

Prise en charge pratique d'une encéphalopathie liée au traitement par cellules CAR-T chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Jérôme Cornillon^{1,16}, Nawal Hadhoum^{2,16}, Gabrielle Roth-Guepin³, Asmaa Quessar⁴, Lara Platon⁵, Marie Ouachée-Chardin⁶, Emmanuelle Nicolas-Virelizier⁷, Jérôme Naudin⁸, Anne-Sophie Moreau⁹, Stavroula Masouridi-Levrat¹⁰, Cécile Borel¹¹, Imran Ahmad¹², David Beauvais¹³, André Baruchel¹⁴, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁵

Reçu le 22 février 2019

Accepté le 10 mai 2019

Disponible sur internet le :

1. Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département d'hématologie clinique, 108 Bis, avenue Albert-Raimond, 42271 St-Priest-en-Jarez, France
2. CHU de Lille, hôpital Roger-Salengro, neurologie D, pathologies neuro-inflammatoires, 59037 Lille cedex, France
3. CHRU de Nancy, service d'hématologie, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
4. CHU Ibn Rochd, hôpital 20-Août, service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, rue Lahcen Al Arjoun, Casablanca 20000, Maroc
5. CHU Lapeyronie, service de réanimation médicale et médecine intensive, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34090 Montpellier, France
6. IHOPE, service d'immuno-hématologie pédiatrie, 1, place Joseph-Renault, 69008 Lyon, France
7. Centre Léon-Bérard, unité de soins intensifs d'hématologie, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France
8. AP-HP, hôpital Robert-Debré, service de réanimation et surveillance continue pédiatrique, 48, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France
9. CHU de Lille, hôpital Salengro, centre de réanimation, 1, rue Émile-Laine, 59000 Lille, France
10. Hôpitaux universitaires de Genève, service d'hématologie, département d'oncologie, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1205 Genève, Suisse
11. Institut universitaire du cancer de Toulouse, service d'hématologie, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France
12. Université de Montréal, hôpital Maisonneuve-Rosemont, service d'hématologie et d'oncologie médicale, 5415, boulevard de l'Assomption, Montréal, Québec H1T 2M4, Canada
13. CHU de Lille, maladies du sang, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France
14. AP-HP, université Paris Diderot, hôpital universitaire Robert-Debré, hématologie-immunologie pédiatrique, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris cedex 19, France
15. CHU de Lille, université de Lille, LIRIC, Inserm U995, 59000 Lille, France

Correspondance :

Jérôme Cornillon, Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département d'hématologie clinique, 108 Bis, avenue Albert-Raimond, 42271 St-Priest-en-Jarez, France.
Jerome.CORNILLON@icloire.fr

¹⁶ NH et JC ont participé équitablement à ce travail et doivent être également considérés comme premiers auteurs.

Mots clés

CAR-T
Troubles neurologiques
CRES
Management

Keywords

CAR-T
Management
Neurologic disorders
CRES

Résumé

L'encéphalopathie liée à l'utilisation des lymphocytes dotés de récepteur à l'antigène chimérique (CAR-T) (*CAR-T cell-related encephalopathy syndrome*, CRES) traduit la neurotoxicité potentielle de cette approche thérapeutique et doit être envisagée devant la survenue de tout symptôme neurologique après l'infusion des cellules CAR-T. Il s'agit du second effet indésirable le plus fréquent sous cette thérapie et son incidence varie entre 12 et 55 % selon les études. Le délai médian de survenue des premiers symptômes neurologiques est de quatre jours suivant l'infusion de cellules CAR-T. La durée des symptômes du CRES est comprise généralement entre deux et quatre jours mais des CRES tardifs peuvent survenir. La surveillance fait appel notamment au suivi clinique, à l'imagerie par résonance magnétique et à l'électroencéphalographie. La prise en charge, en dehors des mesures symptomatiques, consiste, en premier lieu, en une corticothérapie, les thérapies ciblant IL-6 étant plutôt réservées aux formes sévères. Le but de cet atelier est d'apporter une aide pratique à la prise en charge de cette complication.

Summary

Management of CAR-T cell-related encephalopathy syndrome in adult and pediatric patients: Recommendations of the French Society of Bone Marrow transplantation and cellular Therapy (SFGM-TC)

CAR-T cell-related encephalopathy syndrome (CRES) reflects the potential neurotoxicity of this therapeutic approach and must be considered in the presence of any neurological symptom after the infusion of the CAR-T. This is the second most common adverse event under this therapy and its incidence varies between 12 and 55%. The median time of the onset of the first neurologic symptoms is 4 days after CAR-T infusion. The duration of CRES symptoms is generally between 2 and 4 days, but late CRES may occur. Monitoring and diagnosis of CERS includes clinical exam, magnetic resonance imaging and electroencephalography. In addition to symptomatic treatments, corticosteroids represent the cornerstone of the high-grade CERS treatment. Drugs targeting IL-6 should be restricted to severe forms, especially those associated with cytokine release syndrome. The purpose of this workshop is to provide practical help in dealing with this complication.

Introduction

L'année 2017 a été celle de la thérapie génique et de l'immunothérapie cellulaire avec l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis puis en Europe en 2018, des deux premiers médicaments de thérapie cellulaire correspondant à des lymphocytes T dotés d'un récepteur à l'antigène chimérique (CAR-T) *cells* que l'on appelle communément CAR-T) [1-3].

La première approbation concerne Kymriah® ou tisagenlecleucel (précédemment dénommé CTLO19) pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) chez les enfants, adolescents et jeunes adultes, et le lymphome malin non hodgkinien de haut grade de l'adulte (LMNH). La deuxième est celle de Yescarta® ou axicabtagene ciloleucel (également axi-cel) pour le traitement du LMNH de haut grade de l'adulte. Cette approche innovante, utilisée initialement avec une efficacité remarquable dans le traitement des hémopathies

lymphoïdes CD19+ [1,4], est actuellement étudiée dans d'autres hémopathies et dans des cancers solides [1,5-7]. Néanmoins, l'efficacité des CAR-T *cells* peut être associée à des toxicités pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital des patients et qui nécessitent des précautions particulières dans leur utilisation [8-10]. Les prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par cellules CAR-T ont été publiés dans un précédent atelier de la société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [11].

Questions posées

Définir la prise en charge pratique d'une encéphalopathie liée au traitement par cellules CAR-T (*CAR-T cell-related encephalopathy syndrome*, CRES).

État actuel de la question

Le CRES traduit la neurotoxicité potentielle des cellules CAR-T et doit être envisagé devant la survenue de tout symptôme neurologique au décours de l'injection. Il s'agit du second effet indésirable le plus fréquent sous cette thérapie, après le syndrome de relargage cytokinique (CRS). Son incidence varie entre 12 et 55 % selon les études [12-14].

Le CRES survient de façon aléatoire et peut accompagner un CRS auquel il succède le plus souvent (91 % des cas) ou apparaît de manière indépendante et/ou retardée [12]. Le délai médian de survenue des premiers symptômes neurologiques est de quatre jours suivant la perfusion de CAR-T cells avec un délai de neurotoxicité maximale d'un jour après le début des symptômes neurologiques.

La durée des symptômes du CRES est généralement comprise entre deux et quatre jours, avec néanmoins une grande variabilité selon les études (entre quelques heures et 28 jours). Il est également rapporté des cas de neurotoxicité retardée vers trois à quatre semaines après l'infusion des cellules CAR-T dans environ 10 % des cas. Le CRES est en règle générale résolutif en moins de 28 jours [12-14].

Physiopathologie

Les mécanismes du CRES sont incomplètement élucidés, associant dysfonction vasculaire, activation endothéliale avec coagulopathie, fuite capillaire. Dans ce contexte, la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) induit un passage cérébral de cytokines inflammatoires en hautes concentrations systémiques.

Le *primum movens* reste à déterminer : toxicité directe des CAR-T cells qui seraient capables de pénétrer au sein du système nerveux central et/ou toxicité neurologique des cytokines inflammatoires produites par les cellules CAR-T diffusant à l'encéphale et/ou atteinte primitive des cellules endothéliales et des péricytes de la BHE [15].

Les études précliniques sur des souris immunodéficientes humanisées ont démontré que l'IL-1 dérivée des monocytes et l'IL-6 sont clés dans la constitution du CRS et de la neurotoxicité associés aux cellules CAR-T. Ces études suggèrent qu'une intervention ciblée contre l'IL-1 pourrait les contrecarrer [16].

Clinique

La présentation clinique est polymorphe voire aspécifique et associe de façon variable syndrome confusionnel, céphalées, troubles phasiques et praxiques, hallucinations, mouvements anormaux, épilepsie (fréquence des manifestations critiques larvées), œdème papillaire, trouble de vigilance ou coma. Tout tableau neurologique survenant après une infusion de cellules CAR-T doit donc être considéré comme un CRES jusqu'à preuve du contraire.

Des cas extrêmement sévères ont été rapportés conduisant dans des rares cas au décès (hémorragie multifocale, œdèmes cérébraux, nécrose corticale laminaire). La sévérité est corrélée

à l'augmentation des paramètres biologiques tels que la CRP, la ferritine, l'IL-6 [9,13,14,17].

Facteurs de risque [9,13,14,17]

Liés au malade : comorbidités neurologiques préexistantes.

Liés à la maladie : leucémie aiguë lymphoblastique, antécédents d'atteinte méningée, lourdeur des traitements antérieurs à visée méningée, masse tumorale importante.

Conditionnement pour la lymphodéplétion : l'intensité du CRES serait corrélée à la profondeur de la lymphopénie et à l'expansion homéostatique des cellules CAR-T.

La sévérité du CRES est corrélée à un CRS plus sévère : hyperthermie plus importante (dans les 36 h suivant la perfusion), instabilité hémodynamique, tachypnée, hypoprotidémie, hypoalbuminémie, traduisant la perte d'intégrité vasculaire et la fuite capillaire.

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [18]. Il a regroupé différents spécialistes, hématologues, greffeurs, réanimateurs et neurologue adultes et pédiatriques.

Les recommandations de cet atelier ont été basées sur les travaux d'un précédent atelier [11], une revue exhaustive de la littérature basée sur PubMed jusqu'en septembre 2018, les procédures écrites des centres des membres participants à l'atelier et l'expérience des participants eux-mêmes.

Recommandations de l'atelier

Grade de sévérité

Compte tenu de la variabilité du phénotype clinique et de sa sévérité, il apparaît crucial d'identifier au préalable les patients à risque.

Un examen neurologique complet préalable à la perfusion est nécessaire et servira de référence pour le suivi ultérieur. Il est fortement recommandé que cet examen puisse être fait par un neurologue. Il doit être consigné dans le dossier médical. Une imagerie cérébrale peut être proposée en fonction des cas, en particulier en cas d'antécédents d'atteinte méningée, d'intensité des traitements prophylactiques ou à visée curative du SNC (injections intrathécales, cures de méthotrexate à forte dose, irradiation). En cas de lésions encéphaliques, elle ne contre-indique pas forcément la procédure mais sert de référence pour le suivi.

Une surveillance neurologique est nécessaire deux fois par jour au décours de la perfusion de CAR-T cells pendant la période d'hospitalisation. Après la sortie, il convient d'éduquer l'entourage pour déceler des signes neurologiques. Les paramètres neurologiques à suivre sont : existence de céphalées, niveau de vigilance, orientation, autonomie, langage, mouvements anormaux (tremblements, myoclonies), survenue de crises ou d'un déficit focal.

Un score de gradation de sévérité a été proposé : CARTOX10, score coté sur 10 évaluant l'orientation (année, mois, ville, hôpital, nom du président /5), dénomination de trois objets (/3), phrase écrite (/1), épreuve de soustraction (/1) [14]. Le score est normal pour 10, correspond à un grade 1 entre 7-9, grade 2 entre 3-6, grade 3 entre 0-2 et grade 4 en cas d'impossibilité de faire le score (tableau I). Pour les enfants de moins de 12 ans, l'échelle *Cornell Assessment of Pediatric Delirium* (CAPD) est recommandée [13]. Un score supérieur ou égal à 9 doit être considéré comme un grade 3 (cf. tableau II).

Explorations complémentaires

IRM encéphalique

Devant tout tableau neurologique, une IRM cérébrale doit être systématiquement faite afin d'éliminer les diagnostics différentiels

(complications infectieuses par exemple). Toutefois, elle est le plus souvent normale en cas de CRES. Des anomalies en phase aiguë sont de mauvais pronostic : œdème vasogénique, inflammation leptoméningée, microhémorragies multifocales, prise de contraste en lien avec une rupture de la barrière hémato-encéphalique [15].

L'électroencéphalogramme (EEG)

En cas de suspicion de CRES, un EEG devra être réalisé en urgence puis contrôlé quotidiennement.

Il peut mettre en évidence une encéphalopathie aspécifique (ralentissement diffus du rythme de fond, activités triphasiques) ou des crises [9,15]. On remarquera particulièrement la fréquence des manifestations non convulsivantes voire de véritables états de mal larvés (10 % des cas) justifiant le recours à l'EEG rapide et systématique devant tout symptôme neurologique.

TABLEAU I
Symptômes et grades du CRES

Symptôme ou signe	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Score CARTOX-10	7-9 (déficience légère)	3-6 (déficience modérée)	0-2 (déficience sévère)	État critique, score impossible à réaliser
Augmentation de la pression intracrânienne ¹	NA	NA	Œdème papillaire stade 1-2 ou pression intracrânienne < 20 mmHg	Œdème papillaire stade 3-5 ou pression intracrânienne ≥ 20 mmHg ou œdème cérébral
Convulsion	NA	NA	Crise convulsive partielle ou crise non convulsive à l'EEG avec réponse aux benzodiazépines	Crises convulsives généralisées ou état de mal épileptique ou déficit moteur

CRES : *cell-related encephalopathy syndrome* ; EEG : électroencéphalogramme ; CARTOX 10 : CAR-T cell therapy-associated toxicity 10 point neurological assessment; NA: Non Applicable.

¹Pour la surveillance de l'hypertension intracrânienne, se baser sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM), le fond d'œil et le doppler transcranien.

TABLEAU II
Score CAPD chez l'enfant de moins de 12 ans

	Jamais (4)	Rarement (3)	Quelques fois (2)	Souvent (1)	Toujours (0)
Est-ce que l'enfant a un contact visuel avec le soignant ?					
Est-ce que les actions de l'enfant sont réfléchis/avisées ?					
Est-ce que l'enfant est attentif à l'environnement ?					
Est-ce que l'enfant communique ses envies/besoins ?					
	Jamais (0)	Rarement (1)	Quelques fois (2)	Souvent (3)	Toujours (4)
Est-ce que l'enfant est agité ?					
Est-ce que l'enfant est inconsolable ?					
Est-ce que l'enfant est peu actif ? Peu de mouvements pendant qu'il est réveillé ?					
Est-ce que l'enfant met longtemps à répondre aux interactions ?					

CAPD : Cornell Assessment of Pediatric Delirium. Adaptation française d'après Mahadeo et al. [13].

Prise en charge pratique d'une encéphalopathie liée au traitement par cellules CAR-T chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

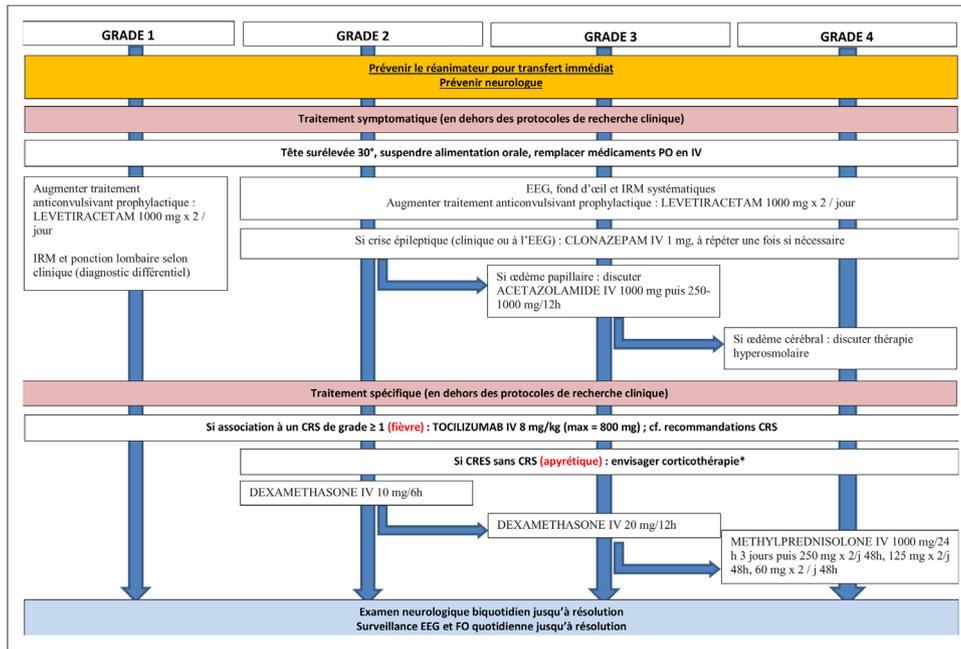


FIGURE 1
Prise en charge d'un cell-related encephalopathy syndrome (CRES)

Ponction lombaire

Elle doit comporter au minimum une analyse cytologique, biochimique et bactériologique et des PCR des virus neurotropes. Elle permet d'éliminer des diagnostics différentiels : processus infectieux dans le contexte d'immunodépression, en montrant par exemple une réaction cellulaire, une hyperprotéinorachie et en mettant en évidence un germe.

Fond d'œil :

- il permet notamment de rechercher des signes indirects d'hypertension intracrânienne (témoignant d'une lésion focale ou d'un œdème cérébral) ;
- il peut montrer notamment un œdème papillaire, dilatations veineuses, ou encore hémorragies rétinienues.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge et la surveillance sont représentées sur la [figure 1](#).

La prise en charge thérapeutique est adaptée au grade de sévérité du tableau neurologique. Elle consiste essentiellement en un traitement symptomatique : compensation des déficits neurologiques, prévention et traitement des crises selon les recommandations nationales 2018, prise en charge de l'œdème cérébral (https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2018/06/22062018_RFE-Etat-de-mal-%C3%A9pileptique-SRLF-SFMU.pdf). La prophylaxie antiépileptique systématique n'est pas recommandée en l'absence d'antécédent critique et ce, en raison d'effets indésirables pouvant interférer avec l'examen du patient (trouble de la vigilance parfois induit par ces traitement, en l'absence même de CRES...). Toutefois, en accord avec le neurologue référent et en fonction des données cliniques du

patient, une prophylaxie par levetiracetam peut être discutée au cas par cas.

Une fois installé, le tableau neurologique répond moins bien que le CRS aux interventions supprimant l'activité de l'IL6 ou contrant l'effet des CAR-T cells. La prescription de tocilizumab (anti-IL6R) ou siltuximab (anti-IL6) sera discutée en cas d'association à un CRS même de grade 1. La prescription d'une corticothérapie ne sera validée qu'après avis hématologique et en cas de tableau neurologique sévère [19]. En pédiatrie, l'utilisation d'un anti-IL6, même en l'absence d'un CRS, doit être envisagée à partir d'un grade ≥ 3 [13].

Dans les formes sévères (grade 4), après échec de la corticothérapie, une thérapie de sauvetage doit être discutée : cyclophosphamide haute dose, anti-IL1R...

Questions résiduelles

Intérêt d'une prophylaxie antiépileptique, notamment chez des patients aux antécédents neurologiques.

Place des thérapeutiques des anti-IL6 dans les CRES ≥ 2 de l'adulte.

Quelle thérapeutique de sauvetage dans les grades 4.

Remerciements : la SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZPHARMACEUTICAL, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII, NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI.

Déclaration d'intérêts : AB : Novartis, Kite, Celgene, Servier. IYA : Novartis, Kite/Gilead, Janssen et Celgene. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Gauthier J, Yakoub-Agha I. Chimeric antigen receptor T cell therapy for hematological malignancies and solid tumors: clinical data to date, current limitations and perspectives. *Curr Res Transl Med* 2017;65:93-102.
- [2] Grupp S. Beginning the CAR-T cell therapy revolution in the US and EU. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):62-4.
- [3] Quesnel B. CAR-T cells: a John von Neumann legacy? *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):35-6.
- [4] Ghobadi A. Chimeric antigen receptor T cell therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):43-9.
- [5] Liu X, Zhao Y. CRISPR/Cas9 genome editing: fueling the revolution in cancer immunotherapy. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):39-42.
- [6] Loney C, Hendlish A, Shaza L, Aftimos P, Vouche M, Donckier V, et al. Celyad's novel CAR-T cell therapy for solid malignancies. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):53-6.
- [7] Prommersberger S, Jetani H, Danhof S, Monjezi R, Nerretter T, Beckmann J, et al. Novel targets and technologies for CAR-T cells in multiple myeloma and acute myeloid leukemia. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):37-8.
- [8] Chabannon C, Larghero J. Considerations pertaining to cell collection and administration of industry-manufactured autologous CAR-T cells, in relation to French healthcare organization and regulations. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):59-61.
- [9] Gauthier J, Turtle CJ. Insights into cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19-specific CAR-T cell therapy. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):50-2.
- [10] Yakoub-Agha I. Clinical units to set up chimeric antigen receptor T cell therapy (CAR-T cells): based on the recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):57-8.
- [11] Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. [Prerequisite for hematopoietic cellular therapy programs to set up chimeric antigen receptor T cell therapy (CAR-T cells): guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 2017;104(12S):S43-58.
- [12] Ghorashian S, Pule M, Amrolia P. CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy for haematological malignancies. *Br J Haematol* 2015;169(4):463-78.
- [13] Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Aziz H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;16(1):45-63.
- [14] 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* 2018;15(1):47-62.
- [15] Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov* 2017;7(12):1404-19.
- [16] Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine release syndrome and neurotoxicity due to CAR-T cells. *Nat Med* 2018;24(6):739-48.
- [17] Hay KA, Turtle CJ. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells: lessons learned from targeting of CD19 in B-cell malignancies. *Drugs* 2017;77(3):237-45.
- [18] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer* 2016;103(11S):S193-7.
- [19] 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;15(1):47-62.