

## Cellules T à récepteur chimérique aux antigènes chez les patients lymphomes B diffus à grandes cellules ayant une hépatite B ou C chronique : trois case reports du MD Anderson Cancer Center

Jérôme Paillassa

Les cellules T exprimant un récepteur chimérique aux antigènes (CAR-T cells) anti-CD19 ont révolutionné le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL) en rechute ou réfractaires [1-3]. Les patients ayant une hépatite B ou C active sont généralement exclus des essais cliniques portant sur les CAR-T cells, et étaient donc considérés comme étant non éligibles à un tel traitement dans le cadre des ATU de cohorte disponibles notamment en France [4]. La sécurité d'utilisation des CAR-T cells chez ces patients est donc méconnue.

L'équipe du MDACC de Houston a récemment rapporté trois cas de patients ayant une hépatite B/C active et ayant reçu des CAR-T cells anti-CD19 (axicabtagène ciloleucl) pour un DLBCL [5]. Précisons qu'aucun de ces patients n'avait de cirrhose hépatique. La première patiente, âgée de 40 ans, avait un statut négatif pour les antigènes HBs (AgHBs<sup>-</sup>) et positif pour les anticorps HBc (AcHBc<sup>+</sup>) avec une PCR VHB faiblement positive. Un traitement par entécavir a été engagé 1 semaine avant l'injection des CAR T cells. Le traitement a été efficace avec l'obtention d'une rémission complète (RC) qui se maintient après trente et un mois de suivi. Elle a présenté un syndrome de relargage cytokinique (CRS) de grade 2 et un syndrome encéphalopathique lié aux CAR (CRES) de grade 4, tous les deux résolutifs. La patiente n'a pas présenté de réactivation virale ou de cytolysse hépatique après le traitement. Elle a interrompu d'elle-même

le traitement antiviral à treize mois de la réinjection, ce qui a occasionné une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) trois mois après, résolutive après reprise de l'entécavir. Le second patient, un homme de 54 ans, avait un antécédent connu d'hépatite B chronique et était traité par ténofovir depuis le début de l'immunochimiothérapie un an avant l'injection des CAR-T cells. Lors du screening, le patient avait une PCR VHB faiblement positive ; la prophylaxie par ténofovir a été poursuivie durant le traitement par CAR-T cells sans modification de dose. Il a présenté un CRS de grade 3 et un CRES de grade 2, mais aucune réactivation virale ni cytolysse hépatique. Le patient a obtenu une RC et est toujours en rémission après huit mois de suivi, tout en continuant la prophylaxie antivirale. Enfin, le troisième patient, un homme de 60 ans, avait une longue histoire d'hépatite C chronique, résistante à un traitement par interféron et ribavirine et qui avait refusé tout autre traitement antiviral. Lors du screening, les ALAT étaient élevées à 70 UI/L et la PCR VHC positive (15,1 millions UI/mL). Après la réinjection des CAR-T cells, il a présenté un CRS de grade 3 et un CRES de grade 3, tous les deux résolutifs, mais aucune majoration de la cytolysse hépatique ou de la charge virale, malgré l'absence de traitement antiviral. Ce patient est toujours en réponse complète six mois après l'injection des CAR-T cells. S'il ne s'agit que de trois *case reports*, cette publication montre néanmoins la possibilité de réaliser un traitement par CAR-T cells chez les patients DLBCL ayant une hépatite B/C chronique. Elle met également

en lumière des éléments importants. Tout d'abord, la lymphopénie B prolongée, l'absence de donnée sur la reconstitution lymphocytaire T post-CAR-T cells, et la réactivation d'hépatite B chez la première patiente ayant arrêté sa prophylaxie un an après la réinjection souligne la nécessité du caractère prolongé de la prophylaxie antivirale. Ensuite, les trois patients ont présenté des CRS/CRES. L'interleukine 6 jouant un rôle fondamental dans la physiopathologie de ces complications et étant à une concentration plus élevée dans le sérum des patients ayant une hépatite B/C chronique, on peut s'interroger sur le plus grand risque de développer un CRS/CRES sévère chez ces patients.

Ainsi, un traitement par CAR-T cells anti-CD19 semble pouvoir être réalisable chez les patients DLBCL ayant une hépatite B/C chronique. ]

### Références

- [1] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagène ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 31-42.
- [2] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 45-56.
- [3] Thieblemont C, Le Gouill S, Di Blasi R, et al. Real-world results on CD19 CAR T-cell for 60 french patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma included in a temporary authorization for use program. *Hematol Oncol* 2019 ; 37 : 301.
- [4] Paillassa J, Di Blasi R, Bernard S, et al. Causes of non eligibility for CD19 CART-cell immunotherapy in patients with relapse/refractory DLBCL. Experience of Saint-Louis hospital. *EHA* 2019 ; 266836 : PS1219.
- [5] Strati P, Nastoupil LJ, Fayad LE, et al. Safety of CAR T-cell therapy in patients with B-cell lymphoma and chronic hepatitis B or C virus infection. *Blood* 2019 ; 133 : 2800-2.