

À propos de l'auteur



Christopher Lemieux, M.D., FRCP, DRCPC

Le Dr Christopher Lemieux est hématologue au CHU de Québec - Université Laval. Il a effectué une spécialisation en transplantation et en thérapie cellulaire à l'Université Stanford en Californie, pour laquelle il a reçu la bourse Detweiler du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et le prix Stephen Couban de la Société canadienne d'hématologie. Il est actuellement directeur du Programme CAR-T au CHU de Québec-Université Laval et membre du Réseau de thérapie immunocellulaire au Québec. Il est professeur agrégé de médecine et directeur du Programme de bourse postdoctorale (fellowship) en hématologie à l'Université Laval.

Affiliation de l'auteur : CHU de Québec – Université Laval, Québec, Québec

Prise en charge pratique des lymphomes agressifs à cellules B traités par les anticorps bispécifiques CD20×CD3

Christopher Lemieux, M.D., FRCP, DRCPC

Les anticorps bispécifiques CD20×CD3 ont transformé le paysage thérapeutique du lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. En redirigeant les lymphocytes T vers les cellules lymphomateuses qui expriment le CD20, ces agents prêts à l'emploi offrent des taux de réponse élevés et des rémissions durables chez les patients qui disposaient auparavant d'options limitées, y compris ceux qui ont rechuté après un traitement par cellules T à récepteurs antigéniques chimériques. Au Canada, l'epcoritamab et le glofitamab sont désormais approuvés pour les patients atteints d'un LGCB après au moins deux lignes de traitement antérieures. L'association du glofitamab, de la gemcitabine et de l'oxaliplatine a récemment été approuvée pour les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire sans autres précisions qui ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches. Cette revue proposera un cadre pratique aux hématologues canadiens : identification des patients admissibles, mise en œuvre d'une évaluation prétraitement, administration sécuritaire du traitement en milieu hospitalier et ambulatoire, et gestion des toxicités telles que le syndrome de libération de cytokines et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires. Nous aborderons également la prophylaxie des infections, la séquence avec les thérapies cellulaires et les orientations futures pour les anticorps bispécifiques dans les lignes de traitement précoces.

Introduction

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de l'immunochimiothérapie, de l'autogreffe de cellules souches (AGCS) et de la thérapie par cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T), le

lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R) reste incurable chez plus de la moitié des patients¹⁻⁶. De plus, environ 30 à 40 % des patients ne sont pas candidats à la thérapie CAR-T en raison de comorbidités ou d'obstacles logistiques⁷⁻⁸. Pour ces patients, les résultats ont

toujours été médiocres, avec une survie globale médiane mesurée en mois⁹. Contrairement à la thérapie CAR-T, les anticorps bispécifiques (AcBs), tels que le glofitamab et epcoritamab qui ciblent les CD20×CD3, sont facilement disponibles, peuvent être administrés sans délai de fabrication et sont utilisables aussi bien dans les milieux académiques que communautaires¹⁰⁻¹².

Indications et sélection des patients

Au Canada, le glofitamab est indiqué pour le traitement des adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) R/R sans autres précisions, un LDGCB découlant d'un lymphome folliculaire (LFT) ou un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB), qui ont reçu au moins deux lignes de traitement systémique et qui ne peuvent recevoir une thérapie cellulaire CAR-T ou n'y sont pas admissibles, ou qui ont déjà reçu une thérapie cellulaire CAR-T¹³. L'epcoritamab est approuvé pour les mêmes indications, de même que pour le lymphome de haut grade et le lymphome folliculaire (LF) de grade 3B¹⁴.

L'epcoritamab et le glofitamab ont tous deux démontré des taux de réponse élevés et des rémissions durables chez des populations déjà lourdement traitées. Dans l'étude EPCORE NHL-1, l'epcoritamab a atteint un taux de réponse objective (TRO) de 63 % avec 39 % de réponses complètes (RC) chez les patients ayant reçu en moyenne trois traitements antérieurs (plage de 2 à 11), y compris un traitement CAR-T (38,9 %) ¹⁵. Les réponses étaient durables à deux ans de suivi chez une proportion significative de patients ayant répondu au traitement. Parmi les patients qui ont obtenu une RC, 64 % étaient toujours en RC à 2 ans¹⁶. De manière similaire, le glofitamab a montré un TRO de 52 % et un taux de RC de 39 % dans son essai pivot, qui incluait des patients précédemment traités par CAR-T (33,1 % des patients de l'essai). Des rémissions à long terme ont été documentées même chez ceux qui avaient rechuté après un traitement par CAR-T^{8,17}. Les populations les plus susceptibles de bénéficier de ces anticorps bispécifiques sont celles qui ne sont pas admissibles à la thérapie CAR-T en raison de comorbidités ou de leur âge, celles qui font une rechute après la thérapie CAR-T et les patients atteints d'une maladie à progression rapide nécessitant un traitement immédiat^{8,18}. Les réponses sont toutefois moins favorables lorsque la rechute survient dans les trois mois suivant la thérapie CAR-T⁷.

Dans la pratique canadienne, où l'accès au traitement CAR-T peut être limité pour les patients vivant loin d'un centre CAR-T autorisé, les anticorps bispécifiques constituent une alternative importante et applicable.

Plus récemment, l'association de glofitamab, de gemcitabine et d'oxaliplatine (Glofit-GemOx) a été approuvée pour les patients atteints de LDGCB R/R sans autres précisions, après au moins une ligne de traitement, qui ne sont pas candidats à une AGCS¹³. Cette approbation représente une avancée majeure pour les patients qui, jusqu'à présent, disposaient d'options thérapeutiques limitées lorsqu'une greffe n'était pas envisageable¹⁹. L'essai de phase III STARGLO a comparé Glofit-GemOx au traitement standard à base de rituximab, gemcitabine et oxaliplatine (R-GemOx) chez des patients non admissibles à une greffe. Glofit-GemOx a démontré une amélioration claire et cliniquement significative des résultats. La survie globale (SG) médiane n'a pas été atteinte avec Glofit-GemOx, contre 13,5 mois avec R-GemOx, ce qui se traduit par un taux de SG à 24 mois de 54,4 % contre 33,6 %, respectivement. De même, la survie sans progression (SSP) médiane était de 13,8 mois pour Glofit-GemOx et de 3,6 mois pour R-GemOx. Les taux de réponse ont également été supérieurs, avec un taux de RC de 58 % dans le groupe Glofit-GemOx contre 25 % dans le groupe R-GemOx²⁰. Ces résultats établissent le Glofit-GemOx comme nouveau standard de soins pour les patients atteints de LDGCB R/R qui ne sont pas candidats à une AGCS, comblant ainsi une lacune thérapeutique importante et soulignant davantage le potentiel des associations à base d'anticorps bispécifiques dans les lymphomes agressifs à cellules B.

Évaluation prétraitement

Une administration sûre des anticorps bispécifiques nécessite une évaluation approfondie avant le traitement. Une confirmation histologique de LGCB CD20-positif est recommandée. Une perte de CD20 est rapportée chez jusqu'à 12 % des patients²¹. Il peut être utile de répéter une biopsie avant l'administration des AcBs, même après avoir documenté la perte de CD20, car un rapport de cas a montré une réapparition de l'expression de CD20²². Les analyses de laboratoire doivent inclure une formule sanguine complète, une évaluation des fonctions rénales et hépatiques, un dosage de la lactate déshydrogénase et une mesure des immunoglobulines de base¹⁰. Tous

les patients doivent subir des tests de marqueurs sérologiques pour le virus de l'hépatite B (VHB) (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs). Les patients AgHBs-positifs ou anti-HBc-positifs doivent commencer une prophylaxie antivirale avant la première dose d'AcBs²³. Il est recommandé de procéder à un dépistage de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et de vérifier les antécédents vaccinaux. Il est suggéré d'administrer une prophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii* et contre les infections herpétiques. Les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) peuvent être nécessaire pour prévenir les infections récurrentes ou traiter l'hypogammaglobulinémie. Il est essentiel que les établissements soient prêts : le tocilizumab doit être disponible, le personnel doit être formé à reconnaître les toxicités et le syndrome de libération de cytokines (SLC), et un protocole de prise en charge du syndrome de toxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) doit être envisagé¹⁰.

Administration et prise en charge des toxicités

Les traitements par glofitamab et epcoritamab utilisent tous deux une posologie qui augmente graduellement afin de réduire le risque de SLC. L'epcoritamab est administré par voie sous-cutanée, à raison d'une dose hebdomadaire pendant les deux premiers cycles, puis à une fréquence moindre par la suite¹⁴. Un prétraitement par l'obinutuzumab doit être administré avant le 1^{er} traitement intraveineux de glofitamab. La durée du traitement par glofitamab est limitée à 12 cycles¹³. La première dose plus élevée est souvent administrée à l'hôpital ou sous surveillance prolongée, en particulier chez les patients présentant une maladie volumineuse ou des comorbidités¹³. De récentes données, notamment celles issues de l'étude EPCORE NHL-6, soutiennent l'administration en externe chez certains patients qui bénéficient d'un suivi structuré²⁴. La prémédication par la dexaméthasone a considérablement réduit l'incidence du SLC et doit désormais être considérée comme la norme en matière de prophylaxie du SLC avec les anticorps bispécifiques²⁵.

Le SLC est l'effet indésirable le plus fréquent, touchant 30 à 60 % des patients, généralement au cours des cycles 1 et 2^{15,18,20}. La plupart des cas de SLC sont de grade 1 ou 2. La prise en charge suit le consensus de l'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) :

soins de soutien pour le grade 1, tocilizumab pour les grades ≥ 2 et corticostéroïdes pour les cas persistants²⁶. Le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) est moins fréquent, mais cliniquement important. Les symptômes comprennent la confusion, l'aphasie ou les convulsions. Les corticostéroïdes constituent le pilier du traitement^{10,26}. Les cytopénies et les infections sont également fréquentes et peuvent nécessiter un traitement par facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), une prophylaxie antimicrobienne et parfois des IGIV¹⁰. Des algorithmes normalisés sur les toxicités ont été publiés et adaptés par les centres canadiens¹². L'administration en soins externes est de plus en plus utilisée pour pallier les limites en matière de ressources, avec des protocoles structurés garantissant la sécurité grâce à une sélection rigoureuse des patients, une prémédication normalisée et une surveillance précoce des toxicités. Grâce à des lieux de perfusion dédiés, à un accès rapide aux soins intensifs et à une solide éducation des patients, de nombreux centres prennent désormais en charge la plupart des patients en externe, ce qui leur permet de préserver leur capacité d'hospitalisation tout en garantissant la sécurité¹².

La séquence du traitement avec les CAR-T et la greffe

Les anticorps bispécifiques démontrent une activité après une rechute avec un traitement CAR-T, bien que les résultats soient moins bons après une rechute précoce^{7,15,18}. Il est important de noter qu'une exposition préalable aux anticorps bispécifiques ne semble pas compromettre l'efficacité ultérieure du traitement CAR-T²⁷. Pour les patients jeunes qui obtiennent une rémission grâce à un AcBs, une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée comme consolidation dans certains cas²⁸.

Conclusion

Les anticorps bispécifiques constituent une option thérapeutique efficace dans le traitement du LGCB R/R. Associé au GemOx, le glofitamab constitue désormais une nouvelle norme de soins pour les patients non admissibles à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. Grâce à une sélection rigoureuse des patients, à une surveillance structurée et à une prise en charge normalisée des toxicités, ces traitements

peuvent être administrés en toute sécurité partout au Canada. Ils constituent également un complément à la thérapie CAR-T et sont susceptibles de jouer un rôle grandissant dans le traitement de première intention.

Auteur correspondant

Christopher Lemieux, M.D., FRCPC, DRPCP
 Courriel : christopher.lemieux.med@ssss.gouv.qc.ca

Divulgations des liens financiers

C.L. : Comité avisé : AbbVie, BMS, Kite-Gilead, Incyte et Roche.

Références

- Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141(14):1675-84.
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021.
- 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*. 1995;333(23):1540-5.
- Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(19):2307-15.
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning M, Wang M, Arnason J, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood*. 2024;143(5):404-16.
- Alarcon Tomas A, Fein JA, Fried S, Flynn JR, Devlin SM, Fingrut WB, et al. Outcomes of first therapy after CD19-CAR-T treatment failure in large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2023;37(1):154-63.
- Shumilov E, Scholz JK, Seib M, Mazzeo P, Wurm-Kuczera R, Vucinic V, et al. Outcomes of bispecific antibody therapy after CAR T-cell failure in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2025;9(15):3955-66.
- Cartron G, Houot R, Al Tabaa Y, Le Bras F, Ysebaert L, Choquet S, et al. Glofitamab in refractory or relapsed diffuse large B cell lymphoma after failing CAR-T cell therapy: a phase 2 LYSA study. *Nat Cancer*. 2025.
- 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*. 2017;130(16):1800-8.
- Crombie JL, Graff T, Falchi L, Karimi YH, Bannerji R, Nastoupil L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3xCD20 bispecific antibody therapy. *Blood*. 2024;143(16):1565-75.
- Fleury I, MacDonald D, Shafey M, Christofides A, Sehn LH. Optimal use of bispecific antibodies for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma in Canada. *Curr Oncol*. 2025;32(3).
- MacDonald D, Puckrin R, Skrabek P, Lam S, Jayakar J, Fleury I, et al. Practical Guidance for the expanded implementation and provision of bispecific antibodies for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) across Canada. *Curr Oncol*. 2025;32(8).
- Columvi Glofitamab injection Product Monograph. Hoffmann-La Roche Limited. Mississauga, ON; September 16, 2025.
- Epkinly epcoritamab injection Product Monograph. AbbVie Corporation. St-Laurent, Quebec; April 2024.
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a Phase I/II trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2238-47.
- Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*. 2024;38(12):2653-62.
- Brooks TR, Zabor EC, Bedelu Y, Yang X, Karimi YH, Nefved AN, et al; Real-world outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma treated with epcoritamab or glofitamab. *Blood*. Published online July 15, 2025.
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220-31.
- Ayers EC, Margolis D, Landsburg DJ. Real world outcomes in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma receiving palliative intent therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(10):661-7.
- Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, Huang HQ, Fox CP, Zhang H, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2024;404(10466):1940-54.
- Marshalek JP, Qing X, Dragan M, Tomassetti S. Retrospective study of CD20 expression loss in relapsed or refractory B-cell non-hodgkin lymphoma. *J Hematol*. 2024;13(6):268-77.
- Ferreri AJ, Dognini GP, Verona C, Patriarca C, Doglioni C, Ponzone M. Re-occurrence of the CD20 molecule expression subsequent to CD20-negative relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(1):e1-2.
- Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3698-715.
- Vaidya R, Torres Lopez A, Awan F, Hrom J, Rivera-Rodriguez N, Lee EH, et al. ABCL-1224: Updated results from EPCORE NHL-6: phase 2 study of subcutaneous epcoritamab as outpatient treatment for 2L+ relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;25(supplement 1):S790-S1.
- Falchi L, Hutchings M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Dickinson M, Cartron G, et al. Dexamethasone is associated with reduced frequency and intensity of cytokine release syndrome compared with alternative corticosteroid regimens as premedication for glofitamab in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2025;110(4):999-1004.
- Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-38.
- Crochet G, Iacoboni G, Couturier A, Bachy E, Iraola-Truchuelo J, Gastinne T, et al. Efficacy of CAR T-cell therapy is not impaired by previous bispecific antibody treatment in large B-cell lymphoma. *Blood*. 2024;144(3):334-8.
- Melody M, Gordon LI. Sequencing of cellular therapy and bispecific antibodies for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2024;109(10):3138-45.