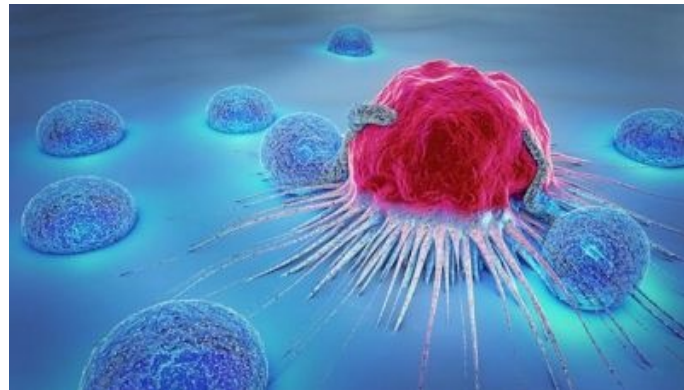
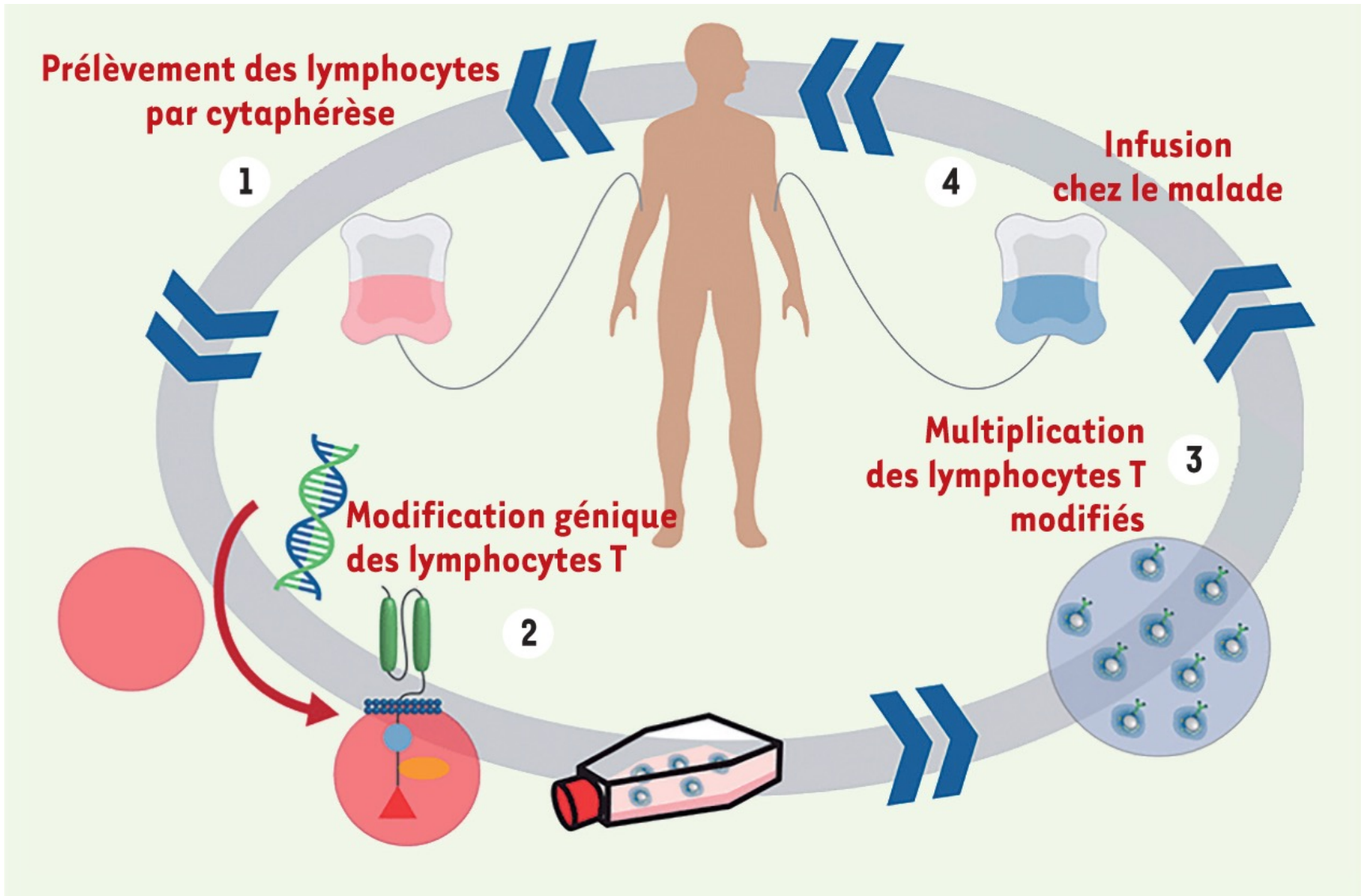


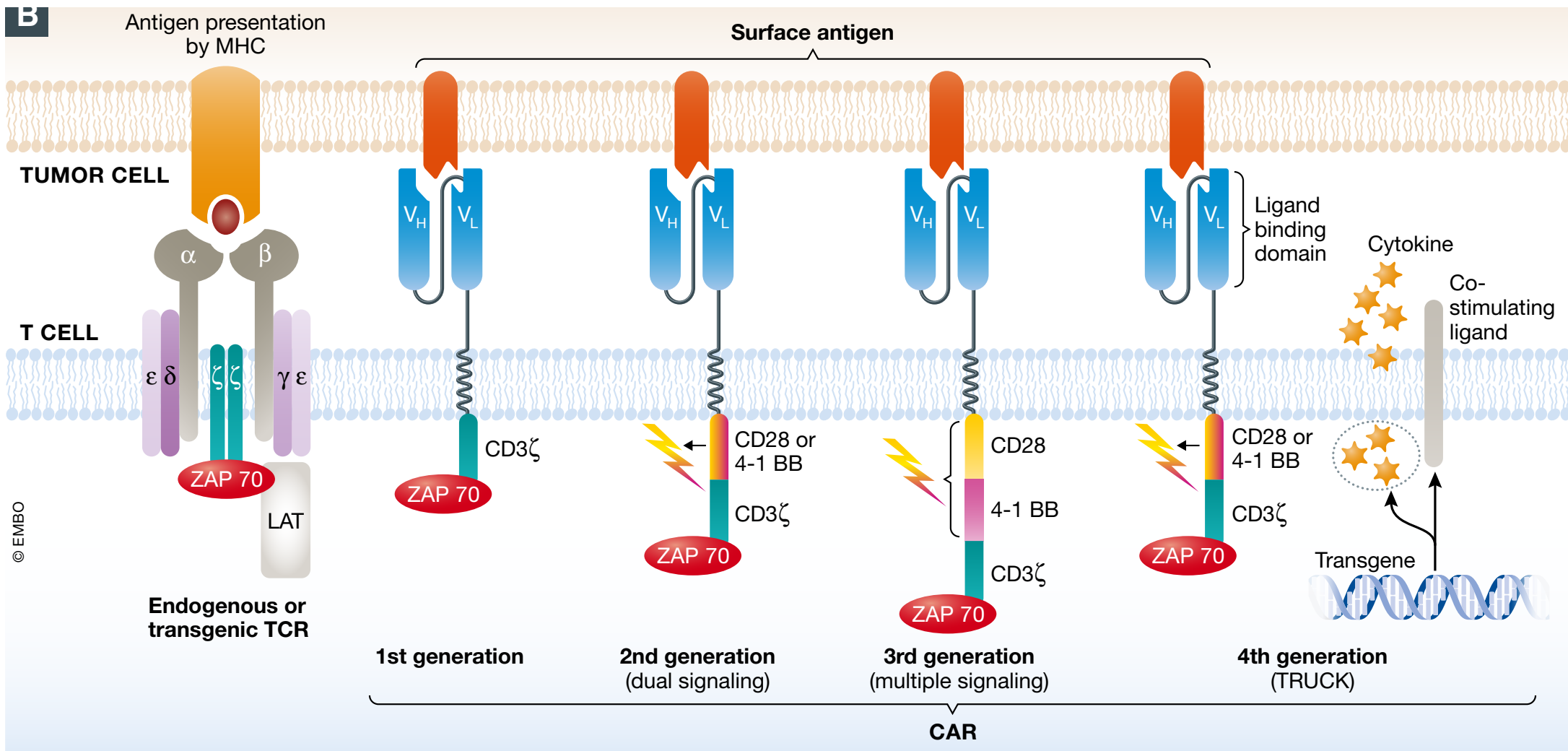
# CAR-T cells en réanimation



# Plan

- CAR-T cells : c'est quoi ?
- Cytokine Release Syndrome
- Toxicité neurologique
- Qui prendre en réanimation ?
- Quand prendre en réanimation ?
- Comment traiter ?





© EMBO

# CAR T cells et hémopathies malignes

## Leucémies

### **ALL B adult and children**

*Lee DW, Lancet 2015*

*Davila et al. Sci Transl Med 2014*

*Maude et al. NEJM 2014*

*Park, JH et al. NEJM 2018*

### **CLL**

*Turtle et al. JCO 2017*

## Lymphomes

### **DLBCL**

*Neelapu et al. NEJM 2017*

*Schuster et al. NEJM 2019*

*Abramson et al., Lancet 2020*

### **Follicular lymphoma**

*Turtle et al. Blood 2015*

### **Mantle cell lymphoma**

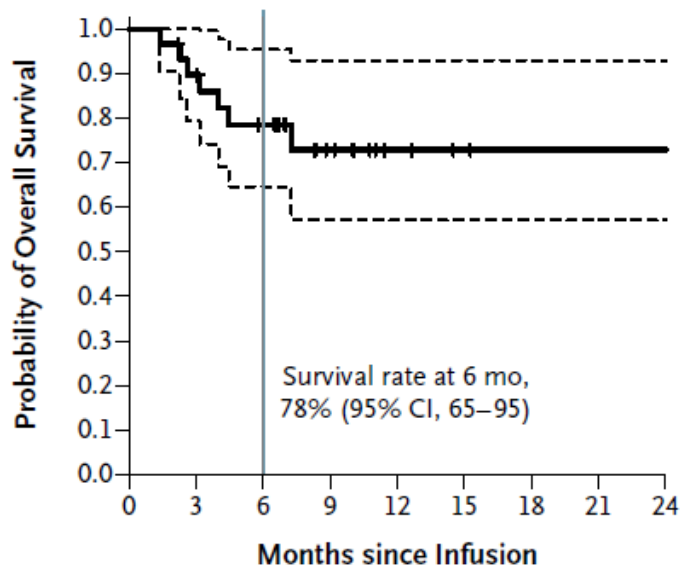
*Wang et al., NEJM 2020*

## Myelome

*Ali et al. Blood 2016*

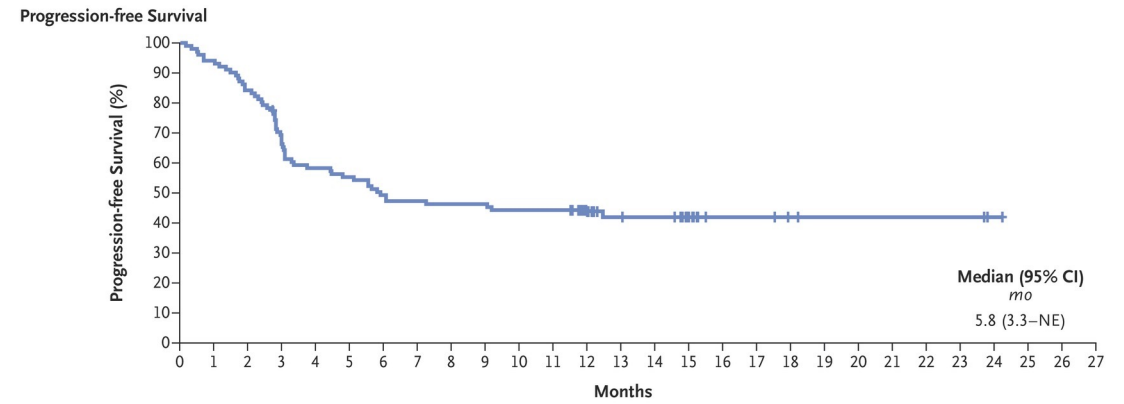
*Raje et al. NEJM 2019*

LAL

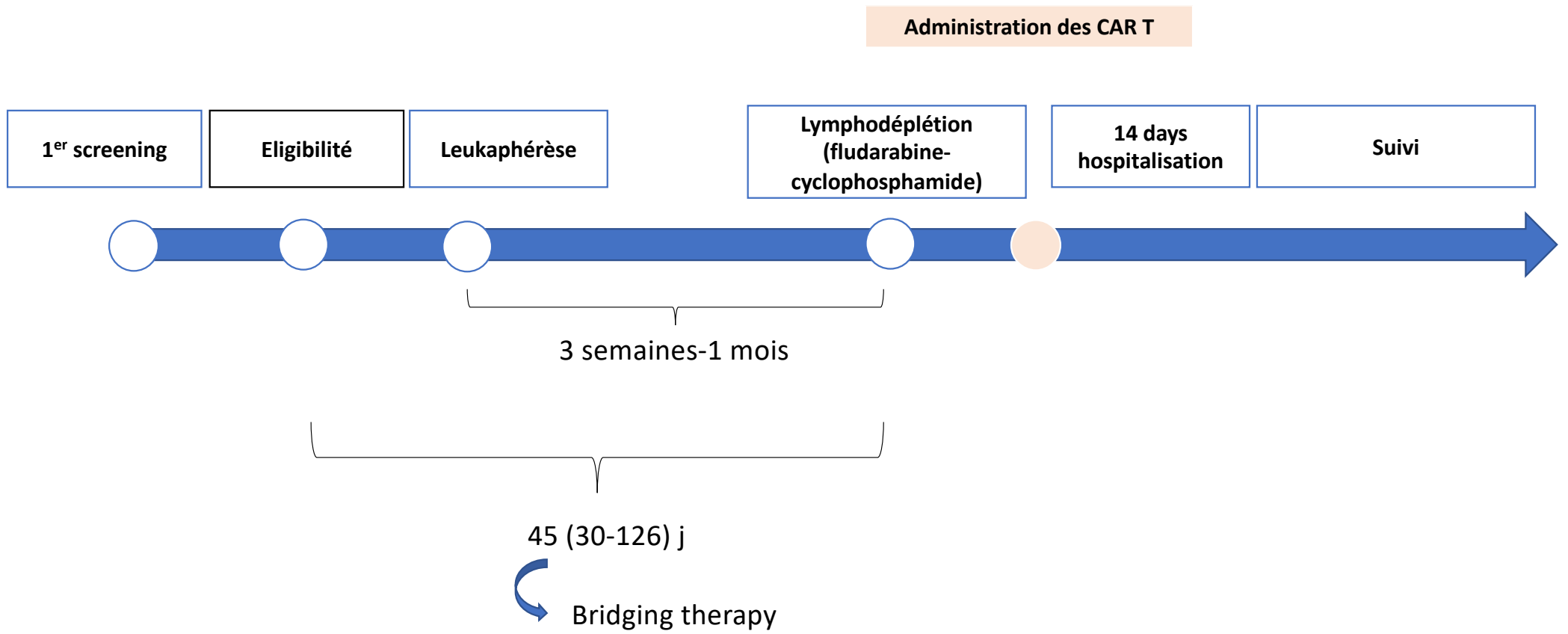


Maude et al. NEJM 2014

Lymphoma



Neelapu et al. NEJM 2017



# Eligibilité

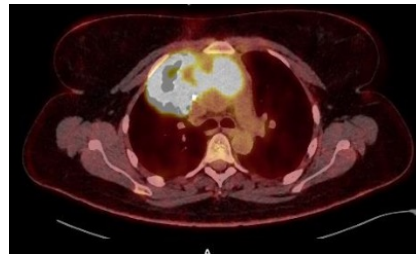
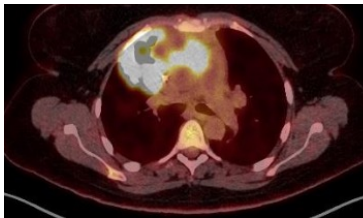
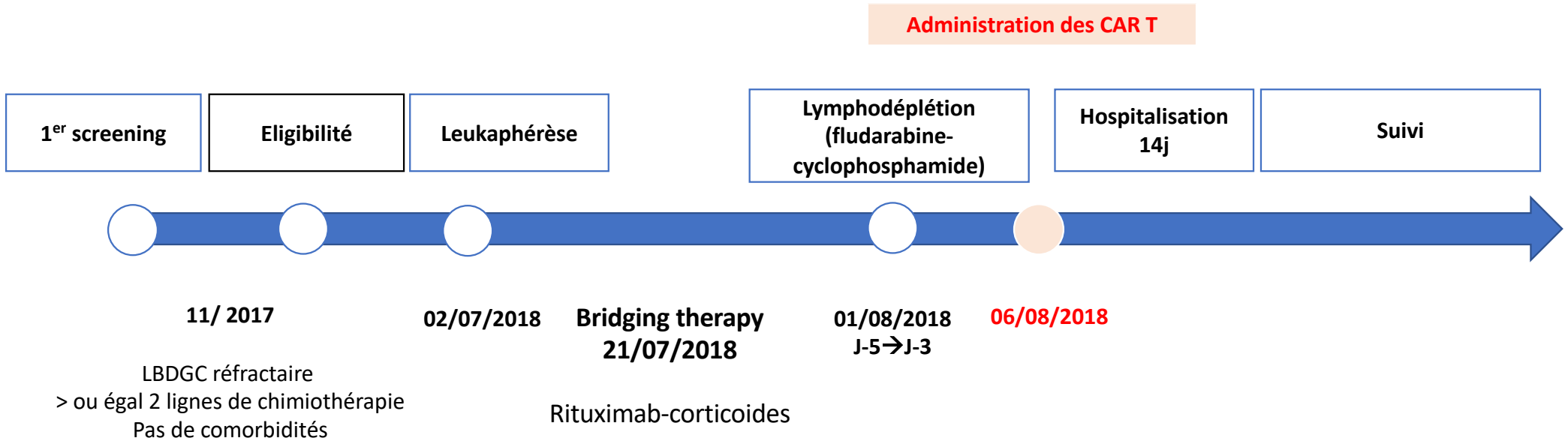
## Critères ZUMA-1



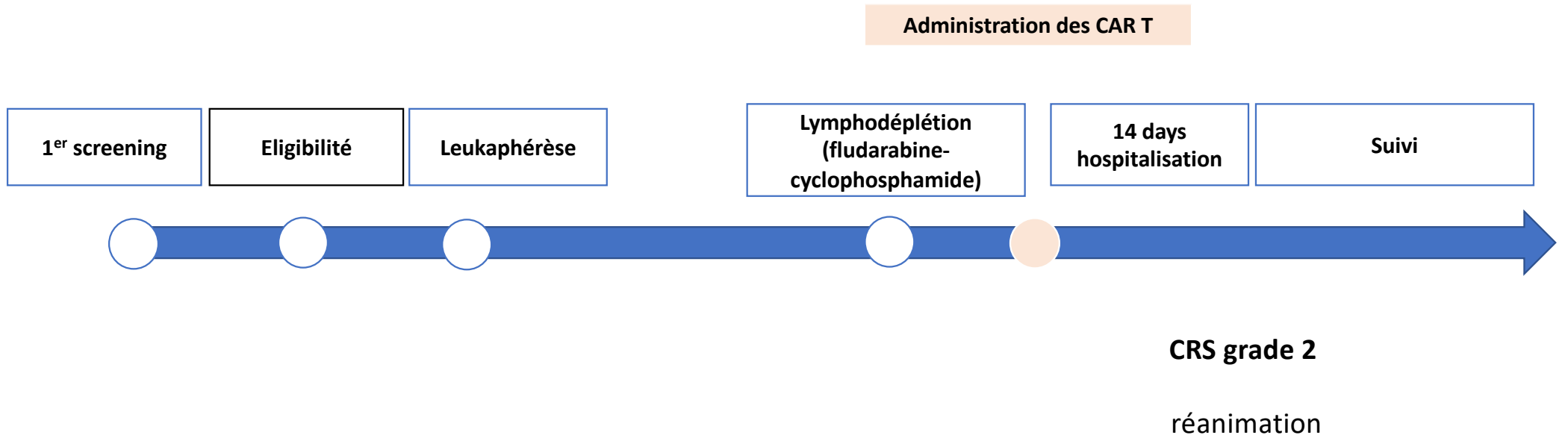
- Lymphocytes  $\geq 100/\mu\text{L}$
- Pas d'épanchement pleural,  $\text{SpO}_2 > 92\%$  en AA
- FEVG  $\geq 50\%$ , pas d'épanchement péricardique
- ALT/AST  $\leq 2.5$  ULN, total bilirubin  $\leq 1.5$  mg/dL
- Creatinine clearance  $\geq 60$  mL/min



# Mme M, 43 ans



# Après les CAR-T

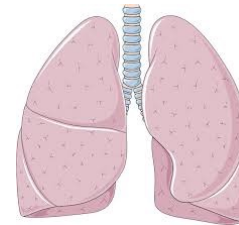
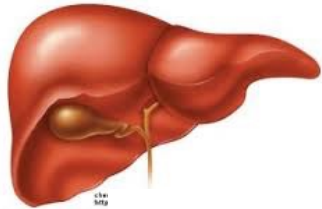
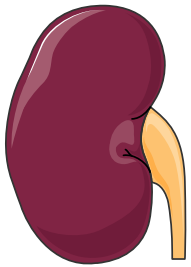


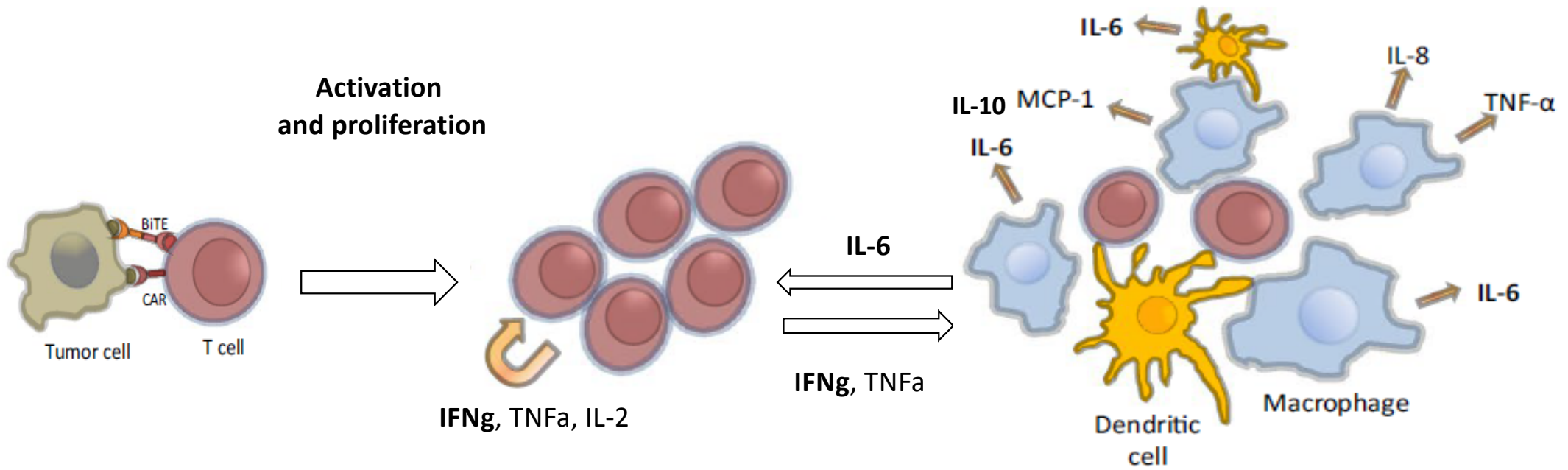
# Plan

- CAR-T cells : c'est quoi ?
- **Cytokine Release Syndrome**
- Toxicité neurologique
- Qui prendre en réanimation ?
- Quand prendre en réanimation ?
- Comment traiter ?

# CRS

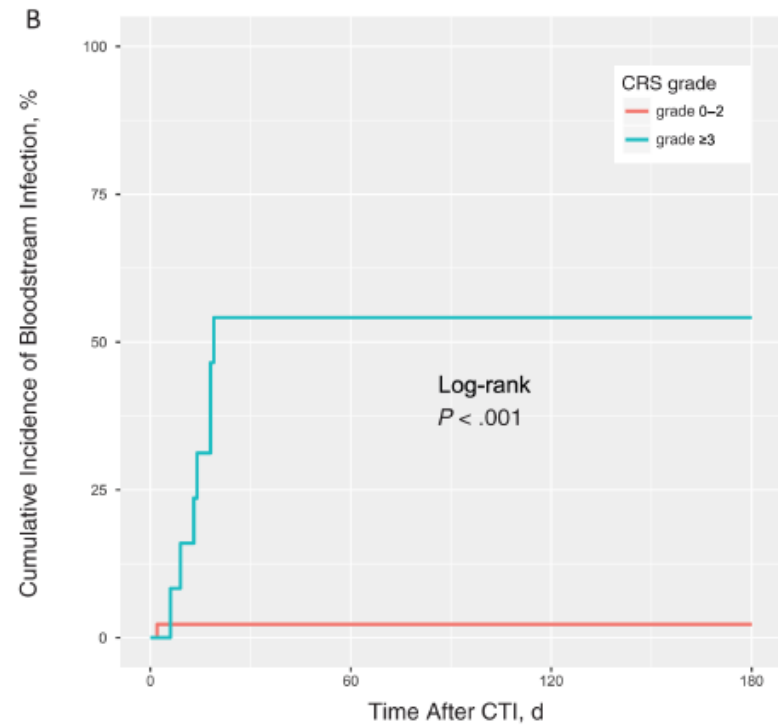
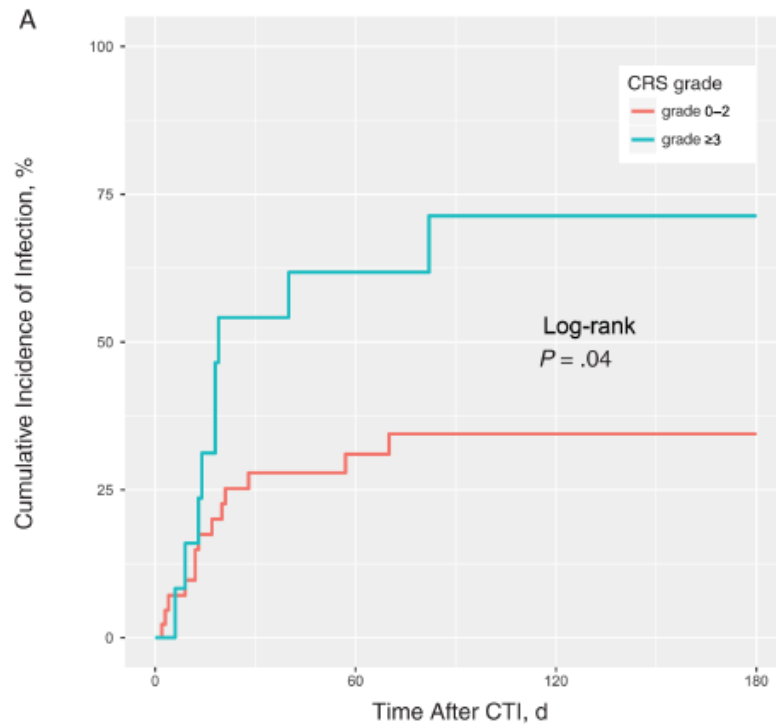
- Fièvre et hypotension
- +/- défaillances d'organes
- +/- syndrome d'activation macrophagique





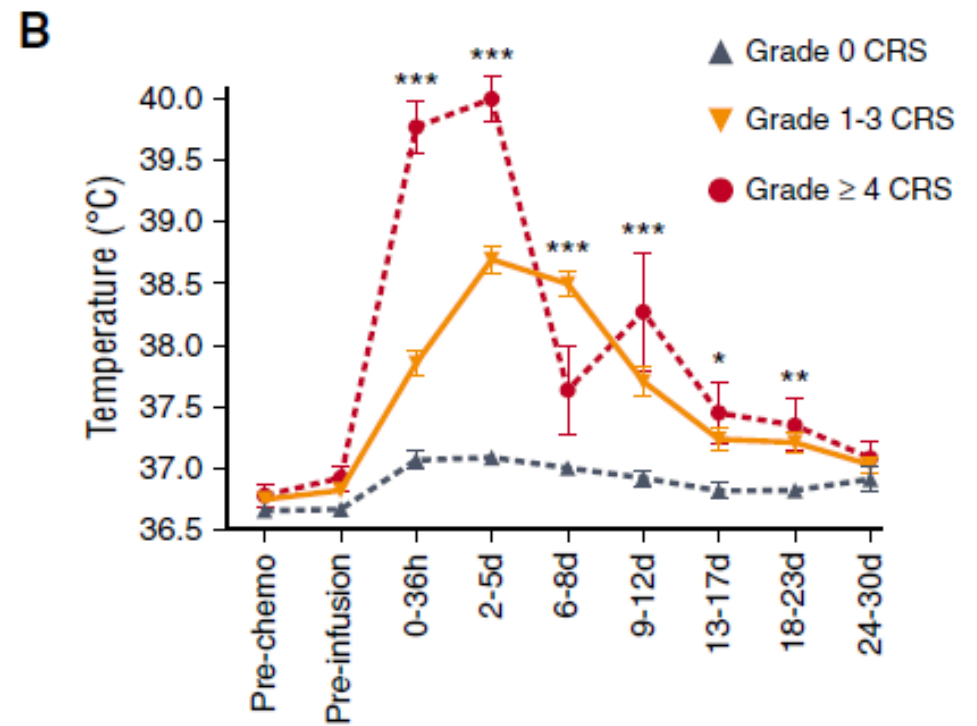
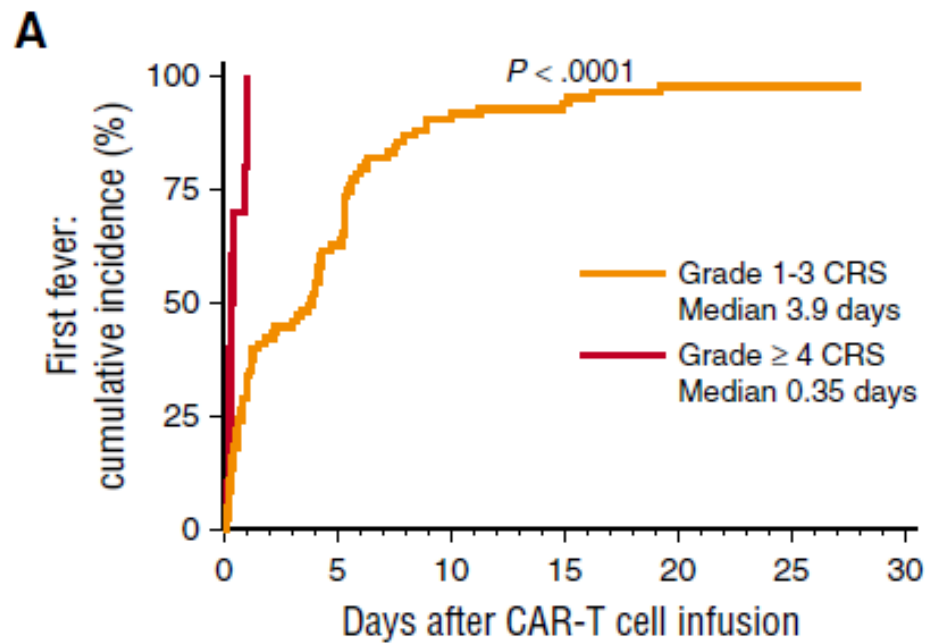
*Adapté de Godel, P et al. ICM 2018*

# Complications infectieuses



# Délai apparition

- Survient entre J1 et J21, particulièrement entre J7 et J14
- Gravité des CRS précoces



# Grades de CRS...

CTCAE version 4.03

CTCAE version 5.0

Lee criteria

*Lee et al. Blood 2014*

Penn criteria

*Porter D, J Hematol Oncol. 2018*

CARTOX criteria

*Neelapu et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018*

MSKCC criteria

*Park et al. NEJM 2018*



Consensus grades +++



ELSEVIER

## Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: [www.bbmt.org](http://www.bbmt.org)

ASBMT™  
American Society for Blood  
and Marrow Transplantation

### ASBMT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells

Daniel W. Lee<sup>1,#</sup>, Bianca D. Santomaso<sup>2,#</sup>, Frederick L. Locke<sup>3</sup>, Armin Ghobadi<sup>4</sup>, Cameron J. Turtle<sup>5</sup>, Jennifer N. Brudno<sup>6</sup>, Marcela V. Maus<sup>7</sup>, Jae H. Park<sup>2</sup>, Elena Mead<sup>2</sup>, Steven Pavletic<sup>6</sup>, William Y. Go<sup>8</sup>, Lamis Eldjerou<sup>9</sup>, Rebecca A. Gardner<sup>10</sup>, Noelle Frey<sup>11</sup>, Kevin J. Curran<sup>2</sup>, Karl Peggs<sup>12</sup>, Marcelo Pasquini<sup>13</sup>, John F. DiPersio<sup>4</sup>, Marcel R.M. van den Brink<sup>2</sup>, Krishna V. Komanduri<sup>14</sup>, Stephan A. Grupp<sup>15,\*</sup>, Sattva S. Neelapu<sup>16,\*\*</sup>

# CRS

**Table 2**  
ASBMT CRS Consensus Grading

CRS Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever*	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$
With Hypotension	None	Remplissage	Vasopresseur	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
And/or <sup>†</sup> Hypoxia	None	Requiring low-flow nasal cannula <sup>‡</sup> or blow-by	O2 > 4l, optiflow	VNI ou VM

# Prise en charge non spécifique

- Traitement symptomatique

## En cas de fièvre :

- Réaliser un bilan infectieux
- Mise en route rapide d'une antibiothérapie à large spectre.

## En cas d'hypotension artérielle (CRS de grade $\geq 2$ ):

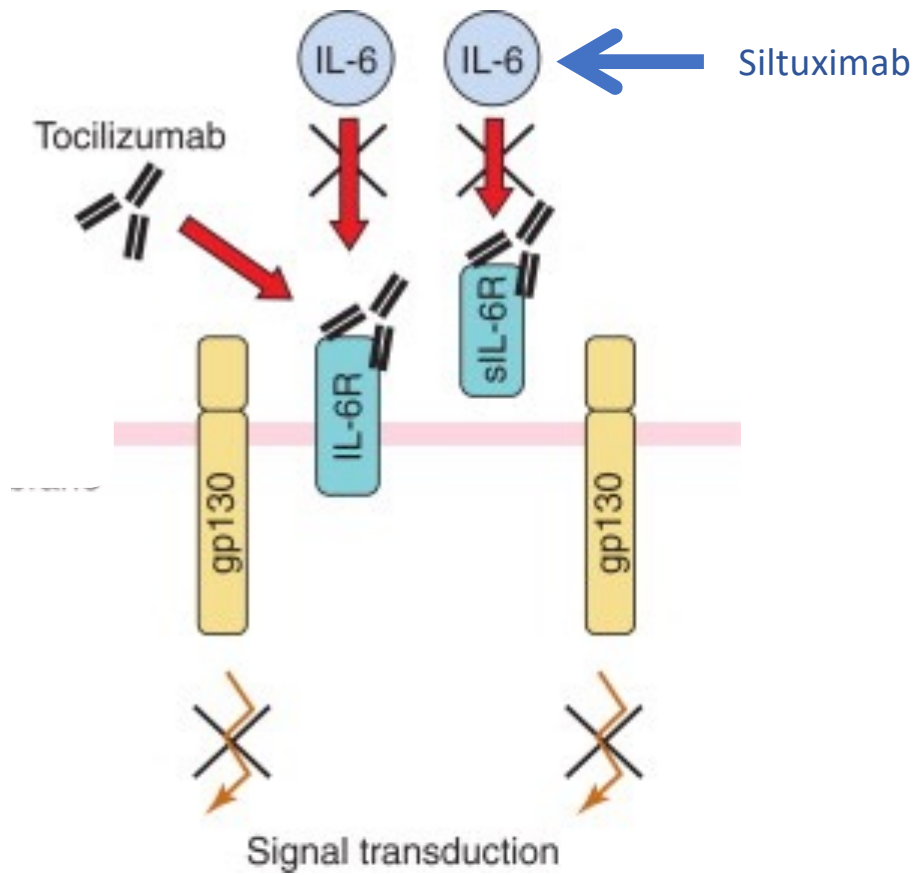
- Commencer un remplissage par cristalloïdes (un litre chez l'adulte et 20mL/Kg chez l'enfant).
- La noradrénaline est l'amine vasopressive de première intention en réanimation.

**Avertir le service de réanimation dès l'apparition d'un CRS de grade  $> 1$  pour un transfert précoce**

# Traitement spécifique

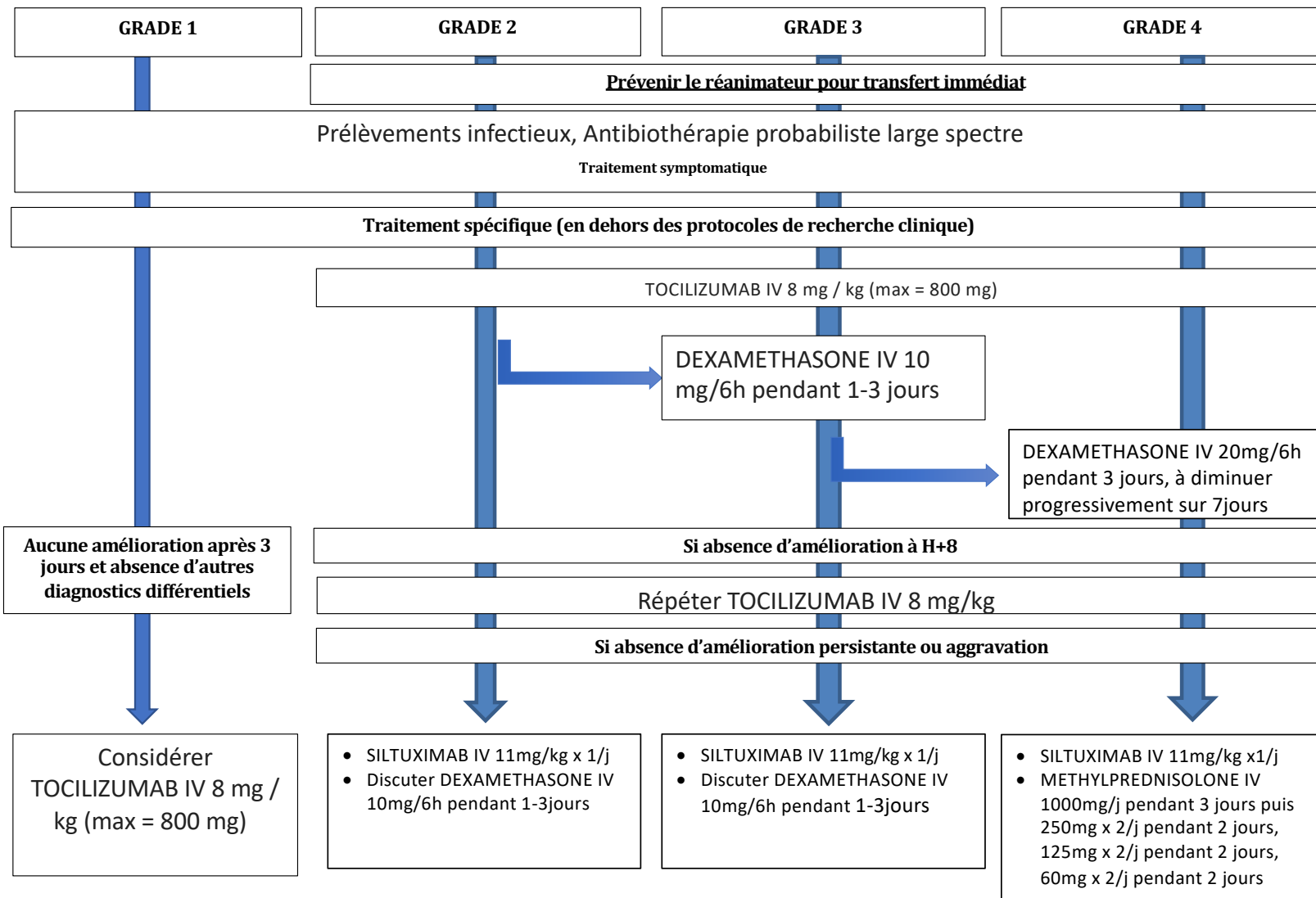
Anti-IL-6

Corticostéroïdes



Solumedrol

Dexamethasone



CAR-T cells related encephalopathy syndrome : CRES

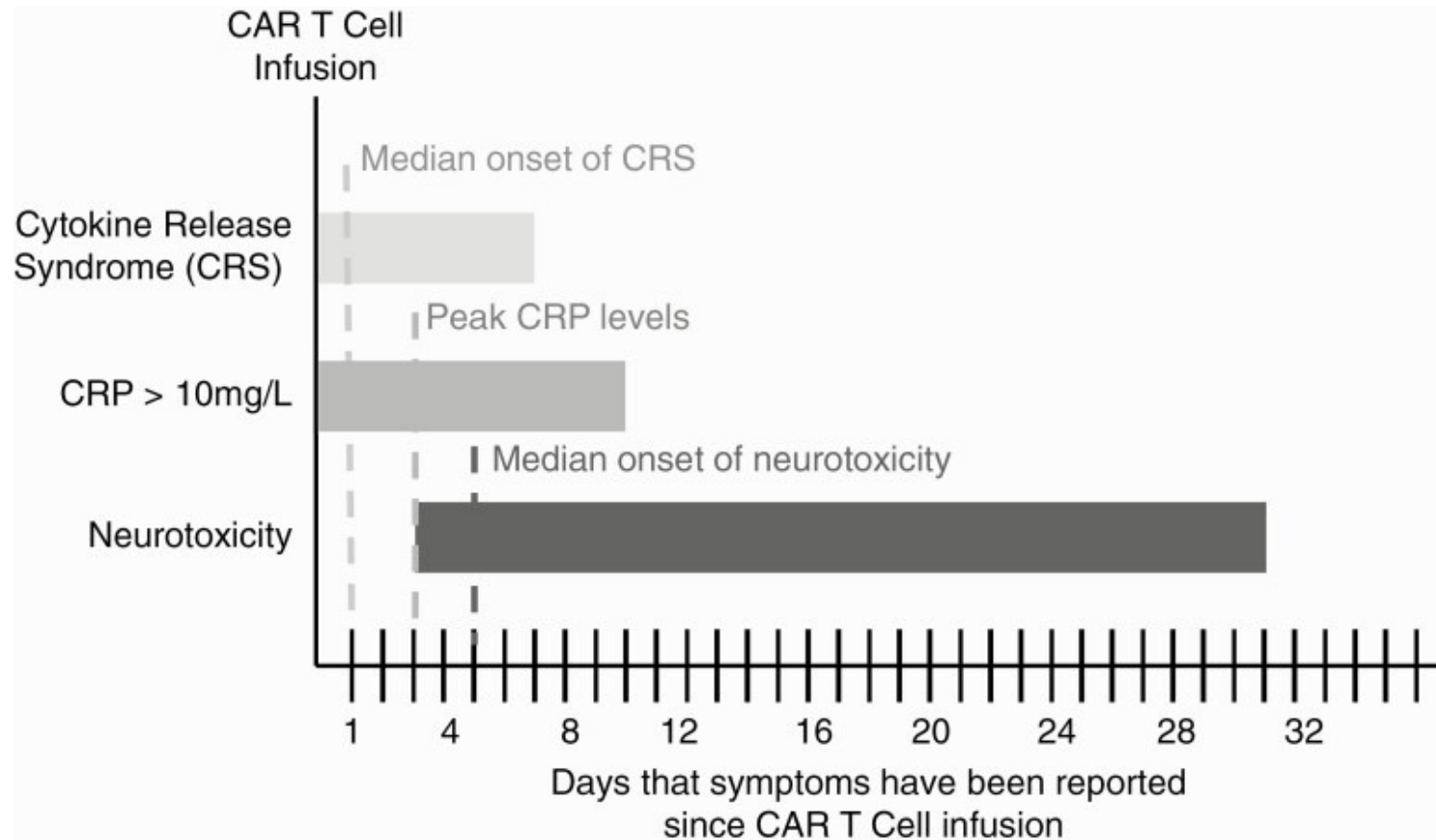
Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome : ICANS

# CRES

- Tout symptôme neurologique au décours de l'injection +++
- Second effet indésirable le plus fréquent sous cette thérapie
  - son incidence entre 12 et 55 % selon les études.

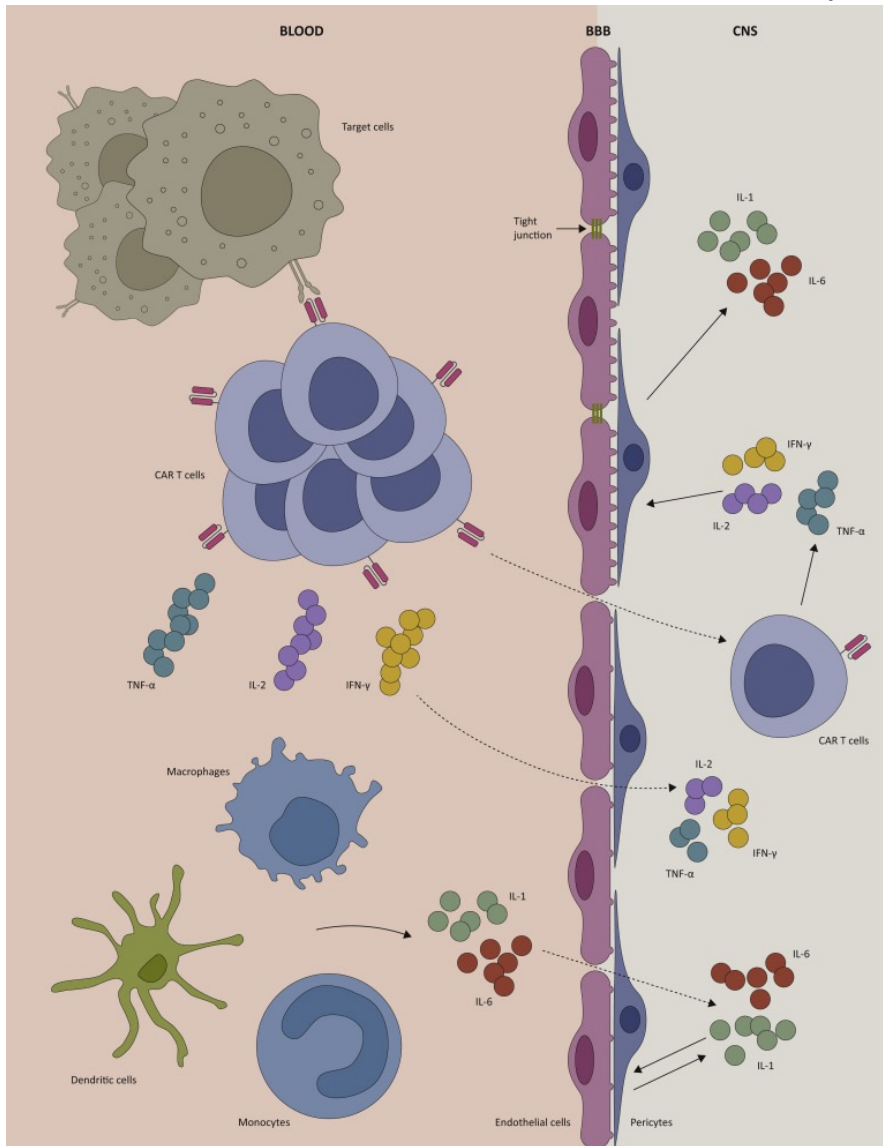
# CRES/ICANS

Peak incidence : 4-6 days





# Physiopathologie

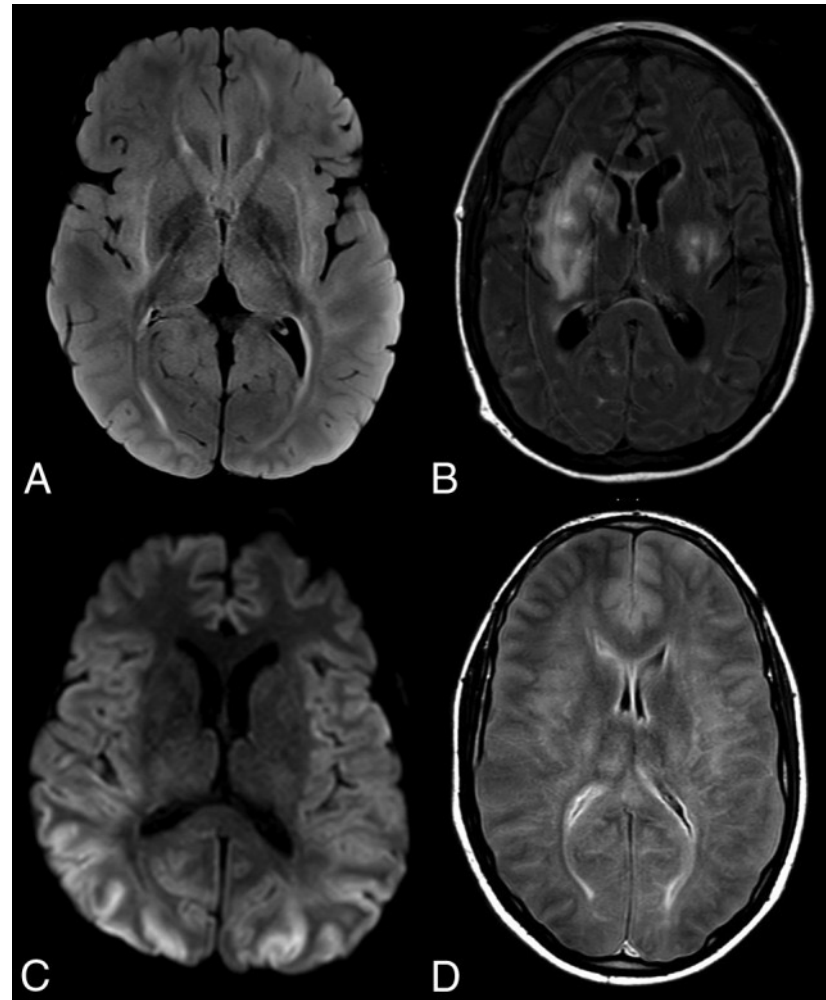


Activation endothéliale  $\rightarrow$  Perméabilité BBE

Passage CAR-T cells

Diffusion passive de cytokines

# IRM



# Prévention

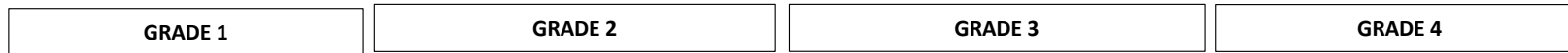
- Identifier les patients à risque
- Un examen neurologique complet par un neurologue préalable à la perfusion
- Pas de prophylaxie anti-épileptique systématique
- IRM cérébrale de référence
- Eduquer la famille à la surveillance neuro à la sortie du patient

Encephalopathy Assessment Tools for Grading of ICANS

CARTOX-10 [12]	ICE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Orientation:</b> orientation to year, month, city, hospital, president/prime minister of country of residence: 5 points</li> <li>• <b>Naming:</b> ability to name 3 objects (eg, point to clock, pen, button): 3 points</li> <li>• <b>Writing:</b> ability to write a standard sentence (eg, "Our national bird is the bald eagle"): 1 point</li> <li>• <b>Attention:</b> ability to count backwards from 100 by 10: 1 point</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Orientation:</b> orientation to year, month, city, hospital: 4 points</li> <li>• <b>Naming:</b> ability to name 3 objects (eg, point to clock, pen, button): 3 points</li> <li>• <b>Following commands:</b> ability to follow simple commands (eg, "Show me 2 fingers" or "Close your eyes and stick out your tongue"): 1 point</li> <li>• <b>Writing:</b> ability to write a standard sentence (eg, "Our national bird is the bald eagle"): 1 point</li> <li>• <b>Attention:</b> ability to count backwards from 100 by 10: 1 point</li> </ul>

# Grade CRES

Neurotoxicity Domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE score*	7-9	3-6	0-2	0 (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness†	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse. Stupor or coma
Seizure	N/A	N/A	Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (>5 min); or Repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings‡	N/A	N/A	N/A	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Elevated ICP/ cerebral edema	N/A	N/A	Focal/local edema on neuroimaging§	Diffuse cerebral edema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing; or cranial nerve VI palsy; or papilledema; or Cushing's triad



**Prévenir le réanimateur,  
Prévenir hématologue d'astreinte et neurologue référent**

**Traitement symptomatique : tête surélevée 30°, suspendre alimentation orale, remplacer médicaments PO en IV**

**Traitement spécifique**



EEG systématique en 1<sup>er</sup>  
IRM et ponction lombaire selon  
clinique (diagnostic différentiel)  
surveillance

EEG quotidien, fond d'œil, IRM systématiques puis PL (sauf CI), transfert en unité de soins intensifs

Si crise épileptique (clinique ou à l'EEG) : CLONAZEPAM IV 1 mg (0.015 mg/Kg jusqu'à 1 mg), et introduire levetiracetam 500 mg x2 (dose pédiatrique 30 mg/Kg x 2, max 3g par jour) Si persistance ou récurrence de la crise, répéter clonazepam 5 min une fois, si échec prise en charge « état de mal »

Si œdème papillaire : discuter ACETAZOLAMIDE IV 1000 mg puis 250-1000 mg/12h (5 mg/Kg/12h)

Si œdème cérébral : discuter thérapie hyperosmolaire

**Si association à un CRS de grade ≥ 1 (fièvre) : TOCILIZUMAB IV 8 mg/kg (max = 800 mg) ; cf. recommandations CRS**

**Si CRES sans CRS (apyrétique) : envisager corticothérapie**

DEXAMETHASONE IV 10 mg/6h de 1 à 3 jours

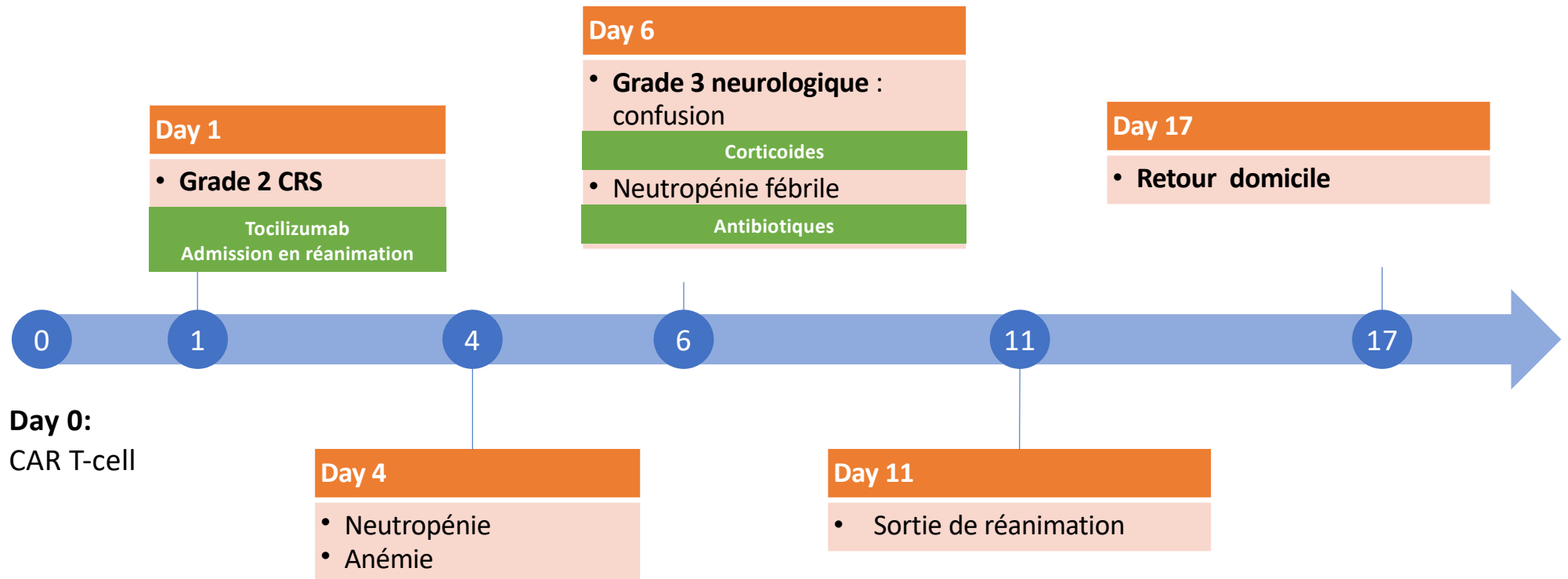
DEXAMETHASONE IV 20 mg/12h de 1 à 3 jours

METHYLPREDNISOLONE IV 1000 mg/24 h pendant 3 jours puis 250 mg x 2/j pendant 2 jours, 125 mg x 2/j pendant 2 jours, 60 mg x 2 / j pendant 2 jours

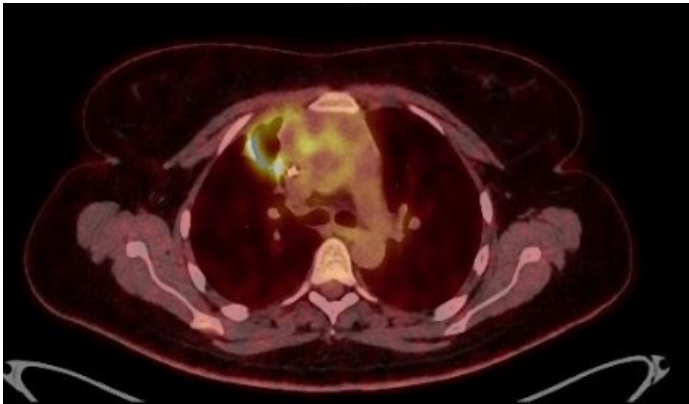
**Monitoring EEG jusqu'à résolution : si crise épileptique : cf. CRES grade 2  
Fond d'œil quotidien jusqu'à résolution : si œdème papillaire : cf. CRES grade 3  
IRM et PL à réévaluer selon évolution**

Discuter autre alternative: cyclophosphamide haute dose, anti-IL1R (Anakinra), antiIL6 (Siltuximab)

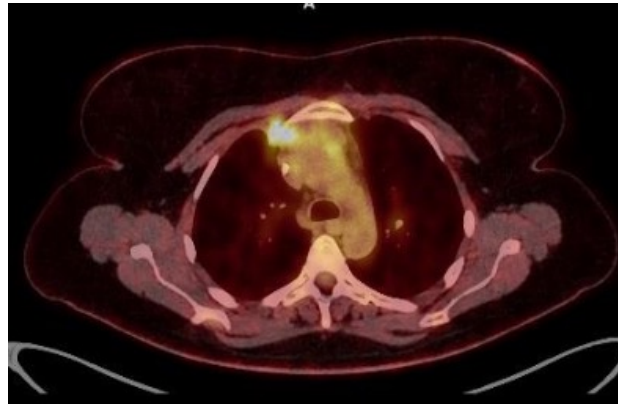
# Mme M ...



Day 30



Day 90



Month 6

- Leukocyte: 1.5 /L
- Lymphocyte: 0.2 /L
- Haemoglobin: 130 g/L
- Platelets: 173 x 10<sup>9</sup>/L
- Gammaglobulin: 5 g/L



# Conclusion

Nouvelles générations de CAR-T, nouvelles indications=> évolution des recommandations

Rôle du réanimateur : avant et après l'injection de CAR

CRS :  
Eliminer les infections+++  
Tocilizumab 1<sup>ère</sup> intention → Dexamethasone

CRES/ICANS  
Eviter Tocilizumab  
Dexamethasone +++

Parmi les propositions suivantes concernant les CAR-T cells, la ou lesquelles est (sont) vraie(s) ?

- A. Il s'agit de lymphocytes T provenant d'un donneur anonyme génétiquement modifiés
- B. Les lymphocytes T sont recueillis par cytophérèse
- C. Le domaine intracellulaire peut comporter une ou plusieurs molécules de costimulation
- D. L'activation des CAR-T est dépendante de la présentation de l'antigène tumorale par une molécule du CMH
- E. La chimiothérapie de bridging a pour objectif de prévenir le rejet des CAR-T par l'hôte

Parmi les propositions suivantes concernant le syndrome de relargage cytokinique, la ou lesquelles est (sont) vraie(s) ?

- A. La fièvre est le symptôme le plus fréquent
- B. Il peut s'accompagner d'un syndrome d'activation macrophagique
- C. L'IL-6 au cours du CRS provient en grande partie des monocytes/macrophages
- D. Le délai d'apparition médian est de 4 à 10 jours après l'injection des CAR-T
- E. Le recours aux vasopresseurs classe le CRS en grade 3 ou 4

Parmi les propositions suivantes concernant le CRES, la ou lesquelles est (sont) vraie(s) ?

- A. La neurotoxicité survient dans un délai très variable après l'injection des CAR-T
- B. Elle s'associe à une activation endothéliale et une hyperperméabilité de la barrière hémato-encéphalique
- C. L'état de mal infra-clinique est fréquent et justifie une prophylaxie anti-épileptique systématique
- D. Le tocilizumab est la drogue de choix dans le CRES
- E. Les corticoïdes sont contre-indiqués en raison du risque de diminution de l'efficacité des CAR-T

Concernant le rôle du réanimateur, la ou lesquelles de ces propositions est ( sont) vraie (s) ?

- A. L'admission en réanimation doit être discutée dès le CRS de grade 2
- B. Le réanimateur doit être prévenu avant l'injection des CAR-T chez les patients à haut risque
- C. L'admission en réanimation concerne environ 30% des patients recevant des CAR-T
- D. Aucune décision de limitation thérapeutique ne doit être prise chez un patient ayant reçu des CAR-T
- E. Le recours à la ventilation mécanique est rare au cours du CRS

