

Maxime Berquier¹, Nicolas Boissel^{1,2}
¹APHP, Hôpital Saint-Louis,
1, avenue Claude Vellefaux,
75010 Paris, France
²EA3518, Université de Paris,
France
<maxime.berquier@aphp.fr>

La coordination du parcours patient lors d'un traitement par *CAR-T cells*

Les *CAR-T cells* sont des cellules du système immunitaire, les lymphocytes T, manipulées *ex vivo* pour leur faire exprimer un nouveau récepteur appelé « récepteur chimérique à l'antigène » (CAR). Ces cellules constituent une nouvelle classe de médicaments appartenant à la catégorie des médicaments de thérapies innovantes, tels que définis par le règlement européen 2007-1394, et plus précisément à la sous-catégorie des médicaments de thérapie génique [1].

Leur développement a principalement concerné les hémopathies malignes de la lignée B (lymphomes et leucémies aiguës lymphoblastiques [LAL], leucémies lymphoïdes chroniques). À ce titre, les cellules *CAR-T* ciblent l'antigène CD19, exprimé par les lymphocytes B normaux et pathologiques. Deux autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été obtenues à l'été 2018 pour le tisagenlecleucel (Kymriah) dans la LAL et le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) et l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta) pour le LBDGC [2-4]. Après une phase d'utilisation restreinte dans les centres experts ayant participé aux essais de phase précoce, l'accès à ces deux médicaments s'est étendu progressivement dans de nouveaux centres dans le courant de l'année 2019. L'activation des nouveaux centres respecte les conditions décrites dans l'arrêté du 28 mars 2019 [5].

Au-delà des conditions définies par cet arrêté, les centres hospitaliers habilités à réaliser l'administration de ce médicament ont mis en place une organisation adaptée pour répondre au besoin de coordination du parcours patient entre les différents services (service d'aphérèse thérapeutique, unité de thérapie cellulaire, pharmacie hospitalière ainsi que services de soins et de réanimations) et les industriels.

L'objectif de cette revue est de rappeler succinctement le fonctionnement des *CAR-T* et les enjeux cliniques posés par leur utilisation pour éclairer le besoin de coordination du parcours patient.

■ Les *CAR-T* en pratique clinique

Les *CAR-T* sont des cellules transformées *in vitro* capables de reconnaître directement un antigène à la surface des cellules tumorales (*figure 1*) [6]. Ce système permet de s'affranchir de la reconnaissance physiologique du lymphocyte T par l'intermédiaire du système *Human Leukocyte Antigen* (HLA) qui n'est généralement plus fonctionnel quand une tumeur parvient à se développer. Le récepteur CAR est codé par un néogène qu'il faut insérer dans le matériel génétique des lymphocytes T pour qu'ils ne le perdent pas lors des divisions cellulaires. Cette insertion est réalisée à l'aide de vecteurs rétroviraux inactivés de la famille du virus

Tirés à part : M. Berquier

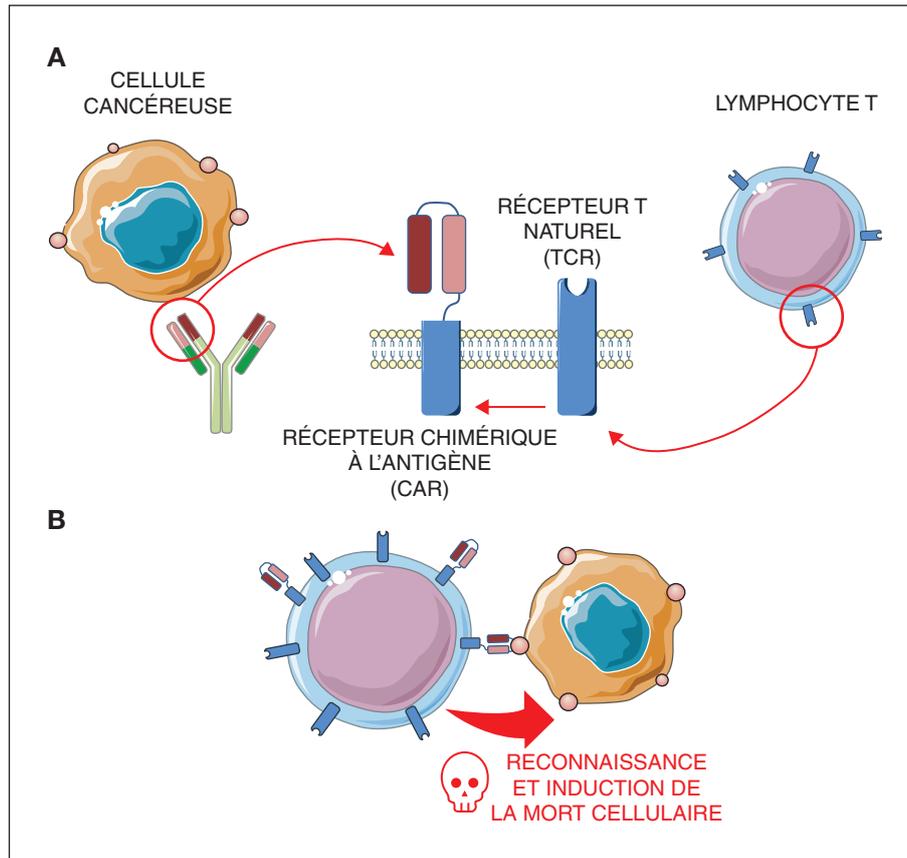


Figure 1. Mode d'action des CAR-T. (A) Le récepteur CAR combine un fragment d'anticorps reconnaissant la cellule tumorale et un fragment du récepteur naturel du lymphocyte T (TCR). (B) Armé de ce CAR, les lymphocytes T reconnaissent directement la cellule tumorale, s'activent et détruisent leur cible par différents mécanismes (récepteur de mort cellulaire, libération de perforine/granzyme, etc.).

de l'immunodéficience humaine (VIH). Cette manipulation nécessite que les cellules T du patient soient collectées par aphérèse puis triées, activées *in vitro* puis infectées par le vecteur viral. Une fois les cellules transduites, elles sont amplifiées afin d'en obtenir une quantité suffisante puis congelées avant la réinjection au patient.

Pendant la période d'attente de production des CAR-T, le patient reçoit une chimiothérapie d'attente. Elle a pour objectif de limiter la progression de la maladie mais également de réduire la masse tumorale dont on sait qu'elle est proportionnelle aux effets secondaires observés après la réinjection. Cette attente est fréquemment d'un à deux mois, en raison du délai d'acheminement des cellules, du temps de fabrication mais également du délai de qualification du médicament (vérification de sa composition et de l'absence de contaminants

bactérien et viral notamment). Au retour des CAR-T sur le site hospitalier de traitement du patient, ceux-ci ont un statut de médicaments et sont donc pris en charge par les pharmaciens (contrairement aux greffons de cellules souches hématopoïétiques [CSH]).

Comme dans l'autogreffe ou l'allogreffe de CSH, le patient doit recevoir un conditionnement avant l'injection des CAR-T (figure 2). Ce conditionnement appelé « lymphodéplétion » est souvent composé de fludarabine et de cyclophosphamide. Il est primordial pour l'amplification des CAR-T et leur efficacité. À l'issue de la lymphodéplétion, le patient reçoit par voie intraveineuse la poche de CAR-T qui vient d'être décongelée. Quelques réactions allergiques de faible gravité sont parfois observées.

À la suite de la réinjection, le patient reste en observation à l'hôpital pour un délai de deux à

quatre semaines en fonction de son évolution. La lymphodéplétion induit une courte aplasie. Cependant, les complications les plus préoccupantes proviennent de l'activation des cellules *CAR-T* et de leur multiplication rapide dans l'organisme du receveur : le syndrome de relargage de cytokines (SRC) et la neurotoxicité [7] (tableaux 1 et 2). Le SRC survient généralement dans les dix jours qui suivent la réinjection et se manifeste par une fièvre et un syndrome grippal qui peut entraîner des défaillances d'organe, une hypotension artérielle, un œdème pulmonaire lésionnel, etc. La neurotoxicité accompagne souvent le SRC mais peut être observée de façon isolée. Elle associe généralement une encéphalopathie (ralentissement) pouvant se compliquer d'aphasie, de crises convulsives focales ou généralisées, d'œdème cérébral. Ces deux complications justifient une surveillance rapprochée des patients et une coordination de leur prise en charge avec les services de réanimation médicale.

Le patient ayant répondu aux *CAR-T* sera suivi de façon rapprochée pendant plusieurs mois pour vérifier sa réponse au traitement et l'absence de complication, notamment infectieuse tardive.

En effet, les *CAR-T* peuvent être responsables d'une destruction prolongée des lymphocytes B normaux (exprimant le CD19) et donc d'une hypogammaglobulinémie sévère. Cette « aplasie B » est le témoin de la persistance des *CAR-T* et du besoin de supplémenter les patients en immunoglobulines polyvalentes, parfois plusieurs années après le traitement.

Conformément à la réglementation sur les organismes génétiquement modifiés (OGM), tous les patients doivent être suivis pendant 15 ans après la réinjection des *CAR-T*.

Coordination des intervenants pour l'optimisation du parcours patient

Le rôle du coordinateur *CAR-T* est d'élaborer le calendrier de prise en charge du patient, que ce soit lors des consultations médicales d'éligibilité au traitement, lors de l'hospitalisation en vue de l'administration du traitement et lors du suivi post-administration du médicament. Une des missions du coordinateur est de séquencer le parcours patient

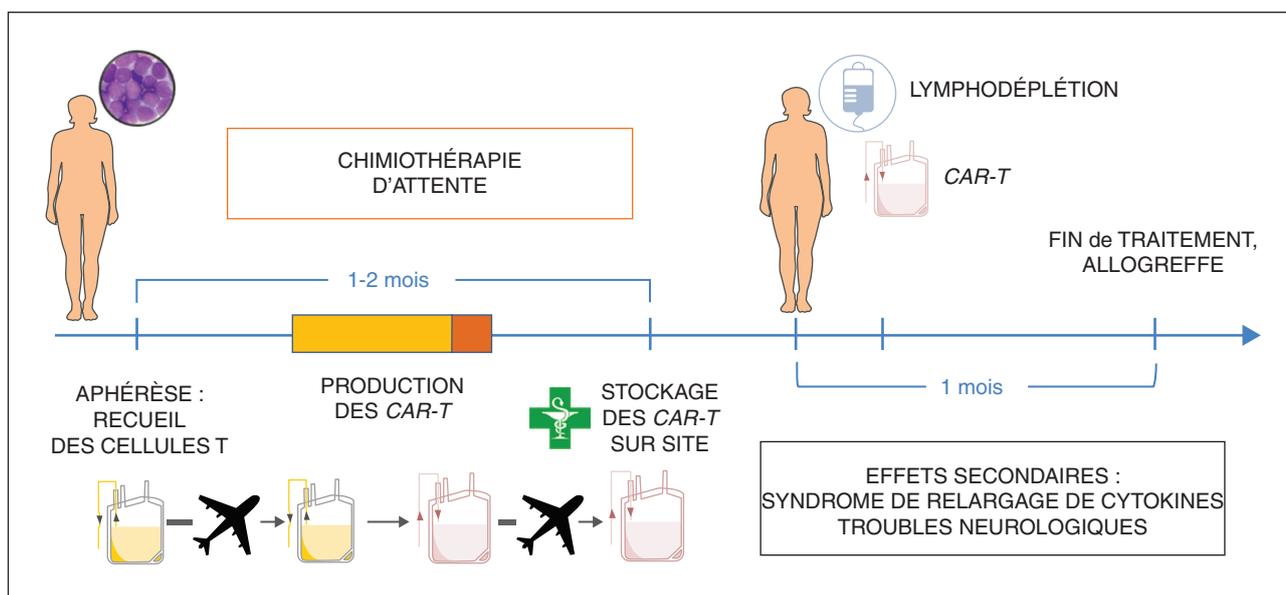


Figure 2. Parcours schématique du patient traité par *CAR-T*. Les cellules T circulantes du patient sont recueillies par aphérèse au moment de la rechute de la maladie. Pendant le délai de production qui peut prendre de un à deux mois, le patient reçoit une chimiothérapie d'attente. Le patient reçoit les *CAR-T* après une chimiothérapie appelée lymphodéplétion. Dans le mois qui suit la réinjection, on surveille tout particulièrement la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines et une neurotoxicité.

Tableau 1. Tableau récapitulatif des grades de syndrome de relargage de cytokines (SRC).

Grading system	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
CTCAE version 4.03 [11]	Mild reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment (antihistamines, NSAIDs, narcotics, i.v fluids); prophylactic medications indicated for ≤ 24 h	Prolonged (eg. not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (eg. renal impairment, pulmonary infiltrate)	Life-threatening consequences; pressor or ventilatory support indicated
CTCAE version 5.0 [13]	Fever, with or without constitutional symptoms	Hypotension responding to fluids. Hypoxia responding to $<40\%$ FiO ₂	Hypotension managed with one pressor. Hypoxia requiring $\geq 40\%$ FiO ₂	Life-threatening consequences: urgent intervention needed
Lee criteria [14]	Symptoms are not life-threatening and require symptomatic treatment only (fever, nausea, fatigue, headache, myalgias, malaise)	Symptoms require and respond to moderate intervention; <ul style="list-style-type: none"> • Oxygen requirement $<40\%$ FiO₂ OR • Hypotension responsive to i.v. fluids or low dose of one vasopressor OR • Grade 2 organ toxicity 	Symptoms require and respond to aggressive intervention: <ul style="list-style-type: none"> • Oxygen requirement $\geq 40\%$ FiO₂ OR • Hypotension requiring high-dose or multiple vasopressors OR • Grade 3 organ toxicity or grade 4 transaminitis 	Life-threatening symptoms: <ul style="list-style-type: none"> • Requirement for ventilator support OR • Grade 4 organ toxicity* (excluding transaminitis)
Penn criteria [17]	Mild reaction: Treated with supportive care, such as antipyretics, antiemetics	Moderate reaction: Some signs of organ dysfunction (grade 2 creatinine or grade 3 LFTs) related to CRS and not attributable to any other condition Hospitalization for management of CRS-related symptoms, including neutropenic fever and need for i.v. therapies (not including fluid resuscitation for hypotension)	More severe reaction: Hospitalization required for management of symptoms related to organ dysfunction, including grade 4 LFTs or grade 3 creatinine, related to CRS and not attributable to any other condition Hypotension treated with multiple fluid boluses or low-dose vasopressors Coagulopathy requiring fresh frozen plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate Hypoxia requiring supplemental oxygen (nasal cannula oxygen, high-flow oxygen, CPAP, or BiPAP)	Life-threatening complications such as hypotension requiring high-dose vasopressors Hypoxia requiring mechanical ventilation
MSKCC criteria [16]	Mild symptoms requiring observation or supportive care only (eg. antipyretics, antiemetics, pain medication)	Hypotension requiring any vasopressors <24 h Hypoxia or dyspnea requiring supplemental oxygen $<40\%$	Hypotension requiring any vasopressors >24 h Hypoxia or dyspnea requiring supplemental oxygen $\geq 40\%$	Life-threatening symptoms Hypotension refractory to high dose vasopressors Hypoxia or dyspnea requiring mechanical ventilation

Tableau 1. (Suite).

Grading system	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
CARTOX criteria [12]	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Grade 1 organ toxicity	Hypotension responds to i.v. fluids or low-dose vasopressor Hypoxia requiring $\text{FiO}_2 < 40\%$ Grade 2 organ toxicity	Hypotension needing high-dose or multiple vasopressors Hypoxia requiring $\text{FiO}_2 \geq 40\%$ Grade 3 organ toxicity or grade 4 transaminitis	Life-threatening hypotension Needing ventilator support Grade 4 organ toxicity except grade 4 transaminitis

Tableau 2. Tableau récapitulatif des grades de neurotoxicités.

Grading system	Adverse event term/ neurotoxicity domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
CTCAE v5.0 [13]	Encephalopathy	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self-care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
	Seizure	Brief partial seizure and no loss of consciousness	Brief generalized seizure	New-onset seizures (partial or generalized); multiple seizures despite medical intervention	Life-threatening consequences
	Dysphasia	Awareness of receptive or expressive characteristics; not impairing ability to communicate	Moderate receptive or expressive characteristics; impairing ability to communicate spontaneously	Severe receptive or expressive characteristics; impairing ability to read, write, communicate intelligibly	
	Tremor	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self-care ADL	
	Headache	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self-care ADL	
	Confusion	Mild disorientation	Moderate disorientation; limiting instrumental ADL	Severe disorientation; limiting self-care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
	Depressed level of consciousness	Decreased level of alertness	Sedation; slow response to stimuli; limiting instrumental ADL	Difficult to arouse	Life-threatening consequences; coma; urgent intervention indicated
	Cerebral edema			New onset; worsening from baseline	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Tableau 2. (Suite).

Grading system	Adverse event term/ neurotoxicity domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
CARTOX criteria [12]	Neurologic Assessment Score (CAR-TOX-10)	7-9 (mild impairment)	3-6 (moderate impairment)	0-2 (severe impairment)	Patient in critical condition, and/or obtunded and cannot perform assessment of tasks
	Elevated ICP	N/A	N/A	Stage 1 -2 papilledema [†] or CSF opening pressure <20 mmHg	Stage 3-5 papilledema, or CSF opening pressure ≥20 mmHg, or cerebral edema
	Seizures or motor weakness	N/A	N/A	Partial seizure or nonconvulsive seizures on EEG with response to benzodiazepine	Generalized seizures or convulsive or nonconvulsive status epilepticus, or new motor weakness

pour que chacun des acteurs de la chaîne de l'hôpital ou de l'industriel fabriquant le médicament intervienne au moment adéquat. La tenue hebdomadaire d'une réunion de concertation pluriprofessionnelle (RCP *CAR-T cells*), entre tous les services hospitaliers intervenant dans le parcours du patient, a pour objectifs de partager les informations, d'échanger sur l'éligibilité des patients au traitement et d'arbitrer un calendrier des administrations sur l'hôpital de cette thérapeutique. Dans un souci de sécurité, le principe d'une décongélation de *CAR-T* par jour a été retenu au sein du centre hospitalier. Le coordinateur infirmier met à jour et partage des documents de suivi et de planification des *CAR-T* sur l'hôpital. Ces outils servent de support aux échanges des intervenants de cette RCP. En outre, le coordinateur doit être en mesure de communiquer à l'hématologue référent (hématologue extérieur à l'hôpital qui a proposé initialement le traitement) certaines informations sur le parcours de son patient.

Formation des équipes paramédicales

Ce nouveau traitement nécessite la formation continue des équipes paramédicales en matière de circuit et fabrication du médicament, administration et surveillance spécifique. Les équipes paramédicales

développent ainsi de nouvelles compétences, notamment dans le cadre de la surveillance des effets secondaires de type SRC et neurotoxicité, qui peuvent conduire à un transfert en service de réanimation.

Aphérèse

Lors de son parcours de soins, le patient éligible au traitement par *CAR-T* rencontre les infirmier(e)s du service d'aphérèse qui évaluent le capital veineux et expliquent le principe de l'aphérèse. Le patient peut réaliser une visite du service afin d'atténuer l'anxiété liée à ce prélèvement et anticiper la prise en charge. Le rôle du coordinateur *CAR-T* est de s'assurer que l'ensemble des examens préalables à l'aphérèse sont réalisés. Celui-ci travaille en étroite collaboration avec l'équipe. L'unité d'aphérèse récupérera les cellules issues du prélèvement pour effectuer le contrôle qualité, l'éventuelle congélation, et coordonnera le transfert du matériel à l'industriel en charge de la production du médicament.

Chimiothérapie d'attente

Le temps de fabrication entre l'aphérèse et la récupération des *CAR-T cells* par la pharmacie centrale de l'hôpital est de quatre à huit semaines. Ce temps constitue un délai actuellement

incompressible ; il s'agit d'une donnée indispensable à prendre en compte dans l'élaboration du parcours du patient. Ces quatre semaines sont une étape sensible car les patients éligibles au traitement sont soit en rechute, soit réfractaires. Ce temps d'attente nécessite un suivi rigoureux de la maladie afin que l'état général du patient soit maintenu compatible avec l'administration des *CAR-T*. Une chimiothérapie d'attente dite de « *bridge* » (« en pont ») est parfois prescrite entre l'aphérèse et le traitement par *CAR-T cells*. Elle est décidée par les hématologues mais ne doit pas pour autant retarder l'administration du traitement, ni générer d'effets secondaires majeurs comme des infections.

Lymphodéplétion et réinjection

Une dizaine de jours avant l'administration du médicament *CAR-T*, une fois la confirmation de la livraison du médicament par l'industriel obtenue auprès de la pharmacie, le coordinateur organise le séjour du patient avec l'ensemble des services hospitaliers. Ce séjour débute par l'administration de la lymphodéplétion pendant généralement trois à quatre jours (J-5 à J-3 ou J-2).

Le temps entre la décongélation du médicament puis son administration ne peut pas excéder trente minutes. Le coordinateur veille à ce que chacun dispose de la bonne information au bon moment. Une coordination parfaite entre l'unité de thérapie cellulaire, la pharmacie, les équipes médicale et paramédicale est indispensable pour la réussite de l'administration du traitement.

Surveillance post-injection

L'hospitalisation du patient se poursuit par une surveillance des effets secondaires pouvant apparaître dès les premiers jours voire dès les premières heures suivant l'administration (SRC et neurotoxicités). La surveillance est réalisée par les équipes médicales et paramédicales. Les réanimateurs sont sollicités en cas d'effets secondaires sévères. Le transfert du patient en réanimation est relativement fréquent en post-administration de *CAR-T* et dépend de la sévérité des toxicités [8].

Les équipes paramédicales sont formées en amont à la détection des signes cliniques des effets

secondaires. Elles connaissent les modalités de prises en charge correspondantes. En pratique, en cas de SRC, le patient reçoit systématiquement des antibiotiques car la différence de diagnostic avec un sepsis est souvent difficile à établir. Le traitement du SRC repose sur l'administration de médicaments spécifiques comme les anticorps bloquant la voie de l'interleukine 6 (tocilizumab) ou des corticoïdes. Les manifestations de la neurotoxicité peuvent parfois passer initialement inaperçues. L'observation clinique de l'infirmier(e) est primordiale pour la détection de ces troubles. Le patient réalise chaque jour un test d'écriture afin de dépister des signes avant-coureurs.

Si le parcours patient appelle une coordination rigoureuse des intervenants médicaux et paramédicaux, une information et un accompagnement du patient sont indispensables à la bonne compréhension de cette nouvelle thérapie génique (*figure 3*).

Consultation infirmière et accompagnement du patient

Une consultation infirmière est réalisée dès le début du parcours du patient par l'infirmier(e) coordinateur(rice). Cette consultation permet dans un premier temps de reprendre avec le patient les éléments médicaux énoncés lors des consultations avec les hématologues et d'évaluer la compréhension du traitement. Le coordinateur remet au patient une plaquette d'informations sur le parcours de soins spécifique aux *CAR-T*, accompagnée des coordonnées des différents intervenants.

Cette consultation infirmière par le coordinateur permet de réaliser une évaluation globale du patient comprenant la dimension physique du patient. Celle-ci est évaluée sous différents angles. C'est, par exemple, l'occasion de signaler à l'hématologue des douleurs persistantes ou nouvelles afin d'ajuster le traitement antalgique du patient. Une évaluation des signes cliniques gênants liés à la maladie ou aux effets secondaires des derniers traitements reçus est réalisée : nausées, signes de maladie du greffon contre l'hôte pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe. Enfin, la présence d'un cathéter veineux central est vérifiée. En cas d'absence du dispositif intraveineux,

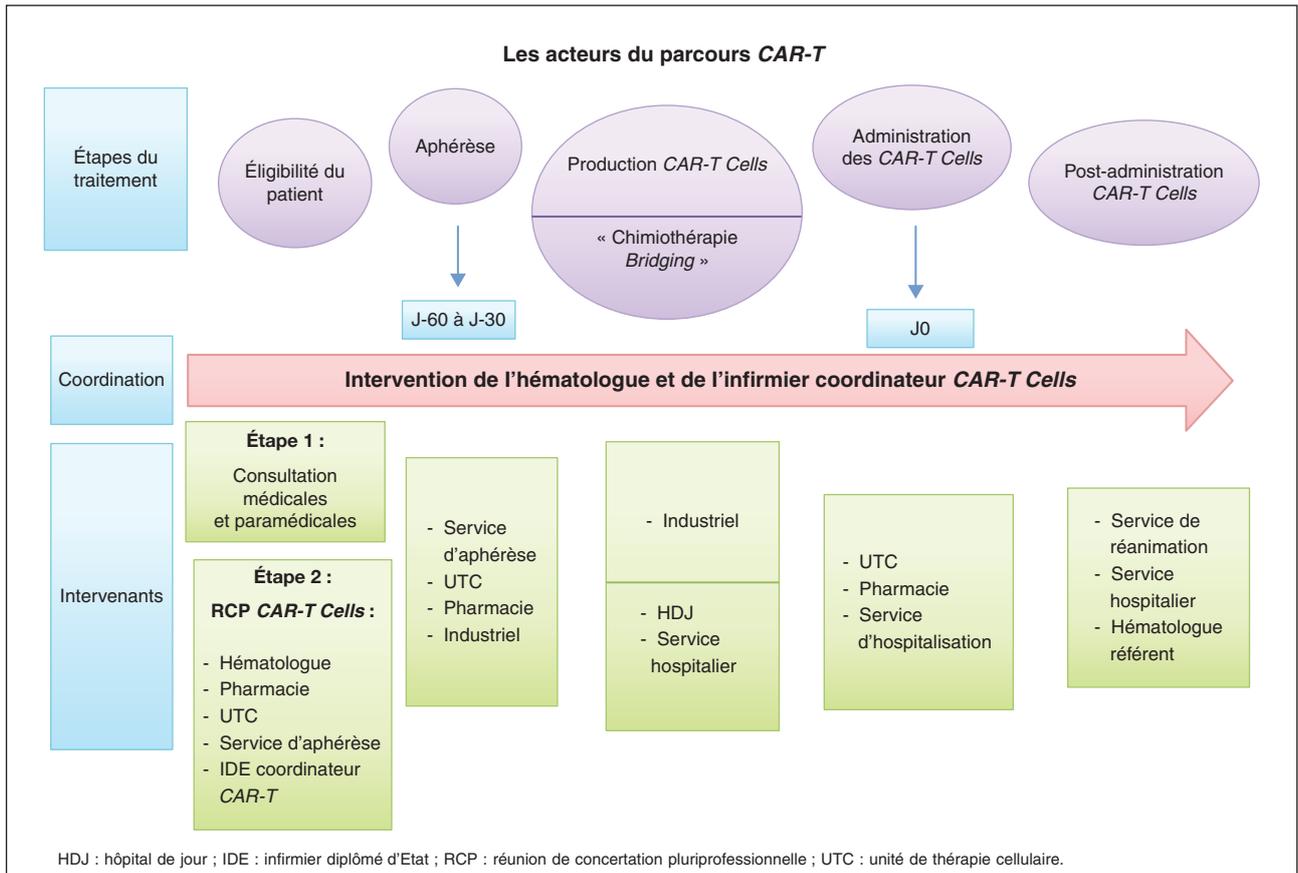


Figure 3. Les acteurs du parcours CAR-T. Le rôle du coordinateur *CAR-T* est d'élaborer le calendrier de prise en charge du patient, que ce soit lors des consultations médicales d'éligibilité au traitement, lors de l'hospitalisation en vue de l'administration du traitement et lors du suivi post-administration du médicament. Une des missions du coordinateur est de séquencer le parcours patient pour que chacun des acteurs de la chaîne de l'hôpital ou de l'industriel fabriquant le médicament intervienne au moment adéquat.

l'organisation de la pose d'un cathéter est réalisée durant le mois d'attente de retour des *CAR-T*.

C'est aussi l'occasion pour l'infirmier(e) coordinateur(ice) d'évaluer l'état psychologique du patient et de lui proposer, le cas échéant, un soutien psychologique. Ce traitement est souvent source d'espoir, surtout pour des patients pour qui une prise en charge palliative exclusive avait jusqu'alors été proposée. La consultation infirmière est l'occasion de rappeler au patient qu'il sera suivi pendant une durée de quinze ans.

La consultation infirmière par le coordinateur permet également de réaliser une évaluation comprenant la prise en charge sociale. Le traitement qui a un coût élevé est pris en charge par la sécurité sociale.

La question de l'hébergement du patient avant la lymphodéplétion et de ses proches pendant la période de surveillance peut être abordée lors de cet échange.

Enfin, l'accompagnement de l'entourage est indispensable lorsque le patient habite loin du centre hospitalier, surtout pour les patients adolescents ou jeunes adultes. Les patients bénéficiant de *CAR-T* ont souvent un long parcours de soins rendu complexe, compte tenu de la nature des traitements présents et passés ainsi que des annonces de rechute de la maladie. L'entourage des patients peut constituer une aide à la détection des troubles de neurotoxicités pouvant surgir quelques temps après l'administration des *CAR-T*. L'accompagnement du

patient et de ses proches dans le parcours de soins est souvent associé à des soins de support pour améliorer le quotidien.

■ Conclusion

Les *CAR-T cells* sont une nouvelle thérapie impliquant un comportement coopératif et actif du patient qui est informé sur la complexité du traitement et les effets secondaires.

La formation des professionnels de santé sur ce traitement est primordiale pour détecter le plus rapidement possible les effets secondaires et ainsi améliorer la prise en charge. La coordination du parcours patient permet d'optimiser l'action des différents intervenants dans le processus des *CAR-T* : unité d'aphérèse thérapeutique, unité de thérapie cellulaire, pharmacie hospitalière, service de réanimation, équipes médicale et paramédicale auprès des patients.

Actuellement de nombreuses recherches se poursuivent afin de mieux dépister et prendre en charge les neurotoxicités et les SRC associés aux *CAR-T*. Le retour d'expérience pour les pathologies onc-hématologiques est précieux dans la perspective du développement de cette thérapeutique pour guérir d'autres pathologies dans d'autres spécialités [9].

Liens d'intérêts : Interventions ponctuelles pour Novartis, Kite Gilead.

■ Références

1. Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, *et al.* Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (*CAR-T-cells*) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer* 2017 ; 104(12) : S43-58.
2. Salles G, Sesques P, Ferrant E, Safar V, Ghesquieres H, Bachy E. L'émergence des traitements par cellules CAR-T dans les lymphomes. *Bull Cancer* 2018 ; 105 : S168-77.
3. Rahal I, Cabannes-Hamy A, Boissel N. Traitement par CAR-T des leucémies aiguës de l'adulte. *Bull Cancer* 2018 ; 105 : S158-67.
4. Dourthe M-É, Yakouben K, Chaillou D, Lesprit E, Dalle J-H, Baruchel A. CAR-T cells : indications actuelles en pédiatrie et perspectives de développement. *Bull Cancer* 2018 ; 105 : S147-57.
5. Légifrance. Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits *CAR-T Cells* autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique. 2019.
6. Rubio M-T, Galaine J, Borg C, Daguindau É. Biologie, concepts et principes des *CAR-T cells*. *Bull Cancer* 2018 ; 105 : S135-46.
7. Le Bourgeois A. Gestion des toxicités des lymphocytes T exprimant un récepteur à l'antigène chimérique (*CAR-T cells*). *Bull Cancer* 2018 ; 105 : S188-97.
8. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, *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.
9. Alcazer V, Delenda C, Poirot L, Depil S. Développement des CAR-T dans les tumeurs solides. *Bull Cancer* 2018 ; 105 : S178-87.