibilité immédiate après injection de CAR T-cells aient été rapportés ; avec par exemple, un cas d'arrêt cardiaque secondaire à un choc anaphylactique à la 3e injection de CAR T-cells chez un patient atteint d'un mésothéliome [19]. Un syndrome de lyse tumorale est possible après injection de CAR T-cells, notamment chez les patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure. Ainsi, un monitoring biologique est nécessaire [1,8].

Plusieurs patients en situation de rechute post-allogreffe ont bénéficié d'injection de CAR T-cells anti CD19 issu du donneur. À ce jour, aucun cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aigue n'a été observé [21].

Certains travaux expérimentaux ont mis en évidence un risque de réaction croisée entre les antigènes chimériques et d'autres molécules de surface non exprimées par la tumeur par mimétisme moléculaire (effet off-target/off-tumor), exposant le patient à un risque théorique de complications. Ce mécanisme de toxicité a été avancé pour expliquer le décès de 2 patients suite une toxicité cardiaque après injection de CAR T-cells anti-MAGE-A3, dans le cadre de la prise en charge d'un cancer testiculaire. Une réaction croisée avec la protéine myocardique titine a été mise en évidence [32].

Prise en charge et prévention des toxicités chez les patients recevant une injection de CAR T-cells

Afin de prévenir des différentes complications précédemment décrites et de permettre un dépistage rapide des effets secondaires suite à l'injection des CAR T-cells, le groupe CARTOX a émis des recommandations quant à la prise en charge des patients au moment de l'injection des CAR T-cells [18].

Ainsi, avant toute injection, le patient doit bénéficier d'une IRM cérébral de référence et doit être porteur d'une voie veineuse centrale (de préférence un cathéter central 2 ou 3 voies). En cas d'infection évolutive, l'injection de CAR T-cells doit être repoussée en raison du risque élevé de complication en cas de SRC. Le patient doit rester hospitalisé pendant au moins 7 jours après l'injection de CAR T-cells et bénéficier d'un monitoring cardiaque par télémétrie à partir de l'injection et jusqu'à la résolution d'un

éventuel SRC. Un traitement antiépileptique par levetiracetam doit être proposé (cf § toxicité neurologique). Une prévention du syndrome de lyse tumorale doit être initiée chez les patients à risque.

Après l'injection de CAR T-cells, une surveillance clinique régulière est indispensable, avec notamment, une prise des constantes toutes les 4 h, un bilan régulier des « entrées/sorties » ainsi qu'une surveillance du poids. Une évaluation 2 fois/j du grade de SRC est nécessaire ainsi que toutes les 8 h du score CARTOX-10 (cf § toxicité neurologique). Par ailleurs, un bilan complet (NFS, ionogramme et bilan de coagulation) est recommandé quotidiennement, ainsi qu'un dosage de la CRP et de la ferritine. Il est recommandé de limiter l'utilisation de corticoïdes en prémédication ou comme antipyrétique en raison du risque théorique de minimiser l'efficacité des CAR T-cells [18] ; bien qu'à ce jour il n'ait pas été mis en évidence de lien entre l'usage de corticoïde et la réponse au traitement [33,34]. Les mesures spécifiques ainsi que les soins de supports à mettre en place en cas de fièvre, SRC, complications neurologiques sont décrites dans les § ci-dessus ainsi que les *Tableaux 3 et 5*.

Comment réduire les effets secondaires induits par les CAR T-cell : perspectives

La posologie des CAR T-cells injectée est directement liée à l'efficacité et à la toxicité. Or la dose de CAR T-cells n'est pas universellement définie et dépend du type de CAR T-cells ainsi que de l'hémopathie. De plus, les patients présentant une masse bulky ont un risque élevé de SRC grave [18,35]. Ainsi, certains centres réduisent la dose de CAR T-cells à injecter chez les patients ayant une masse tumorale importante [9,35]. D'autres, renforcent le conditionnement de chimiothérapie avant l'injection de CAR T-cells [36]. Au centre universitaire de Pennsylvanie, un protocole d'injection séquentielle des CAR T-cells sur 3 jours a été développé afin de limiter la toxicité chez les patients atteints d'une LAL. Cette approche permettant de détecter des signes de SRC précoce et ainsi d'adapter directement de nombre de CAR T-cells à injecter lors des dernières doses [37]. À terme, l'identification de biomarqueurs, au moment de l'injection ou dans les heures qui suivent, pourrait permettre d'adapter au mieux la posologie des CAR T-cells en cas d'injection séquentielle afin d'en limiter la toxicité.

Une des stratégies pour limiter la toxicité induite par les CAR T-cells est de développer des CAR T-cells pouvant être inactivés en cas d'effets indésirables graves. Ainsi, plusieurs protocoles de CAR T-cells avec intégration de gènes suicides (HSV-tk, ou caspase 9 inductible) sont en cours de développement [38,39]. D'autres travaux visent à développer des CAR T-cells exprimant des antigènes de surface pouvant être reconnus par des anticorps monoclonaux (Ex CAR T-cells exprimant le CD20 inactivé par le rituximab) [39,40].

Une des pistes afin de limiter le risque d'effet « on-target/off-tumeur » est de développer des CAR T-cells avec 2 antigènes chimériques exprimés par la tumeur (CAR T-cells bi-spécifiques), afin d'augmenter la spécificité d'action dirigée contre les cellules

tumorales. De plus, le développement de CAR T-cells exprimant des récepteurs aux chémokines présentes dans l'environnement tumoral permettrait d'améliorer leur « homing » et ainsi de limiter d'effet « on-target/off-tumeur » [39].

Conclusion

Depuis quelques années, l'utilisation des CAR T-cells est en train de révolutionner les traitements anti-tumoraux. Actuellement, en France, leur accès est restreint à quelques patients dans le cadre d'essai clinique ; le processus pour les rendre disponibles étant complexe à la fois au niveau pharmaceutique et légal [41]. Les CAR T-cells sont plus largement accessibles aux États-Unis ou en Asie. Cette thérapeutique a vu émerger des complications, déjà identifiées avec d'autres immunothérapies, telles que le

blinatumomab, dans des fréquences plus importantes et des manifestations plus sévères. Les différents essais cliniques menés depuis la naissance des CAR T-cells ont permis d'identifier ces différents effets secondaires et de mettre en place des recommandations de prise en charge. À l'avenir, une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques pourrait permettre d'identifier les patients à risque de complications, de mettre en place plus précocement des traitements en cas de toxicité et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant de limiter ces effets indésirables.

Déclaration de liens d'intérêts :

A. Le bourgeois déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du numéro supplément *Les cellules CAR-T : une révolution thérapeutique ?* réalisé avec le soutien institutionnel des partenaires Gilead : Kite et Celgene.

Références

- [1] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *New Engl J Med* 2013;368:1509-18.
- [2] Bretjens RJ, Davida ML, Riviere I, Park J, Wang M, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci. Trans. Med* 2013;5:177ra38.
- [3] Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, et al. CD19 CAR-t-cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Investig* 2016;126:2123-38.
- [4] Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014;6:224ra25.
- [5] Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N. Engl J Med* 2014;371:1507-17.
- [6] Lee D.W, Kochenderfer J.N, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015;385:517-28.
- [7] Rosenberg SA & Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348:62-8.
- [8] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Someville RP, Carpenter RO, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 2015;33:540-9.
- [9] Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T-cells *Sci Transl Med* 2016;8:355ra 116.
- [10] Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Cherian S, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD-19 specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J. Clin. Oncol* 2017;35:3010-20.
- [11] Locke FL, Neelapu S.S, Barlett N.L, Siddiqui T, Chavez J.C, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-CD19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Molecular Therapy* 2017;25:285-95.
- [12] Ali SA, Shi V, Maric I, Wang M, Stronck DF, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood* 2016;128:1688-700.
- [13] Fan F, Zhao W, Liu J, He A, Chen Y et al. Durable remissions with BCMA-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in patients with refractory/relapsed multiple myeloma. *ASCO* 2017;35.
- [14] Jetani H, Garcia-Cadenas I, Nerretre T, Thomas S, Rydzek J, et al. CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3 ITD+ AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib. *Leukemia* 2018. doi: 10.1038/s41375-018-0009-0. [Epub ahead of print].
- [15] Lamers CH, Sleijfer S, van Steebergen S, van Elzakker P, van Krimpen B, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity. *Mol Ther* 2013;21:904-12.
- [16] Liu J, Zhang X, Zhong JF, Zhang C. CAR-T cells and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapse/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Immunotherapy* 2017;9:1115-25.
- [17] Frey N & Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016:567-72.
- [18] Neelapu S.S, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nature reviews* 2018;15:47-62.
- [19] Maus MV, Haas AR, Beatty GL, Albelda SM, Levine BL, et al. T cells expressing chimeric antigen receptors can cause anaphylaxis in humans. *Cancer Immunol Res* 2013;1:26-31.
- [20] Lee D.W, Gardner R, Porter D.L, Louis C.U, Ahmed N, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124:188-95.
- [21] Bonifant CL, Jackson HL, Brentjens R, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics* 2016;3:16011.
- [22] Brudno J.N and Kochenderfer J.N. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127:3321-30.
- [23] Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy. *J Hematol Oncol* 2018;11:35.
- [24] Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood* 2017;130:2295-306.
- [25] Teachey D, Lacet SF, Shaw PA, Melenhorst JJ, Maude SL, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute

- lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2016;6:664-79.
- [26] Abramson J, Palomba ML, Gordon L, Lunning M, Arnason J, et al. High CR rates in relapsed/refractory (R/R) aggressive B-NHL treated with the CD19-directed Car T cell product JCAR017 (TRANSCEND NHL 001). *Hematol Oncol* 2017;35:138.
- [27] Schuster SJ, Bishop MR, Tam C, Waller EK, Borchmann P, McGuirk J, et al. Global pivotal phase 2 trial of the CD19-targeted therapy CTL019 in adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) – an interim analysis. *Hematol Oncol* 2017;35:27.
- [28] Gilbert MJ. Severe neurotoxicity in the phase 2 trial of JCAR015 in adult B-ALL (ROCKET Study): analysis of patient, protocol and product attributes. 32nd Annual SITC Meeting, November 8-12 2017.
- [29] DeAngelo DJ, Ghobadi A, Park JH, Diner SN, Mannis GN, et al. Clinical outcomes for the phase 2, single-arm, multicenter trial of JCAR015 in adult B-ALL (ROCKET Study). 32nd Annual SITC Meeting, November 8-12 2017. Poster P217
- [30] Kochenderfer JN, Sommerville R, Lu T, Shi V, Bot A, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017;35:1803-13.
- [31] Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* 2010;18:843-51.
- [32] Cameron BJ, Gerry AB, Dukes J, Haper JV, Kannan V, et al. *Sci Transl Med* 2013;5:197.
- [33] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis L, Miklos D, et al. KTE-C19 (anti-CD19 CAR T cells) induces complete remissions in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the pivotal phase 2 ZUMA-1 [abstract]. *Blood* 128, LBA-6 (2016).
- [34] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos D, et al. Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphomas (NHL): primary results of the pivotal trial ZUMA-1 [abstract]. *Hematol Oncol* 2017;35:28.
- [35] Frey N. The what, when and how of CAR T-cell therapy for ALL. *Best Practice & Research Clinical Hematology* 2017;30:275-81.
- [36] Lew DW, Yuan Constance M, Shah N, Delbrook C, Yates B et al. Long-term outcomes following CD19 CAR T cell therapy for B-ALL are superior in patients receiving a fludarabine/cyclophosphamide preparative regimen and post-CAR hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2016; 128. Abstract (128:218).
- [37] Frey N, Hexner E, Gill S, Marcucci K, Lacey S, et al. Optimizing CAR T cell therapy for adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2017: 2016. Abstr 7002.
- [38] Jones BS, Lamb LS, Goldman F, Di Stasi A. Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer. *Front Pharmacol* 2014;5:254.
- [39] Badiyan ZS & Hoseini SS. Adverse effects associated with clinical applications of CAR engineered T cells. *Arch Immunol Ther Exp* 2018. doi: 10.1007/s00005-018-0507-9. [Epub ahead of print].
- [40] Paszkiewicz PJ, Frable SP, Srivastava S, Sommermeyer D, Hudecek M, et al. Targeted antibody-mediated depletion of murine CD19 CAR T cells permanently reverses B cell aplasia. *J Clin Invest* 126:4262-72.
- [41] Yakoub-ajala I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballet C, Llorente CC, et al. 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). *Bull Cancer* 2017;104:43-58.
- [42] Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:13-18.