

À PROPOS DE L'AUTEUR



Mahmoud Elsayy, MD, MSc

Le Dr Elsayy est professeur adjoint d'hématologie, hématologue et médecin greffeur à l'Université Dalhousie et aux autorités sanitaires de la Nouvelle-Écosse, au Canada. En 2017, il a obtenu son diplôme de l'École de médecine de l'Université du Caire en Égypte. Il a complété sa médecine et sa formation en hématologie/oncologie à l'Institut national du cancer de l'Université du Caire en Égypte. Par la suite, il a obtenu une bourse d'étude pour se joindre au Fred Hutch/Université de Washington à Seattle, de 2013 à 2016, pour y faire un stage postdoctoral en greffe de cellules souches sous le mentorat du Dr Mohamed Sorrow. Il s'est ensuite joint au programme de leucémie et de greffe de moelle osseuse à Vancouver, en Colombie-Britannique, où il a complété un stage postdoctoral clinique de 2016 et 2018.

En 2018, il s'est joint au programme de GMO de l'Université Dalhousie en tant que professeur adjoint d'hématologie et de greffe de cellules souches, où il se concentre sur l'optimisation des comorbidités et sur la procédure de sélection des patients en pré-greffe afin d'améliorer les résultats en post-greffe chez la population âgée. Il s'intéresse au suivi à long terme et à la prise en charge de la maladie chronique du greffon contre l'hôte. De plus, il s'intéresse particulièrement à la prise en charge des cancers myéloïdes chez les adultes âgés et à la disponibilité des thérapies de cellules effectrices immunitaires (IEC), p.ex., la thérapie cellulaire CAR-T. Le Dr Elsayy est le responsable de la prise en charge de la LMA en Nouvelle-Écosse.

THÉRAPIE PAR LYMPHOCYTES T À RÉCEPTEUR ANTIGÉNIQUE CHIMÉRIQUE POUR LE LYMPHOME À GRANDES CELLULES B RÉCIDIVANT ET RÉFRACTAIRE : UNE PERSPECTIVE CANADIENNE

Introduction

Représentant environ 40 % des diagnostics, le lymphome est le cancer hématologique le plus fréquent au Canada et 80 % des cas de lymphome sont des lymphomes non hodgkiniens (LNH)¹. Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) représente environ 30 % des nouveaux cas de LNH au Canada. Le traitement de première intention standard est composé de la chimio-immunothérapie par rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP). Celle-ci permet de guérir environ 60 à 70 % des patients. Néanmoins, 30 à 40 % des patients connaissent une rechute de leur maladie ou sont réfractaires au traitement de première ligne²⁻⁵.

Parmi les patients atteints de LDGCB récidivant ou réfractaire (LDGCB R/R), environ 10 à 15 % présenteront une maladie réfractaire primaire, avec une maladie stable ou en progression, malgré le traitement de première ligne. Ce sont 20 à 25 % des patients qui connaîtront une rechute après une réponse initiale au traitement⁶. La plupart des rechutes surviennent 2 à 3 ans après le traitement

initial. Pour ces patients, l'approche standard est une chimiothérapie de sauvetage suivie d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe de cellules souches (AGCS), pour ceux qui répondent aux critères d'admissibilité et qui ont une maladie chimiosensible.

Chimiothérapie de sauvetage

Il existe des preuves scientifiques dans le contexte du LDGCB R/R pour plusieurs chimiothérapies de sauvetage et pour les lignes de traitement subséquentes. Bien qu'il n'y ait pas de schéma thérapeutique qui se démarque en matière de réponse optimale, les régimes de sauvetage incluant le rituximab ont historiquement été associés à des résultats légèrement meilleurs^{7,8}. L'étude CORAL a comparé le rituximab, la dexaméthasone, le cisplatine et la cytarabine (R-DHAP) au rituximab, ifosfamide, carboplatine et étoposide (R-ICE) comme chimiothérapie de sauvetage dans le traitement du LDGCB R/R. Les patients ont reçu trois cycles, soit de R-DHAP, soit de R-ICE, après quoi les patients chimiosensibles ont reçu une chimiothérapie de conditionnement à haute dose suivie d'une AGCS. Les taux de réponse globale (TRG), la survie

sans événement (SSE) et la survie globale (SG) étaient similaires pour les deux régimes⁹. Les chercheurs ont mené un essai de phase III en utilisant un plan d'étude de non-infériorité qui comparait le rituximab, la gemcitabine, la dexaméthasone et le cisplatine (R-GDP) au R-DHAP. Là encore, le TRG, la SSE et la SG étaient similaires entre les deux groupes, mais le R-GDP a démontré des taux de toxicité de grades 3 et 4 inférieurs⁷.

Autogreffe de cellules souches

Les patients admissibles qui obtiennent une rémission partielle (RP) ou une rémission complète (RC) à la suite d'une chimiothérapie de sauvetage devraient subir une AGCS, s'ils n'ont pas déjà été greffés. Les preuves de ce bénéfice de l'AGCS dans le contexte R/R proviennent de l'étude PARMA, qui a examiné des patients atteints d'un lymphome agressif en rechute. Les patients qui avaient atteint une RC avec le traitement initial ont reçu du R-DHAP pendant deux cycles et, dans le cas d'une maladie chimiosensible, ont ensuite été randomisés pour recevoir soit des cycles supplémentaires de R-DHAP, soit une chimiothérapie à forte dose suivie d'une AGCS. Les sujets dans le bras de la greffe ont obtenu une plus longue SSE à 5 ans (46 % contre 12 %) et une meilleure SG (53 % contre 32 %)¹⁰. Les essais plus récents n'ont pas réussi à démontrer des réponses aussi robustes, bien qu'ils aient démontré un avantage statistiquement significatif de l'AGCS¹¹. Les réponses plus modestes démontrées dans ces essais plus récents sont probablement dues au fait que plusieurs des patients de l'essai PARMA n'avaient pas reçu de rituximab dans le cadre de leur traitement initial, alors que plus récemment, le rituximab aurait été le traitement standard pour le traitement initial du LDGCB. L'AGCS pour les patients atteints de LDGCB R/R qui ont eu une

RP ou une RC après une chimiothérapie de sauvetage donne des résultats significativement meilleurs que la chimiothérapie de sauvetage seule et constitue le standard de soins actuel chez les patients admissibles pour lesquels le traitement est à visée curative.

En 2018, les chercheurs ont publié des résultats encourageants en matière de survie à 5 ans pour les patients atteints de LDGCB R/R qui présentaient une maladie chimiosensible et qui avaient subi une AGCS, précédée d'une chimiothérapie de conditionnement avec R-BEAM, qui consiste en une combinaison de rituximab, carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan. La survie sans maladie (DFS) et la SG à 5 ans étaient de 62 % et 73 %, respectivement. Dans cette étude, ni la cellule d'origine ni le moment de la rechute de la maladie n'étaient associés à l'issue de la maladie¹². Les patients atteints d'une maladie réfractaire primaire sont moins susceptibles de répondre à une chimiothérapie de sauvetage et sont donc moins susceptibles de recevoir une AGCS.

Contrairement aux patients qui répondent au traitement de rattrapage et à l'AGCS, ceux dont le cancer n'est pas chimiosensible au traitement de sauvetage ne sont pas admissibles à l'AGCS. Ce groupe de patients, et ceux qui rechutent après une AGCS, connaissent des résultats exceptionnellement mauvais. L'étude SCHOLAR-1 a analysé rétrospectivement les résultats obtenus chez les patients atteints de LDGCB R/R et a révélé une survie médiane de 6,3 mois à partir du début de la chimiothérapie de sauvetage, avec une SG à 1 an de 28 % et une SG à 2 ans de 20 %¹³. Les rechutes précoces (dans les 12 mois) et les maladies réfractaires présentent un pronostic plus sombre⁶. Parmi les patients réfractaires ou présentant

Thérapie à base de cellules CAR-T	Description	Indication	Date de l'approbation par Santé Canada
Tisagenlecleucel (Kymriah)	Thérapie par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés, dirigés contre le CD19	Patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement systémique, y compris d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire.	Septembre 2018
Axicabtagene Autoleucel (Yescarta)	Thérapie par lymphocytes T autologues génétiquement modifiés, dirigés contre le CD19	Patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement systémique, y compris d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire.	Février 2019

Tableau 1. Thérapies à cellules CAR-T approuvées au Canada; tiré de : Canadian Evidence-Based Guideline For The Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; Lymphoma Canada

une rechute précoce, seuls 30 à 40 % répondront à une chimiothérapie de sauvetage et auront la possibilité d'entamer l'AGCS, et environ 50 % feront une rechute suite à la greffe. Ceci confère un mauvais pronostic, en particulier aux patients dont le score à l'indice pronostique international (IPI) est > 2 ¹³.

Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

La thérapie CAR-T consiste à collecter les cellules T du patient et à les modifier génétiquement pour qu'elles expriment des récepteurs antigéniques modifiés (CAR) qui possèdent un domaine externe de liaison à l'antigène avec des fragments variables à chaîne simple légère et lourde qui dirige la spécificité vers un antigène exprimé par les cellules cancéreuses. Les CAR possèdent également un domaine intracellulaire constitué d'un domaine de transduction du signal du récepteur des cellules T et d'un ou plusieurs domaines de costimulation pour fournir les signaux d'activation à la cellule T. Les CAR reconnaissent

l'antigène spécifique indépendamment de la présentation du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ce qui permet de surmonter la régulation négative des voies d'apprêtement et de présentation de l'antigène, un mécanisme courant de l'évasion immunitaire dans les tumeurs¹⁴.

Deux études pivots, ZUMA-1¹⁵ et JULIET¹⁶, ont étudié l'issue de patients atteints de LDGCB R/R qui ont reçu une thérapie par cellules CAR-T anti-CD19. Sur la base de ces résultats, les deux produits CAR-T testés, l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel) et tisagenlecleucel, ont été approuvés au Canada pour le traitement du LDGCB R/R après deux lignes de traitement ou plus (**Tableau 1**). Les résultats de l'essai ZUMA-1 ont été publiés en 2017, et sur les 108 patients étudiés, le TRG était de 82 %, avec une SG de 52 % à 18 mois de suivi¹⁵. Au suivi de 27,1 mois, la survie sans progression (SSP) était de 39 %, avec un TRG de 83 % et un taux de RC de 58 %. Plus récemment, des analyses de survie actualisées ont montré une SG prolongée de 44 % après quatre ans de suivi¹⁷. Dans une analyse par

Variable	ZUMA-1 (axi-cel [KTE-C19])	JULIET (t-cel [CTL019])	JULIET notice de conditionnement (t-cel [CTL019])	TRANSCEND- NHL-001 (cohorte complète; liso-cel [JCAR017])	TRANSCEND-NHL-001 (cohorte principale; liso-cel [JCAR017])
N ^{bre} ayant reçu la leucaphérèse	111	165	160	134	NR
N ^{bre} traité	101	111	106	114	NR
N ^{bre} évaluable	101	93	68	102	73
N ^{bre} jamais traité (%)	10 (9) de 111	50 (31) de 161	49 (30) de 160	20 (15) de 134	NR
Traitement de transition, %	0	92	90	NR	NR
TRG, %	82	52	50	75	80
RC, %	54	40	32	55	59
TRG à 6 mois, %	41	37*	NR	NR	47
RC à 6 mois, %	36	30*	NR	NR	41
TRG en ITT (%)	83 (75) de 111	48 (30) de 161	s.o.	77 (63) de 122	s.o.

Tableau 2. Efficacité des cellules CAR-T anti-CD19 dans les LNH-B agressifs; adapté de Caron, A. et al, 2019

Abréviations : axi-cel : axicabtagène ciloleucel, CAR : chimeric antigen receptor – récepteur antigénique chimérique, ITT : intention de traiter, LNH-B : lymphome non hodgkinien à cellules B, NR : non rapporté, RC : réponse complète, s.o. : sans objet, t-cel : tisagenlecleucel, TRG : taux de réponse global.

* Les chiffres reflètent une présentation antérieure de l'étude JULIET⁸.

	ZUMA-7 ¹⁹	TRANSFORM ²⁰	BELINDA ²¹
N ^{bre} de patients	359	184	322
Réfractaire primaire (N)	74	73	66
Changement de groupe (<i>crossover</i>)	Non	Oui	Oui
TRG (CAR-T)	83	86	46
SSE (mois)	8,3	10,1	3
SRC (N)	92	49	59
ICANS (N)	60	12	10

Tableau 3. Aperçu de l'efficacité et des toxicités dans trois essais pivots de thérapie cellulaire CAR-T anti-CD19; avec l'aimable autorisation de Mahmoud Elsayy, MD, MSc

CAR : récepteur antigénique chimérique; ICANS : immune effector cell-associated neurotoxicity – syndrome de neurotoxicité de cellules immunitaires effectrices, SRC : syndrome de relargage des cytokines, SSE : survie sans événement, TRG : Taux de réponse global.

score de propension appariée, les patients traités par la thérapie cellulaire CAR-T axi-cel dans l'étude ZUMA-1 ont présenté une SG significativement plus longue que les patients de l'essai SCHOLAR-1, avec une SG de 50 % contre 12 % respectivement, après deux ans de suivi¹⁸. L'étude JULIET a randomisé 93 patients atteints d'un LDGCB R/R qui n'étaient pas candidats ou qui présentaient des contre-indications à une AGCS ou qui avaient rechuté après une AGCS, avec le CAR-T tisagenlecleucel qui cible le CD19. De ces patients, 40 % ont obtenu une RC et 12 % une RP. À 12 mois, le taux de survie sans récurrence était de 65 % (79 % chez les patients ayant obtenu une RC) et la survie sans progression à 14 mois de suivi était de 34 %¹⁶. Les résultats de ces études pivots sont résumés au **Tableau 2**.

Chez les patients réfractaires à la chimiothérapie, qui ne sont pas admissibles à une AGCS ou qui rechutent suite à une AGCS, il convient d'envisager un traitement par thérapie CAR-T. Les patients qui suivent une chimiothérapie de sauvetage en vue d'une AGCS qui ne présentent pas une réponse suffisante à la chimiothérapie doivent également être considérés pour une thérapie CAR-T. La **Figure 1** montre l'algorithme de traitement du LGCB réfractaire et récidivant et les cas où la thérapie cellulaire CAR-T peut être appropriée.

Récemment, le rôle de la thérapie CAR-T a également été exploré plus précocement chez les patients atteints de LDGCB R/R et LGCB dans trois études prospectives randomisées. Dans deux études, ZUMA-7 (LDGCB)¹⁹ et TRANSFORM (LGCB)²⁰, la thérapie cellulaire CAR-T anti-CD19 s'est avérée supérieure à la chimiothérapie de sauvetage standard et à l'AGCS, dans le cadre d'un traitement de deuxième intention chez les patients atteints d'une maladie réfractaire primaire ou d'une rechute précoce (dans les 12 mois). Par contre, l'étude BELINDA (LDGCB)²¹ n'a pas montré de différences significatives dans les résultats entre la thérapie CAR-T et la chimiothérapie de sauvetage. Le **Tableau 3** donne un aperçu de l'efficacité (taux de réponse objective et survie sans événement) et des toxicités (syndrome de libération de cytokines et neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires - ICANS) observées dans ces trois études.

Résultats en contexte réel de soins

Plusieurs données issues d'un contexte réel de soins et de registres ont reproduit les résultats rapportés dans les études pivots décrites ci-dessus. Parmi 298 patients ayant subi une leucaphérèse en vue de la fabrication des CAR-T dans plusieurs centres américains, 275 (92 %) ont effectivement reçu un produit de thérapie cellulaire CAR-T anti-CD19. Les meilleurs TRG et de taux de RC observés chez les patients perfusés étaient de 82 % et 64 %, respectivement. Lors du suivi médian à 12,9 mois, à partir de la perfusion de cellules CAR-T, la SSP médiane était de 8,3 mois et la SG médiane n'a pas été atteinte²².

Considérations pratiques pour la thérapie cellulaire CAR-T anti-CD19

Critères d'admissibilité

Récemment, un groupe de spécialistes canadiens du lymphome et de la thérapie cellulaire a publié une recommandation consensuelle sur les critères d'admissibilité à la thérapie cellulaire CAR-T anti-CD19. Selon les recommandations consensuelles, les patients admissibles à une thérapie intensive, après l'échec d'une thérapie de sauvetage ou d'une greffe de cellules souches, devraient recevoir une thérapie cellulaire CAR-T ciblant les anti-CD19, conformément aux critères énumérés ci-dessous²³.

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ

- Le patient a reçu ≥ 2 lignes de traitement systémique
- Bon état de performance (ECOG ≤ 2)
- Pas de traitement antérieur par immunothérapie à base de cellules T
- Pas de maladie active du système nerveux central (SNC)
- La fonction des organes vitaux n'est pas compromise de façon significative (selon les directives de l'établissement)

De plus, conformément aux indications approuvées par Santé Canada pour les thérapies CAR-T, les patients doivent répondre aux critères suivants²³ :

INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA POUR LES THÉRAPIES CAR-T

- LDGCB R/R des sous-types suivants, après ≥ 2 lignes de traitement systémique :
- LDGCB, non spécifié autrement
- Lymphome à cellules B de haut grade
- Lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangement *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6*
- LDGCB découlant d'un lymphome folliculaire
- Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)

* Une maladie récidivante est définie comme une réponse partielle ou une réponse complète à la dernière ligne de traitement et une progression ultérieure.

* La maladie réfractaire est définie comme une maladie progressive ou persistante en tant que meilleure réponse au traitement précédent.

Indications d'admission aux unités de soins intensifs (USI) pour les patients atteints de SRC et/ou d'ICANS	Patients à haut risque de SRC sévère et d'ICANS	Directives générales de prise en charge aux USI
<ul style="list-style-type: none"> • TAS < 90 mmHg nécessitant des vasopresseurs; OU • Hypoxie/détresse respiratoire avec besoin croissant en oxygène • ($\geq 6L O_2/min$) ou nécessité de support ventilatoire; OU • Arythmies cliniquement significatives ou syndrome coronarien aigu avec troponine positive; OU • Score ICE ≤ 6 points, signes d'élévation de la pression intracrânienne (PIC) ou convulsions; OU • Préoccupation de l'équipe, en particulier pour les patients à haut risque 	<ul style="list-style-type: none"> • Âge avancé (≥ 65 ans) • Apparition précoce du SRC (< 24 h) • Conditions comorbides coexistantes (p. ex. rénale, SCV) • Charge tumorale élevée • LDH élevée avant le traitement • Marqueurs inflammatoires élevés avant le traitement (ferritine, CRP) 	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation du tocilizumab (anti-IL-6r) et/ou de stéroïdes doit se faire en étroite collaboration avec l'équipe de greffe. • Gestion de soutien des toxicités aux organes conformément aux lignes directrices. • Recherche d'une infection (hémocultures/urines, radiographie pulmonaire, ICANS : ponction lombaire et début d'une antibiothérapie empirique si elle n'a pas déjà commencé. • Laboratoires : créatinine, urée, bilan hépatique, NGB, LDH, ferritine et CRP tous les jours jusqu'à 72 heures après l'amélioration des symptômes. • Envisager une échocardiographie formelle (recommandée en cas de SRC sévère prolongé > 72 h) • ICANS : TDM/IRM, EEG, soins neuroprotecteurs, envisager la surveillance de la PIC. • L'équipe de neurologie devrait exercer une surveillance étroite des patients avec un ICANS

Tableau 4. Indications pour les soins intensifs, risques et prise en charge générale pour les patients présentant un SRC ou un ICANS; avec l'aimable autorisation de Mahmoud Elsayy, MD, MSc

CRP : protéine c-réactive, CRS : syndrome de relargage des cytokines, EEG : électroencéphalogramme, ICANS : neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires, ICE : Immune cell effectors encephalopathy – encéphalopathie par cellules immunitaires effectrices, LDH : lactate déshydrogénase, NGB : numération des globules blancs, PIC : pression intracrânienne, SCV : système cardiovasculaire, TDM/IRM : imagerie par résonance magnétique et tomodensitométrie, TAS : tension artérielle systolique.

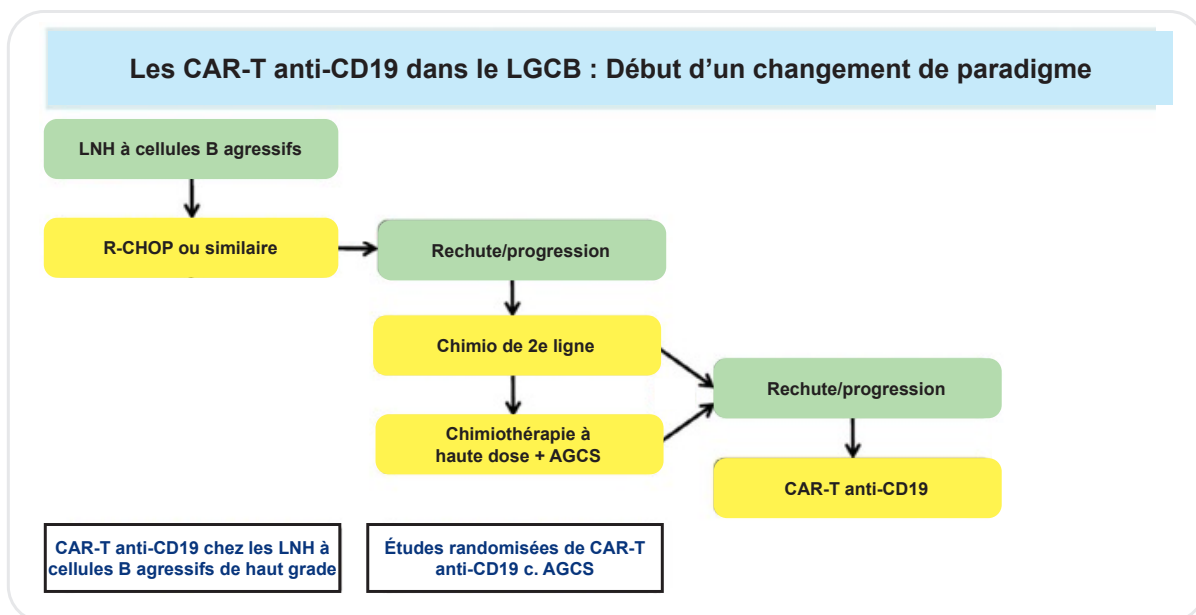


Figure 1. Algorithme de traitement dans le LBCL; adapté de la présentation de S. Neelapu, WHU 2021. Disponible au : www.careeducation.ca/dr-sattva-neelapu-cell-therapy-whu-2021/



Indications d'admission aux unités de soins intensifs (USI) pour les patients atteints de SRC et/ou d'ICANS ; avec l'aimable autorisation de Mahmoud Elsayy, MD, MSc

Thérapie de transition

Les patients subissent une leucaphérèse avant la thérapie CAR-T et la fabrication des cellules CAR-T prend généralement plusieurs semaines. Pendant cette période, si l'on craint ou si l'on constate une progression de la maladie qui provoque des symptômes ou une aggravation de l'état clinique, les patients bénéficieront probablement d'une thérapie de transition (*bridging*) en attendant le traitement CAR-T. Les agents à envisager pour faire le pont avec le traitement CAR-T comprennent⁶ un traitement en agent seul par cyclophosphamide, cytarabine, gemcitabine ou d'autres régimes de sauvetage. La radiothérapie localisée peut également être bénéfique pour la maladie volumineuse ou symptomatique. De plus, les stéroïdes en monothérapie peuvent également être utilisés. Actuellement, le polatuzumab védotine associé à la bendamustine et au rituximab, est approuvé comme traitement de transition efficace avant la thérapie par cellules CAR-T²⁴.

Considérations relatives à la gestion des toxicités

La thérapie par cellules CAR-T est associée à deux toxicités aiguës uniques, qui peuvent être graves et même mettre la vie du patient en danger. Le syndrome de relargage des cytokines (SRC), la toxicité la plus fréquente, peut se présenter sous la forme de symptômes constitutionnels de faible grade ou d'un syndrome de haut grade associé à un dysfonctionnement multiviscéral potentiellement mortel. Dans de rares cas, un SRC grave peut évoluer vers une lymphohistiocytose hémophagocytaire fulminante. Le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) est le deuxième événement indésirable le plus fréquent et peut survenir en même temps que le SRC ou après celui-ci. Ces effets indésirables nécessitent une surveillance intensive, un classement de grade précis, avec une prise en charge rapide par des soins de soutien agressifs, un traitement contre les récepteurs de l'interleukine 6 (anti-IL-6r), avec ou sans corticostéroïdes²⁵.

Une reconnaissance rapide et une intervention agressive urgente pour la prise en charge du SRC ou du ICANS sont les éléments clés pour une issue favorable et pour des séjours plus courts en soins intensifs. Presque tous les SRC et les ICANS sont réversibles avec des mesures de soutien adéquates et opportunes. Les détériorations de l'état du patient sont rapides et spectaculaires. Les SRC de grade supérieur sont caractérisés par un syndrome de fuite capillaire qui progresse rapidement. La gestion de l'hypotension persistante par un apport liquidien important donne des résultats inférieurs à ceux de l'instauration précoce de vasopresseurs^{26,27}. Les soins de soutien sont le pilier de la prise en charge du ICANS. Les indications d'admission aux soins intensifs et les directives générales de prise en charge sont présentées au Tableau 4 et à la Figure 2. Les détails de la classification selon le grade et les directives de gestion spécifiques sont discutés ailleurs²⁵.

Résumé

Le LDGCB est considéré comme une maladie curable avec le traitement de première ligne. Néanmoins, une proportion significative de patients connaîtra des rechutes de la maladie ou sera réfractaire au traitement de première ligne. Le traitement standard recommandé pour cette population de patients est un traitement de sauvetage suivi d'une AGCS. Cette approche thérapeutique peut cependant encore échouer dans l'obtention d'une guérison pour une proportion significative de patients atteints de LDGCB R/R. De plus, un sous-groupe de patients n'est pas admissible à une AGCS, ne répond pas à la chimiothérapie de sauvetage ou rechutera après l'AGCS. Ce groupe de patients a un mauvais pronostic et nécessite des stratégies de traitement efficaces. La thérapie par cellules CAR-T a révolutionné le traitement de ces patients et offre une guérison potentielle. Les résultats du suivi à long terme confirment une réponse durable, sans nouveaux problèmes de sécurité. L'arrivée de ces nouvelles thérapies a sans aucun doute entraîné un changement de réponse, à cette maladie au pronostic autrement grave. De plus, les données en contexte réel de soins ont confirmé les résultats des études pivots, ajoutant des preuves supplémentaires en faveur de l'utilisation de cette modalité de traitement. L'utilisation plus précoce de la thérapie par cellules CAR-T dans le traitement des patients atteints de LDGCB R/R est également étudiée dans le cadre d'essais cliniques et pourrait potentiellement changer le standard de soins pour les patients qui rechutent tôt ou qui sont réfractaires au traitement de première ligne.

Références:

1. Pivotal Safety and Efficacy Results from Transcend NHL 001, a Multicenter Phase 1 Study of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Relapsed/Refractory (R/R) Large B Cell Lymphomas | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/241/426207/Pivotal-Safety-and-Efficacy-Results-from-Transcend?searchresult=1
2. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Feb 13];31(3):209–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213390/>
3. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Feb 13];125(1):22–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25499448/>
4. Consensus statements [Internet]. [cited 2021 Oct 30]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>
5. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Feb 13];23(22):5027–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15955905/>
6. Bachanova V, Perales MA, Abramson JS. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: A perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy. *Blood Rev* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Feb 13];40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780119/>
7. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Feb 13];32(31):3490–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>
8. Glass B, Dohm AJ, Truemper LH, Pfreundschuh M, Bleckmann A, Wulf GG, et al. Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Feb 13];28(12):3058–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232438/>
9. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Sep 20 [cited 2022 Feb 13];28(27):4184–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660832/>
10. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 Dec 7 [cited 2022 Feb 13];333(23):1540–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477169/>
11. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, Cornelissen J, Foa R, Conde E, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2022 Feb 13];18(5):788–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22005647/>
12. Chahoud J, Sui D, Erwin WD, Gulbis AM, Korbling M, Zhang M, et al. Updated Results of Rituximab Pre- and Post-BEAM with or without 90 Yttrium Ibritumomab Tiuxetan during Autologous Transplant for Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2022 Feb 13];24(10):2304–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476021/>
13. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* [Internet]. 2017 Oct 19 [cited 2022 Feb 13];130(16):1800–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774879/>
14. 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* [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 13];25(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446199/>
15. 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* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2022 Feb 13];377(26):2531–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226797/>
16. 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* [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2022 Feb 13];380(1):45–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501490/>
17. Jacobson C. Long-Term (4- and 5-Year) Overall Survival in ZUMA-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *ASH*; 2021.
18. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB, et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv* [Internet]. 2021 Oct 26 [cited 2022 Feb 13];5(20):4149–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34478487/>
19. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Dec 11 [cited 2022 Feb 13]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116133>
20. Kamdar M. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. *ASH*; 2021.
21. 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* [Internet]. 2021 Dec 14 [cited 2022 Feb 13]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116596>
22. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Results from the US lymphoma CAR T consortium. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 20;38(27):3119–28.
23. Shafey M, Savage KJ, Skrabek P, Elsayy M, Bosch M, Kuruvilla J. Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.
24. Sehn, Laurie H., et al. "Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma." *Journal of Clinical Oncology* 38.2 (2020): 155.
25. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2017 151 [Internet]. 2017 Sep 19 [cited 2022 Feb 13];15(1):47–62. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2017.148>
26. Messmer AS, Que YA, Schankin C, Banz Y, Bacher U, Novak U, et al. CAR T-cell therapy and critical care : A survival guide for medical emergency teams. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Feb 13];133(23–24):1318–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34613477/>
27. Azoulay E, Shimabukuro-Vornhagen A, Darmon M, Von Bergwelt-Baildon M. Critical care management of chimeric antigen receptor T cell-related toxicity be aware and prepared. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Feb 13];200(1):20–3. Available from: <https://www.yescarta.com/>