



Prise en charge prophylactique, thérapeutique des complications infectieuses et vaccination des patients traités par *CAR-T cells* : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Franciane Paul¹, Céline Vicente², Corinne Courbon³, Anne-Sophie Moreau⁴, Muriel Picard⁵, Cécile Pochon^{6,7}, Arthur Sterin⁸, Jean-Jacques Tudesq⁹, Mathilde Yakoub-Agha¹⁰, Jacques-Olivier Bay¹¹, Ibrahim Yakoub-Agha¹²

Disponible sur internet le :
6 décembre 2021

1. CHU de Montpellier, hôpital Saint-Eloi, département d'hématologie clinique, 80, avenue Augustin-Fliche, 34090 Montpellier, France
2. CHU de Toulouse, service d'hématologie, IUCT-oncopole, 1, avenue Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France
3. Institut de cancérologie de la Loire Lucien Neuwirth, service d'hématologie, 108 bis, avenue Albert-Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez, France
4. CHU de Lille, hôpital Salengro, service de médecine intensive réanimation, rue Emile-Laine, 59037 Lille, France
5. CHU de Toulouse, service de réanimation polyvalente, IUCT-oncopole, 1, avenue Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France
6. CHRU Nancy Brabois, service d'onco-hématologie pédiatrique, 5, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
7. Université de Lorraine, UMR7365 CNRS-UL IMoPA, campus biologie santé, 9, avenue de la Forêt-de-Haye, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy, France
8. Hôpital La Timone enfants, service hémat-immunologique pédiatrique, 246, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France
9. CHU de Montpellier, hôpital Saint-Eloi, département d'hématologie clinique, 80, avenue Augustin-Fliche, 34090 Montpellier, France
10. CHU Amiens-Picardie, service de médecine intensive réanimation, 1, rond-point du professeur Christian-Cabrol, 80054 Amiens, France
11. CHU de Clermont-Ferrand, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, site Estaing, 1, place Lucie-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France
12. CHU de Lille, université de Lille, maladies du sang-unité d'immunothérapie cellulaire, Inserm U1286, Infinite, 59000 Lille, France

Correspondance :

Ibrahim Yakoub-Agha, CHU de Lille, université de Lille, maladies du sang-unité d'immunothérapie cellulaire, Inserm U1286, 59000 Lille, France.
ibrahim.yakoubagha@chru-lille.fr

Mots clés

CAR-T cells
 Infections
 Prophylaxie
 Vaccination

Résumé

Les infections survenant après *CAR-T cells*, sont une complication relativement fréquente, même si leur incidence exacte est inconnue, notamment du fait de la distinction souvent difficile avec le syndrome de relargage cytokiniques à la phase aiguë du traitement. Les facteurs de risque sont liés

à la pathologie sous-jacente et ses multiples traitements, mais aussi à l'immunodépression induite par les *CAR-T cells* et le traitement de leurs complications. Lors de la douzième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques de la société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), un groupe de travail a consacré ses travaux sur la prise en charge des complications infectieuses post-*CAR-T cells*. Dans ce travail nous abordons la prophylaxie anti-infectieuse et la vaccination des patients faisant l'objet d'un traitement par *CAR-T cells*. Un chapitre a été consacré au cas particulier du COVID-19. Ces recommandations s'appliquent aux *CAR-T cells* commerciaux, afin de guider les stratégies de prise en charge et de prévention des complications infectieuses liées à cette nouvelle thérapeutique.

Keywords

CAR T-cell therapy
Infections
Prophylaxis
Vaccination

■ Summary

Prevention and management of infections in patients undergoing CAR T-cell therapy: Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

Infections occurring after CAR T-cells are a common complication. At the acute phase of treatment following CAR T-cell infusion, the exact incidence of infections is unknown given the overlapping symptoms with cytokine release syndrome. The risk factors for infection include the malignant underlying disease and its multiple treatments, and an immunosuppressive state induced by CAR-T cells themselves and the treatment of their complications. During the twelfth edition of practice harmonization workshops of the Francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC), a working group focused its work on the management of post-CAR infectious complications. In this review we discuss anti-infection prophylaxis and vaccination of patients undergoing CAR T-cell therapy as well as a special chapter for the specific case of COVID-19. These recommendations apply to commercial CAR-T cells, in order to guide strategies for the management and prevention of infectious complications associated with this new therapeutic approach.

Questions posées

Quelles sont les infections rencontrées au décours d'un traitement par *CAR-T cells* ?

- Quel traitement ?
- Quelle prophylaxie ?
- Quand et comment vacciner les patients ?
- Quelle attitude adopter vis-à-vis de l'épidémie du COVID-19 ?

État actuel de la question

Les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) sont une nouvelle classe de traitement anticancéreux consistant à manipuler des cellules T autologues ou allogéniques pour leur faire exprimer un récepteur dirigé contre un antigène de membrane [1]. En Europe, le tisagenlecleucel (Kymriah™) est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL-B) en rechute/réfractaire chez l'enfant et le jeune adulte et celui du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute/réfractaire [2,3]. L'axicabtagene ciloleucel (Yescarta™) est indiqué pour le traitement du lymphome B de haut grade et du lymphome primitif à cellules B du médiastin en rechute/réfractaire [4,5]. Les deux agents sont des cellules T autologues génétiquement

modifiées dirigées contre CD19 [6]. D'autres cellules CAR-T sont autorisées notamment pour le traitement du myélome multiple contre l'antigène BCMA, pour le lymphome du manteau (axicabtagene ciloleucel (Tecartus, AMM conditionnelle)) et pour la leucémie aiguë lymphoblastique B de l'adulte (KTE-19, ATU) [7,8]. Des nouvelles générations de cellules CAR-T sont en développement pour couvrir d'autres cancers et des maladies inflammatoires bénignes [6].

Les infections sont l'un des effets secondaires les plus fréquents, survenant après traitement par *CAR-T cells*. Le risque d'infection est lié à la pathologie sous-jacente et aux traitements antérieurs reçus par les patients, notamment les différentes lignes de chimiothérapie, la corticothérapie, l'autogreffe, voire l'allogreffe de cellules hématopoïétiques. Par ailleurs, le traitement par *CAR-T cells* induit aussi une immunodépression, avec la neutropénie profonde qui peut être prolongée et la lymphopénie profonde et prolongée induite par la lymphodéplétion, mais aussi l'aplasie B et l'hypogammaglobulinémie secondaire aux *CAR-T cells* anti-CD19. L'utilisation de Tocilizumab et/ou de corticothérapie, en traitement des complications post-*CAR-T cells*, majore le risque infectieux.

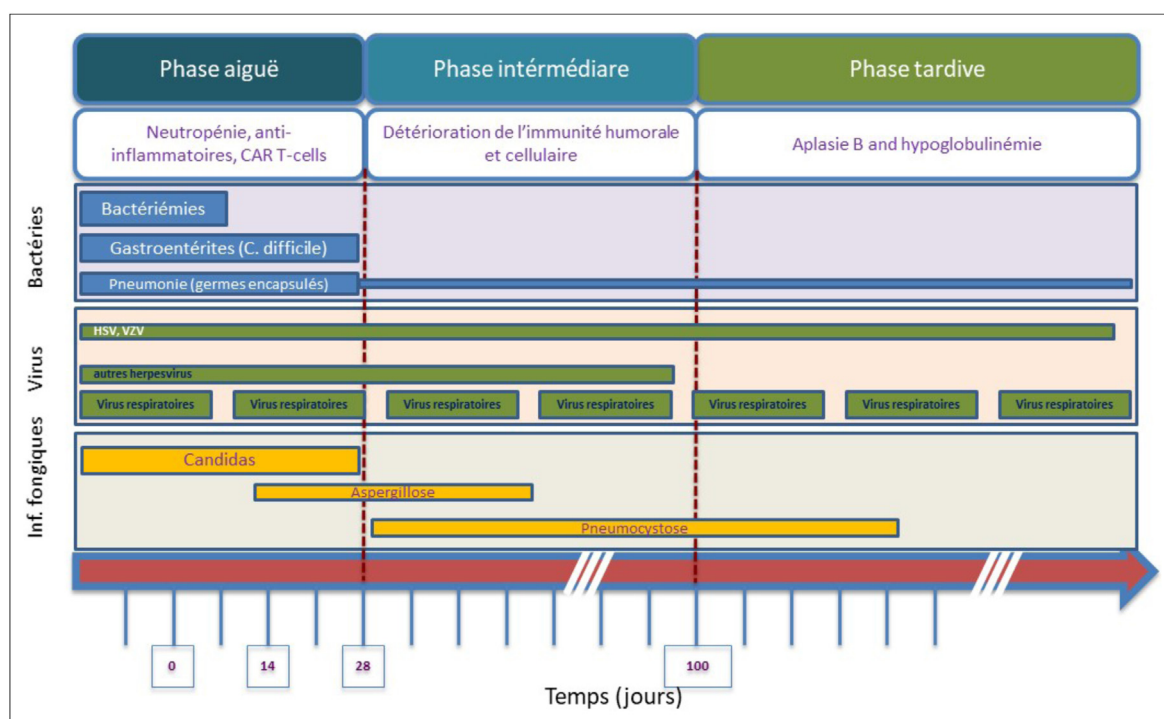


FIGURE 1

Fréquence et type des infections pouvant survenir après un traitement par CAR-T cells. (adapté de Hill et al. *Blood* 2020)

La fréquence et le type d'infection dépendent de la période par rapport à la réinjection post-CAR-T cells et sont représentés sur la [figure 1](#). La majorité des infections survient dans les 30 jours post-CAR-T cells [9,10]. Si dans les 30 premiers jours, les infections sont surtout bactériennes et virales respiratoires, les infections fongiques peuvent survenir chez les patients à risque (LAL-B, en post-allogreffe, en cas d'infection fongique antérieure ou de corticothérapie au long cours ou à forte dose) [11-14] ([figure 1](#)).

L'incidence rapportée des infections post-CAR-T cells est très variable et dépend de l'indication et du type de CAR-T cells. Dans l'essai ZUMA-1, 28 % des patients ont développé des infections de grade ≥ 3 [15]. Dans l'étude ELIANA, 43 % d'infection (dont 24 % de grade ≥ 3) et 35 % de neutropénies fébriles ont été rapportés [16]. Hors essais, l'incidence d'infection dans les 30 jours post-CAR-T cells varie de 27 à 37 %, avec une incidence cumulative de 63 % à un an [17].

Méthodologie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [18]. En plus d'une revue de la littérature, nous nous sommes basés sur deux enquêtes internationales ainsi que les recommandations européennes 2019 dont la mise à jour est en cours [19,20]. Des discussions préalables à l'atelier ont eu lieu par

visioconférences. Chaque participant a préparé un texte selon son domaine d'expertise. Une discussion générale a eu lieu lors de la réunion en présentiel des ateliers.

Ces recommandations ont pour objectif de proposer des lignes directrices pour l'utilisation de cette nouvelle approche thérapeutique de cellules CAR-T commerciales. Les patients recevant des cellules CAR-T dans le cadre d'un essai clinique doivent être pris en charge selon les recommandations des promoteurs de l'étude si elles existent. Généralement, les procédures propres à chaque centre concernant la prise en charge des infections sont utilisées même en cas d'essais cliniques.

Il n'y a pas de réel consensus sur la stratégie de prévention des complications infectieuses post-CAR-T cells. Elles dépendent des habitudes des centres et reposent essentiellement sur des avis d'experts, et sont souvent inspirées des recommandations de prise en charge des patients à haut risque infectieux, notamment ceux traités par autogreffe. Nous nous sommes basés sur les recommandations de l'EBMT [20] qui viennent d'être mises à jour (en cours de publication).

Recommandations de l'atelier

L'ensemble des recommandations est résumé au [tableau I](#) pour les prophylaxies anti-infectieuses et au [tableau II](#) pour les recommandations vaccinales.

Avant la réinjection des CAR-T cells

L'existence d'une infection active contre-indique, en principe, la leucaphérèse, le conditionnement lymphodépresseur et la réinjection des CAR-T cells.

Il faut décaler les procédures (leucaphérèse, conditionnement lymphodépresseur ou réinjection des CAR-T cells), jusqu'à résolution de tout épisode [13,20]. Les précautions à prendre avant la leucaphérèse ont été décrites dans un précédent atelier de la SFGM-TC [21].

Le dépistage des infections virales (VIH, HBV et HCV) par sérologies, avec PCR, si sérologie positive, doit être réalisé, avant aphaérèse. Ce dépistage permet d'éliminer toute infection active, qui contre-indiquerait les CAR-T cells, jusqu'à leur résolution. En cas de sérologie anti-HBV positive, avec PCR négative, un traitement préventif par entécavir ou tenofovir d'au moins six mois à partir du début du conditionnement doit être réalisé, afin de prévenir les réactivations. En cas d'infection à VIH ou à VHC, un avis spécialisé doit être demandé [13].

Si la mise à jour des vaccinations est essentiellement réalisée au moins trois mois après la réinjection des CAR-T cells, la vaccination antigrippale (en période épidémique), peut être réalisée au moins deux mois avant le début du conditionnement.

Dès la lymphodépresseur, une prophylaxie antivirale, notamment par valaciclovir est recommandée à poursuivre au moins six

mois à un an post-CAR-T cells, si $CD4 > 0,2$ G/L [22]. Pendant cette période, une prophylaxie anti-pneumocystose par co-trimoxazole est aussi recommandée. En cas d'allergie au co-trimoxazole ou de cytopénies, il peut être envisagé une prophylaxie par inhalation de 300 mg de pentamidine par mois, ou per os par 100 mg par jour de dapsonne ou encore 1500 mg par jour d'atovaquone [13].

Après la réinjection des CAR-T cells

Il n'y a ce jour pas de consensus sur l'antibioprophylaxie antibactérienne. Elle doit tenir compte des recommandations locales, en cas de neutropénie prolongée et repose classiquement sur une fluoroquinolone.

L'antibiothérapie empirique à large spectre, tenant compte de l'écologie locale et de la durée de la neutropénie, en cas de neutropénie fébrile, est recommandée. Cette antibiothérapie doit être initiée en urgence, après des prélèvements à visée diagnostique (hémocultures, ECBU ± imagerie, PCR virales, selon la symptomatologie). L'utilisation de cefepim chez les sujets âgés et/ou altération de la fonction rénale, doit être discutée, du fait du risque de neurotoxicité plus important par rapport aux autres bêta lactamines [9]. Toutefois, la posologie des antibiotiques, en particulier des bêta lactamines doit être adaptée au poids et à la fonction rénale. Une attention particulière est à porter chez les patients âgés.

TABLEAU I
Prophylaxie anti-infectieuse

	Recommandations de la SFGM-TC	Remarques complémentaires
Neutropénie	G-CSF dès j14, voire dès j5	À éviter si CRS et ICANS
Prophylaxie antibactérienne	Non recommandée (antibiothérapie empirique à large spectre, en cas de neutropénie fébrile)	À envisager selon les recommandations locales, en cas de neutropénie prolongée
Prophylaxie antivirale	Valaciclovir 500 mg × 2 par jour ou aciclovir 800 mg par jour	De la lymphodépresseur, jusqu'à 1 an post-CAR-T cells ET $CD3^+/CD4^+ > 0,2$ G/L
Prophylaxie anti-pneumocystose	Co-trimoxazole 480 mg par jour ou 960 mg × 3 par semaine ¹	De la lymphodépresseur, jusqu'à 1 an post-CAR-T cells ET $CD3^+/CD4^+ > 0,2$ G/L
Prophylaxie antifongique	À envisager si neutropénie sévère ($< 0,5$ G/L) ou prolongée (> 14 jours)	Fluconazole ou Micafungine. Chez les patients à risque (allogreffe préalable, corticoïdes, ATCD d'aspergillose invasive), une prophylaxie par posaconazole 300 mg par jour est recommandée
Supplémentation en immunoglobulines polyvalentes	Chez l'enfant : supplémentation systématique si hypogammaglobulinémie < 4 g/L Chez l'adulte : supplémentation en cas de hypogammaglobulinémie < 4 g/L ET infections sévères ou récurrentes à germes encapsulés	Les voies IV ou sous-cutanée peuvent être utilisées en fonction des habitudes du centre

¹En cas d'allergie au co-trimoxazole ou toxicité (cytopénie), un traitement alternatif par inhalation de pentamidine (300 mg par mois), Dapsone (100 mg par jour) ou atovaquone (1500 mg par jour), peut être envisagé.

TABLEAU II
Vaccination *post-CAR-T cells*

Agents	Recommandation de la SFGM-TC		Remarques complémentaires
	<i>Pre-CAR-T cells</i>	<i>Post-CAR-T cells</i>	
Grippe	Il est recommandé de vacciner les patients ≥ 2 semaines avant la LD Si c'est possible	La vaccination est recommandée après 3 mois de la réinjection des <i>CAR-T cells</i> indépendamment de l'état de reconstitution immunitaire	En cas d'immunité affaiblie (aplasie B ou patient sous immunosuppression), il est très probable que la réponse sérologique soit faible ou absente. Il a été admis, que même dans ces conditions, la vaccination apporterait une certaine protection pour les patients
SARS-Cov-19	Il est recommandé de vacciner les patients ≥ 2 semaines avant la LD Si c'est possible	La vaccination est recommandée après 3 mois de la réinjection des <i>CAR-T cells</i> indépendamment de l'état de reconstitution immunitaire	Même en cas d'aplasie B persistante, le vaccin devrait avoir une efficacité compte tenu de l'implication de l'immunité cellulaire T dans la réponse vaccinale
Pneumocoque conjugué (Prevenar13™)		En l'absence d'une supplémentation par immunoglobuline polyvalente depuis plus de 2 mois. Faire une sérologie avant afin de déterminer la protection vaccinale 1 à 3 injections, tous les 1 à 2 mois	Faire une sérologie 1 mois après chaque injection afin de déterminer la réponse vaccinale. Retarder, jusqu'à la récupération immunologique, en absence de réponse vaccinale
Pneumocoque polysaccharide (Pneumovax™)		1 an après Prevenar13™	Faire une sérologie 2 mois après l'injection afin de déterminer la réponse vaccinale
Diphtérie Tétanos Poliomyélite		En l'absence d'une supplémentation par immunoglobuline polyvalente depuis plus de 2 mois. Faire une sérologie avant afin de déterminer la protection vaccinale 1 à 3 injections, tous les 1 à 2 mois	Faire une sérologie 1 mois après chaque injection afin de déterminer la réponse vaccinale. Retarder, jusqu'à la récupération immunologique, en absence de réponse vaccinale
Cas général			
Vaccins tués ou inactivés		> 6 mois après la réinjection des <i>CAR-T cells</i> et > 2 mois après la dernière injection d'immunoglobuline polyvalente	Les patients sous immunosuppression ou ceux recevant une chimiothérapie ou une immunothérapie ne peuvent pas recevoir ces vaccins
Vaccins vivants		Au moins après un an <i>post-CAR-T cells</i> et à la condition d'avoir une restauration complète de l'immunité du patient ¹	À ne pas faire si allogreffe préalable de moins de 2 ans ou si la dernière injection d'immunoglobuline polyvalente date de moins de 8 mois

LD : lymphodéplétion.

¹Nombre absolue de lymphocyte T CD4+ > 0.2 G/L, nombre absolu de lymphocyte B CD19+ ou CD20+ > 0.2 G/L et absence d'immunosuppression et/ou chimiothérapie ou immunothérapie en cours.

L'utilisation de G-CSF doit être envisagée, en cas de neutropénie ($< 0,5$ G/L) persistante ($> j28$). Elle peut être considérée dès j14, en absence de CRS, ni d'ICANS, afin de réduire la durée de neutropénie, voire dès j5, chez les patients à risque élevé de complications infectieuses. Dans une étude rétrospective, l'utilisation précoce du G-CSF n'aurait pas eu d'effet sur la fonction de *CAR-T cells* ni sur l'incidence et la sévérité du CRS ou de l'ICANS post-CAR-T [23].

L'indication et le type de prophylaxie antifongique sont très variables [22]. Au MSKCC à New York, la prophylaxie par fluconazole 200 mg par jour par voie orale ou micafungine 50 mg par jour en IV est systématique et est initiée dès la lymphodéplétion, jusqu'à neutrophiles $> 0,5$ G/L, pendant au moins trois jours.[24] En Espagne, la prophylaxie est recommandée en cas de deux facteurs de risque (≥ 4 lignes thérapeutiques, neutropénie $< 0,5$ G/L avant réinjection de *CAR-T cells*, la dose de *CAR-T cells* $> 2,10^7$ /kg, infections fongiques invasives antérieures et l'utilisation de tocilizumab ou corticothérapie). Elle consiste en du posaconazole 300 mg par jour, ou amphotéricine B liposomale en nébulisation à 24 mg par jour ou micafungine IV 100 mg par jour. L'EBMT recommande une prophylaxie par posaconazole 300 mg per os par jour, chez les patients à risque [25].

Notre recommandation rejoint celle de l'EBMT, elle est envisagée en cas de neutropénie sévère ($< 0,5$ G/L) ou prolongée ($> quatorze$ jours) ou chez les patients ayant reçu une corticothérapie au long cours ou à forte dose. Elle peut être réalisée par posaconazole (300 mg par jour) ou fluconazole ou micafungine. Pour les patients à risque d'infections fongiques à filamenteux (corticothérapie > 20 mg en équivalent prednisone ou sur une durée supérieure à deux semaines, allogreffe préalable), une prophylaxie par posaconazole est recommandée.

Le dépistage des réactivations CMV par PCR sur sang, hebdomadaire, est discuté chez les patients séropositifs et à haut risque de réactivation CMV. Le dépistage des réactivations CMV par PCR sur sang, hebdomadaire, est discuté chez les patients séropositifs et à haut risque de réactivation CMV [9,10].

Il y a peu de données sur l'efficacité de la supplémentation en immunoglobulines polyvalentes, dans le contexte des *CAR-T cells*. Les recommandations actuelles sont extrapolées des données des déficits immunitaires primitifs, dont l'agammaglobulinémie de Bruton. Une étude réalisée chez des enfants en post-CAR-T pour LAL-B, a montré l'association entre une augmentation du taux d'IgG et la diminution significative des infections sino-pulmonaires [26]. La supplémentation en immunoglobulines polyvalentes est systématique chez l'enfant, du fait de l'immaturité immunologique. Chez l'adulte, du fait de la présence de plasmocytes à longue durée de vie, il est classiquement recommandé de réaliser une supplémentation en cas d'hypogammaglobulinémie < 4 g/L et la survenue d'infections graves et/ou récurrentes à germes encapsulés [27]. Cette

supplémentation peut être réalisée en intraveineux (0,4 g/kg/3 semaines) ou sous-cutanée (0,1 g/kg/semaine) [20].

Vaccinations

Il n'y a pas de stratégies vaccinales spécifiques post-*CAR-T cells*. Les recommandations actuelles d'experts se basent sur le schéma vaccinal post-autogreffe [22]. Elles sont résumées dans le [tableau II](#).

Il est recommandé de vacciner contre le virus de la grippe, en période épidémique, avant la réinjection des *CAR-T cells* (au moins deux semaines avant la lymphodéplétion) ou après la réinjection des *CAR-T cells* entre trois et six mois.[9] A noter que l'aplasie B diminue l'efficacité vaccinale.

Les vaccinations doivent être mises à jour dès six mois post-*CAR-T cells* pour les vaccins inactivés et au moins un an post-*CAR-T cells* pour les vaccins atténués, sous réserve d'une reconstitution immunitaire. La réponse et la protection vaccinale doivent être surveillées si cela est possible.[9] Il est aussi recommandé que l'entourage du patient soit vacciné, notamment contre le virus de la grippe et du COVID19.[25].

Cas particulier du COVID-19

Les patients recevant des *CAR-T cells* ont une immunodépression, leur conférant un risque accru de forme grave en cas d'infection à COVID-19. Une recherche par PCR du virus SARS-Cov-2, sur prélèvement nasopharyngé, négative est recommandée à chaque étape avant le traitement à savoir avant la leucaphérèse, la lymphodéplétion et la réinjection des *CAR-T cells* [28].

Il est recommandé de vacciner contre le virus de COVID-19 avant la réinjection des *CAR-T cells* (au moins deux semaines avant la lymphodéplétion) ou après la réinjection des *CAR-T cells* entre trois et six mois. À noter que l'aplasie B diminue l'efficacité vaccinale avec une production d'anticorps neutralisants quasi inexistante [29]. Toutefois, des études sont en cours pour évaluer la réponse cytotoxique T post-vaccinale.

Les récentes (septembre 2021) recommandations de la SFGM-TC concernant la vaccination anti-COVID19 ont été établies pour les patients allogreffés, mais pourraient être adaptées pour les patients traités par *CAR-T cells* :

- primo-vaccination : deux doses de vaccins à ARNm à un mois d'intervalle ;
- sérologie à un mois de la deuxième dose pour éventuelle troisième dose, en cas de réponse nulle (anti-S < 30 BAU/mL) ou faible (anti-S < 250 BAU/mL)

La réponse vaccinale semble relativement faible post-*CAR-T cells* [29]. Ainsi, la vaccination de l'entourage du patient est essentielle, avec un rappel du respect des « gestes barrières ».

Par ailleurs, les patients ayant reçu des *CAR-T cells*, doivent être éduqués pour signaler tout contagé ou tout symptôme évocateur de COVID19 ou de PCR positive, afin de bénéficier d'une immunothérapie par anticorps monoclonaux (casirivimab-imdevimab, RONAPREVE™), indiqués chez les patients

immunodéprimés à très haut risque de forme sévère de COVID19, non protégés par une vaccination complète :

- en curatif (PCR positive), précoce (dans les cinq premiers jours), avec une forme peu sévère ;
- en prophylaxie post-exposition, en cas de contage, avec une PCR négative

Il existe une autre indication (prophylaxie, préexposition) qui concerne les patients n'ayant pas de réponse vaccinale à un mois du schéma complet de vaccination. Cette dernière indication est à valider selon les stratégies locales, afin de ne pas induire de pénurie.

Questions résiduelles

Stratégies vaccinales spécifiques post-CAR-T cells anti-BCMA ?

Remerciements : Ibrahim Yakoub-agma remercie l'association Capucine pour son soutien dans ses projets de recherche. la SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette douzième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : MSD, ASTELLAS, THERAKOS, JAZZPHARMACEUTICAL, SANOFI/GENZYME, INCYTE accord, MEDAC.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Grupp S. Beginning the CAR T cell therapy revolution in the US and EU. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):62-4.
- [2] Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, Laetsch TW, Carpenter PA, Savani BN, et al. Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(3):e76-85.
- [3] 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* 2019;380(1):45-56.
- [4] 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* 2017;377(26):2531-44.
- [5] Yassine F, Iqbal M, Murthy H, Kharfan-Dabaja MA, Chavez JC. Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials. *Curr Res Transl Med* 2020;68(4):159-70.
- [6] 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(3):93-102.
- [7] Beauvais D, Danhof S, Hayden PJ, Einsele H, Yakoub-Agha I. Clinical data, limitations and perspectives on chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2020;32(5):418-26.
- [8] TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/tecartus-brexucabtagene-autoleucel>.
- [9] Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood* 2020;136(8):925-35.
- [10] Logue JM, Zucchetti E, Bachmeier CA, Krivenko GS, Larson V, Ninh D, et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021;106(4):978-86.
- [11] Beauvais D, Karleskind O, Loricant S, Nyga R, Lamiaux M, Moreau AS, et al. Potential role of tocilizumab in severe gastrointestinal barrier damage after CAR T-cell therapy. *J Microbiol Immunol Infect* 2021;54(2):327-30.
- [12] Haidar G, Dorritie K, Farah R, Bogdanovich T, Nguyen MH, Samanta P. Invasive mold infections after chimeric antigen receptor-modified T-Cell therapy: a case series, review of the literature, and implications for prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2020;71(3):672-6.
- [13] Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood* 2018;131(1):121-30.
- [14] Rejeski K, Kunz WG, Rudelius M, Bucklein V, Blumenberg V, Schmidt C, et al. Severe Candida glabrata pancolitis and fatal Aspergillus fumigatus pulmonary infection in the setting of bone marrow aplasia after CD19-directed CAR T-cell therapy – a case report. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):121.
- [15] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):31-42.
- [16] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(5):439-48.
- [17] Wudhikarn K, Pennisi M, Garcia-Recio M, Flynn JR, Afuye A, Silverberg ML, et al. DLBCL patients treated with CD19 CAR T cells experience a high burden of organ toxicities but low nonrelapse mortality. *Blood Adv* 2020;4(13):3024-33.
- [18] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer* 2016;103(115):S193-7.
- [19] Hayden PJ, Sirait T, Koster L, Snowden JA, Yakoub-Agha I. An international survey on the management of patients receiving CAR T-cell therapy for hematological malignancies on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. *Curr Res Transl Med* 2019;67:79-88.
- [20] Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020;105(2):297-316.
- [21] Carnoy S, Beaumont JL, Kanouni T, Parquet N, Beauvais D, Hequet O, et al. [How to perform leukapheresis for procurement of the starting material used for commercial CAR T-cell manufacturing: A consensus from experts convened by the SFGM-TC]. *Bull Cancer* 2021;108(3):295-303.
- [22] Stewart AG, Henden AS. Infectious complications of CAR T-cell therapy: a clinical update. *Ther Adv Infect Dis* 2021;8 [20499361211036773].
- [23] Galli E, Allain V, Di Blasi R, Bernard S, Vercellino L, Morin F, et al. G-CSF does not worsen toxicities and efficacy of CAR-T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:2347-9.
- [24] Wudhikarn K, Palomba ML, Pennisi M, Garcia-Recio M, Flynn JR, Devlin SM, et al. Infection during the first year in patients treated with CD19 CAR T cells for diffuse large B cell lymphoma. *Blood Cancer J* 2020;10(8):79.
- [25] Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, Alsina-Manrique L, Diaz de Heredia C, Fortuny-Guasch C, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric

- patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection* 2021;49(2):215-31.
- [26] Arnold DE, Maude SL, Callahan CA, DiNofia AM, Grupp SA, Heimall JR. Subcutaneous immunoglobulin replacement following CD19-specific chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2019;67(3):e28092.
- [27] Hill JA, Giral S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T - and a side order of IgG, to go? - Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy *Blood Rev* 2019;38:100596.
- [28] Hu Y, Tan Su Yin E, Yang Y, Wu H, Wei G, Su J, et al. CAR T-cell treatment during the COVID-19 pandemic: Management strategies and challenges. *Curr Res Transl Med* 2020;68(3):111-8.
- [29] Dhakal B, Abedin SM, Fenske TS, Chhabra S, Ledeboer N, Hari P, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in patients after hematopoietic cell transplantation and CAR-T cell therapy. *Blood* 2021;138:1278-81.