

sur les 12 semaines de traitement puis à 4 semaines de l'arrêt du traitement concernant *Clostridium difficile*, les entérobactéries BLSE et les SARM n'a mis en évidence aucune différence entre les deux groupes dans cet essai. L'efficacité attendue dépend bien sûr des données de résistances bactériennes dans la population d'intérêt. En particulier, l'extrapolation des résultats semble possible au regard des taux de résistances similaires d'*Escherichia*

*coli* aux fluoroquinolones entre la France et le Royaume-Uni, aux alentours de 17,5 % [4].

### Références

- [1] Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015 ; 100 : 107-13.
- [2] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research

Council trials between 1980 and 2002 – Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 9219-26.

[3] Drayson MT, Bowcock S, Planché T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019 ; 20 : 1760-72.

[4] European Centre for Disease Prevention and Control. Data from the ECDC Surveillance Atlas –Antimicrobial resistance. <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc> (accessed Jan. 21 2019).

## Un CAR peut en cacher un autre : cellules CAR-T anti-CD22 dans la leucémie aiguë lymphoblastique B en rechute ou réfractaire

Laura Cailly  
Xavier Leleu  
Niels Moya

**P**our les patients souffrant de leucémie aiguë lymphoblastique B réfractaire ou en rechute (LAL-B r/r) après traitement conventionnel (polychimiothérapies et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques), le développement des cellules CAR-T ciblant CD19 a constitué une avancée thérapeutique majeure. En effet, 70 à 90 % des patients ainsi traités ont obtenu une rémission complète (RC). Cependant, près de la moitié d'entre eux ont rechuté dans la première année après traitement, principalement par perte d'expression du CD19 par les cellules leucémiques [1] créant un nouveau besoin thérapeutique pour ces patients. Le CD22 étant fortement exprimé par les cellules tumorales des LAL-B r/r, une équipe américaine a évalué l'efficacité d'un CAR-T ciblant CD22 chez 21 patients avec une LAL-B r/r et observé 74 % de RC [2]. Le Dr Pan a mené, au centre hospitalier de Beijing, une étude unicentrique, de phase I, sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement par cellules CAR-T ciblant CD22 chez des patients avec

une LAL-B r/r en échec après traitement par cellules CAR-T anti-CD19 ou inéligibles à ce dernier [3]. Entre juillet 2017 et mai 2018, 34 patients (dont huit adultes), âgés de 1 à 55 ans (âge médian de 10 ans), atteints de LAL-B r/r et en échec de cellules CAR-T anti-CD19 ou inéligibles à ce dernier ont été inclus. Trente et un patients (91 %) avaient bénéficié des cellules CAR-T anti-CD19, 11 étaient en rechute et 20 sans réponse hématologique après une ou deux injections de CAR-T anti-CD19. Treize patients (38 %) étaient allogreffés. Le critère de jugement principal était le taux de rémission à 30 jours de l'injection des cellules CAR-T et la tolérance du traitement. Parmi les objectifs secondaires, le taux de maladie résiduelle détectable (MRD) était mesuré par cytométrie en flux. Le protocole de conception des cellules CAR-T ciblant CD22 était le même que celui des cellules CAR-T anti-CD19. Les lymphocytes T provenaient du malade, à l'exception des patients précédemment allogreffés présentant plus de 30 % de blastes circulants ou moins de 1 000 PNN/mm<sup>3</sup> pour qui les lymphocytes provenaient du donneur allogénique. Tous les patients recevaient une lymphodéplétion par fludarabine

30 mg/m<sup>2</sup>/j et cyclophosphamide 250 mg/m<sup>2</sup>/j à J-5 et J-3, avec à J0 la réinjection des cellules CAR-T. Les patients non greffés ont reçu une dose médiane de 7,5 × 10<sup>5</sup> cellules/kg tandis que les patients greffés recevaient 1 × 10<sup>5</sup> cellules/kg. Seulement 30 patients ont pu être analysés sur leur niveau de réponse à J30 de l'injection des cellules CAR-T, quatre étant décédés avant l'évaluation. Au total, 24 patients (70 %) ont obtenu une RC ou RC avec récupération hématologique incomplète (RCi). Chez les 21 patients en rechute hématologique à l'inclusion, 19 ont obtenu une rémission (RC/RCi) et 18 une MRD négative. Sur les cinq patients en MRD positive à l'inclusion, trois patients l'ont négativé (soit 60 %). Enfin, les quatre patients analysés restaient exclusivement une maladie extra-médullaire, deux ont obtenu une rémission complète, un troisième une rémission partielle. Cinq patients (16 %) ont été considérés non répondeurs : trois d'entre eux avaient un taux d'expansion de cellules CAR-T *in vivo* significativement inférieur aux patients répondeurs (p = 0,048). Concernant la tolérance des cellules CAR-T ciblant CD22, 31 patients



(91 %) ont présenté un syndrome de relargage cytokinique (CRS), avec un délai médian de survenue de sept jours pour une résolution médiane à J15. Un seul patient a présenté un CRS de grade sévère (grade 3) pour lequel un traitement par méthylprednisolone a été nécessaire. Le profil cytokinique de la réponse inflammatoire était différent des cellules CAR-T anti-CD19 avec, notamment, l'absence de corrélation entre le niveau d'expansion des cellules CAR-T et les taux d'interleukine (IL)-6, d'IL-10 et d'interféron gamma. Six patients ont présenté une neurotoxicité, cinq de grade I et un unique patient de grade II pour qui le traitement par mannitol, furosémide et dexaméthasone a permis une résolution de l'épisode. Quant aux quatre patients décédés précocement, deux décès sont en

partie imputés à des complications liées à leur antécédent d'allogreffe, les deux autres suite à des complications infectieuses. Enfin, un suivi à plus long terme retrouve sur les 24 patients ayant obtenu une rémission, 11 qui ont pu être allogreffés avec un délai moyen de 55 jours (principalement des greffes haplo-identiques) dont huit (73 %) d'entre eux étaient en RC persistante au moment de l'évaluation. Concernant ces 24 patients répondeurs, la survie sans leucémie à un an était de 58,1 % (IC95% : 35,2-81,0). Cette étude apporte la preuve du concept de l'efficacité d'un traitement par cellules CAR-T anti CD22 chez les patients souffrant de LAL r/r en échec ou inéligibles aux cellules CAR-T ciblant CD19. Le taux de survie sans leucémie chez les patients allogreffés

après cellules CAR-T CD22 mérite d'étudier son intérêt comme bridging thérapie en vue d'une allogreffe. Néanmoins, l'hétérogénéité de la population incluse, le caractère majoritairement pédiatrique de la population étudiée et son faible effectif incite à la prudence quant à l'extrapolation de ses résultats pour la pratique clinique chez l'adulte. ]

#### Références

- [1] Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low dose CD19 directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia* 2017 ; 31 : 2587-93.
- [2] Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR-T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med* 2018 ; 24 : 20-8.
- [3] Pan J, Niu G, Deng B, et al. CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2019 ; 33 : 2854-66.

## Actualisation à six ans de suivi des données de l'essai RESONATE : une confirmation de l'efficacité durable et de la bonne tolérance de l'ibrutinib en deuxième ligne pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Laly Nsiala  
Cécile Tomowiak

La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome lymphocytaire (SLL) a considérablement évolué ces 10 dernières années. Après l'essor initial de l'immunothérapie par rituximab et son utilisation en première ligne [1], l'association immunochimiothérapie a montré ses limites notamment chez les patients à haut risque, c'est-à-dire en rechute précoce ou présentant des anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic (délétion [17p], IGHV [pour *immunoglobulin heavy chain variable region genes*] non muté, TP53 muté et caryotype complexe), avec une effi-

cacité modeste sur cette population en termes de survie [2]. Le développement des thérapies ciblées a permis d'enrichir l'arsenal thérapeutique et d'améliorer la survie des patients. L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, enzyme responsable de la maturation des cellules lymphoïdes B dont l'expression est augmentée entre autre dans les cellules de la LLC. Son efficacité en monothérapie à la dose quotidienne de 420 mg par voie orale a été comparée, dans l'essai randomisé de phase III RESONATE, par rapport à un anticorps monoclonal anti-CD20, l'ofatumumab, en monothérapie (pour mémoire, ce traitement n'est pas approuvé en monothérapie en Europe

pour le traitement LLC en première ligne ou en rechute), chez les patients avec une LLC ou un SLL en rechute ou réfractaire. Il a été mis en évidence une amélioration de la survie sans progression (SSP), de la survie globale (SG) et du taux de réponse globale (TRG) [3]. Ces premières données, qui ont abouti à l'obtention d'une AMM dans cette indication, ont été récemment actualisées avec un suivi à long terme de six ans. Les excellents résultats de l'ibrutinib se confirment sur le long terme. Avec une médiane de suivi de 65,3 mois (0,3-71,6), la SSP était significativement plus longue dans le bras ibrutinib que dans le bras contrôle (médiane : 44,1 mois contre 8,1 mois). On constate que même les