

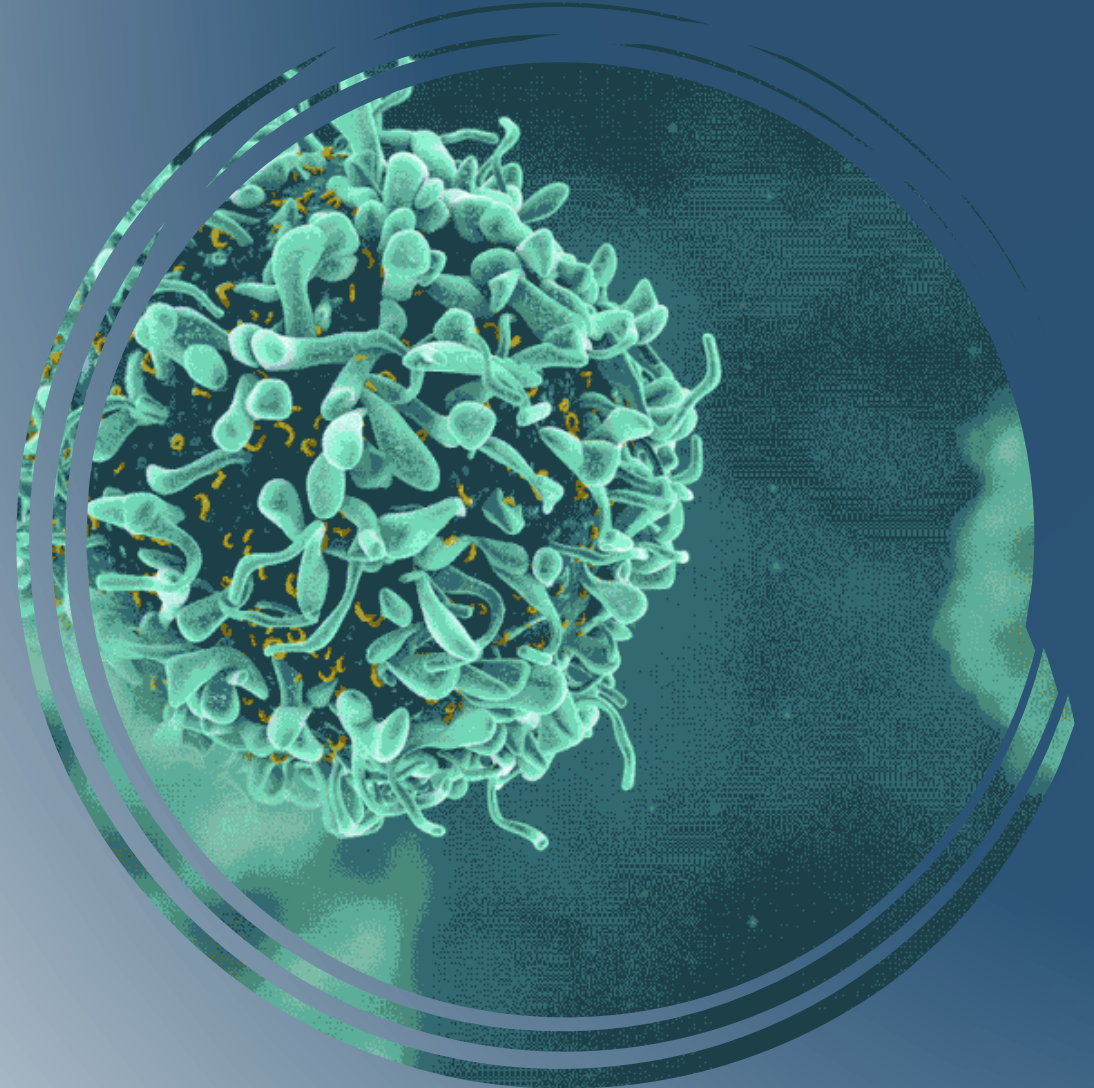
# ANTI-IL6 DANS LE SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE POST-ADMINISTRATION DE CELLULES CAR-T : QUELLE UTILISATION EN PRATIQUE ?

J.DEMIR<sup>1</sup>, K.CHETOUANE<sup>1</sup>, M.KOROSTELEV<sup>1</sup>, C.THIEBLEMONT<sup>2</sup>, F.RABIAN<sup>3</sup>, I.MADELAINE<sup>1</sup>, C.DAVOINE<sup>1</sup>

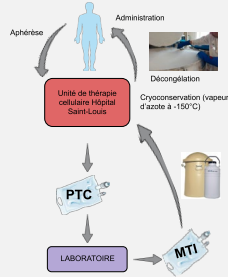
<sup>1</sup>PHARMACIE, HÔPITAL ST-LOUIS, AP-HP, PARIS

<sup>2</sup>ONCO-HÉMATOLOGIE, HÔPITAL ST-LOUIS, AP-HP, PARIS

<sup>3</sup>HÉMATOLOGIE ADOLESCENTS ET JEUNES ADULTES, HÔPITAL ST-LOUIS, AP-HP, PARIS



# Les cellules CAR-T



Lymphocytes T modifiés, génétiquement, *ex vivo* => expression du CAR = Chimeric Antigen Receptor

**Antigène : CD19** (exprimé sur les LcB, co-récepteur du BCR)

**Deux médicaments :** Kymriah® (LNH, LAL) et Yescarta® (LNH)

**Indications :** LNH (LDGCB et LMPGCB) et LAL, réfractaires ou en rechute (à partir 3<sup>ème</sup> ligne)

**Effets indésirables :** Syndrome de relargage cytokinique (SRC), toxicité neurologique (ICANS), infections (aplasie), réactivations virales, hypogammaglobulinémie ...

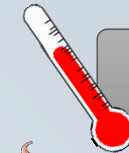
## Syndrome de relargage cytokinique (SRC)

Production disproportionnée de cytokines inflammatoires :  
IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1, IFN $\gamma$

Evaluation par échelles : grade du SRC (I à IV)

Prise en charge : réanimation, grade II

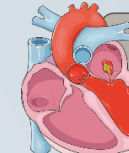
- Tocilizumab (RoActemra®)
- Siltuximab (Sylvant®)
- Corticoïdes : dexaméthasone, méthylprednisolone
- Autres : remplissage vasculaire, oxygène ...



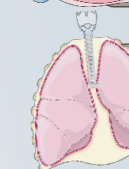
Généraux : **fièvre**, fatigue



Hématologiques : CIVD, hémorragies



Cardiovasculaires : **hypotension**, tachycardie, hypoperfusion périphérique



Respiratoires : **hypoxie**, œdème pulmonaire

# Quelle utilisation en pratique ?

Etude rétrospective monocentrique réalisée de **juin 2016 à juin 2019**

Patients ayant reçu des cellules CAR-T (ATU, AMM, essais cliniques)

2 indications : LNH et LAL

## Modalités de prescription

Posologie

Délai d'administration

Association aux corticoïdes

## Circonstances d'utilisation

Grade

Délai d'apparition du SRC

Durée du SRC

Service clinique de prise en charge

## Objectifs



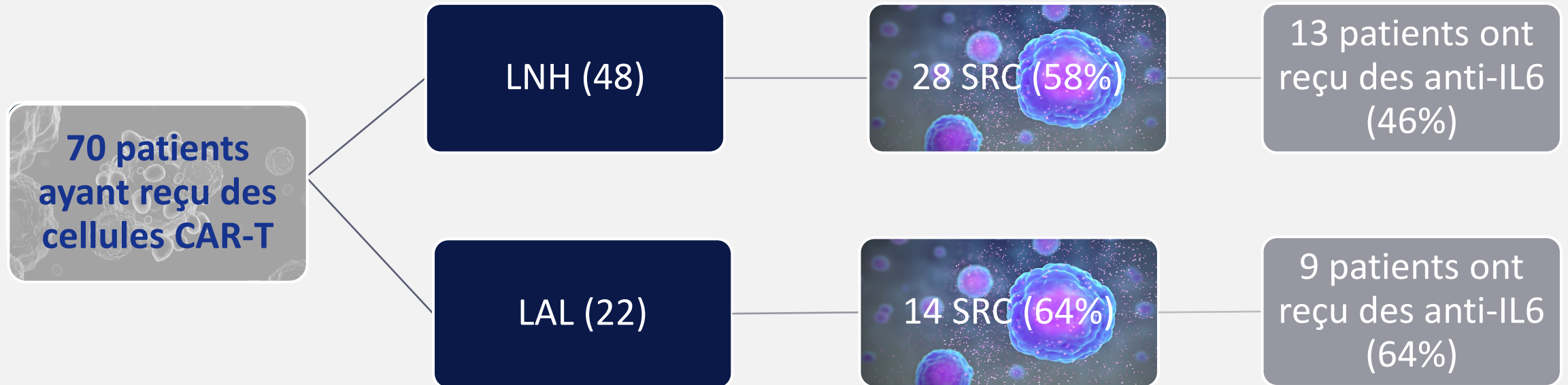
Description de la prise en charge du SRC par anti-IL6 pour les deux indications



Relevé de données pour le suivi des patients à la PUI

## Matériel :

- Dossier médical informatisé Middlecare®
- Prescriptions des anti-IL6
- Logiciel Copilote®



Age moyen des patients : 55 ans dans les LNH, 27 ans dans les LAL



4<sup>e</sup> ligne de traitement en moyenne dans les 2 indications

# Patients ayant présenté un SRC

	LNH (13)	LAL (9)
Durée du SRC (moyenne)	5,6 jours	5,1 jours
Délai CAR-T/tocilizumab (moyen)	6 jours	4,5 jours
Délai SRC/tocilizumab (moyen)	2,2 jours	0,88 jour

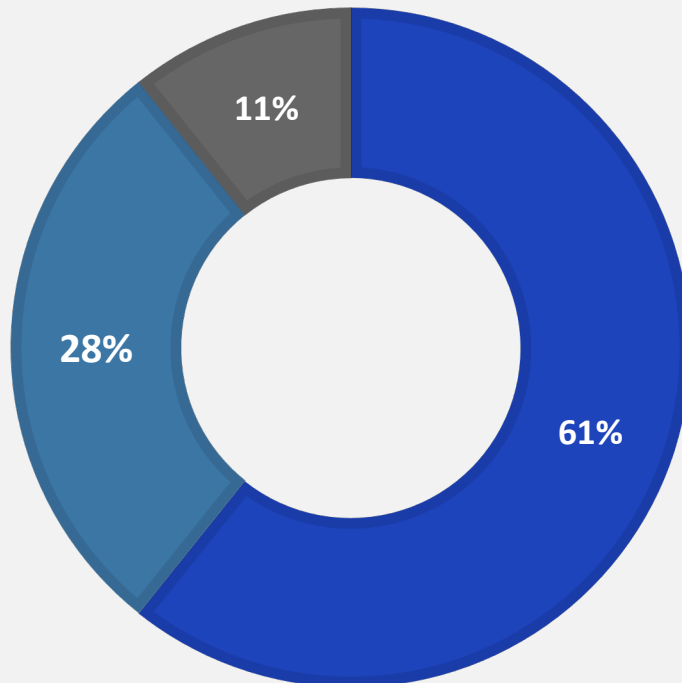
## Grade 2/3 :

- 39% des LNH et 57% des LAL

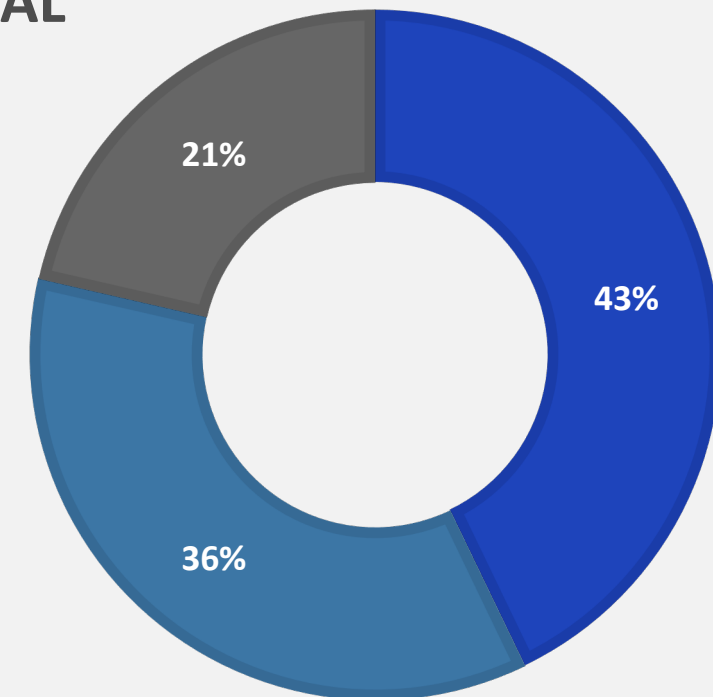
## Grade 4 :

- aucun patient, quelle que soit l'indication

## LNH



## LAL





# Patients ayant reçu des anti-IL6

La posologie recommandée du **tocilizumab** :

- **8 mg/kg** à partir de 30 kg (dose max = 800mg)
- 12 mg/kg si <30 kg

**Perfusion de 60 minutes en IV**

Si aucune amélioration clinique du SRC après 1ère dose :  
→ Administration jusqu'à **3 doses supplémentaires**

**Au moins 8h** entre chaque dose

**Si associé aux corticoïdes , délai de 12 à 18h**



**Nombre moyen de doses de Tocilizumab : 2 (LNH et LAL)**

**sylvant**  
siltuximab



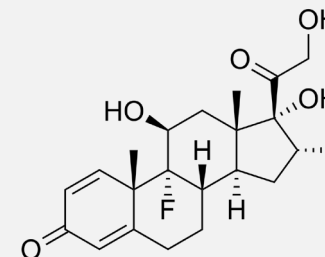
**Siltuximab : Aucun patient LNH et 6 patients LAL (43%)**

**LNH**

Tous les patients pris en charge en réanimation  
**Séjour moyen en réanimation : 6,3 jours**

**LAL**

2 patients d'abord pris en charge en hématologie, puis réanimation  
**Séjour moyen en réanimation : 5 jours**



## CORTICOIDES

- 9 patients (69%) atteint de LNH
- Tous les patients atteints de LAL

**LAL vs LNH**

- Taux et durées comparables de SRC
- 58 vs 64%
- 5,6 vs 5,1 jours

**Dans les LAL**

- Les grades sont plus élevés
- Le traitement par anti-IL6 plus fréquent
- Le recours au siltuximab et aux corticoïdes est plus fréquent

**Séjour en réanimation**

- Plus court dans LAL : du fait de la prise en charge en service d'hématologie (grade plus précoce)

- **Présence d'un interne de pharmacie en lien avec le service clinique**
- **Aide à remontée des données à l'ATIH pour la prise en charge des cellules CAR-T**

**Facteurs de risque identifiés :**

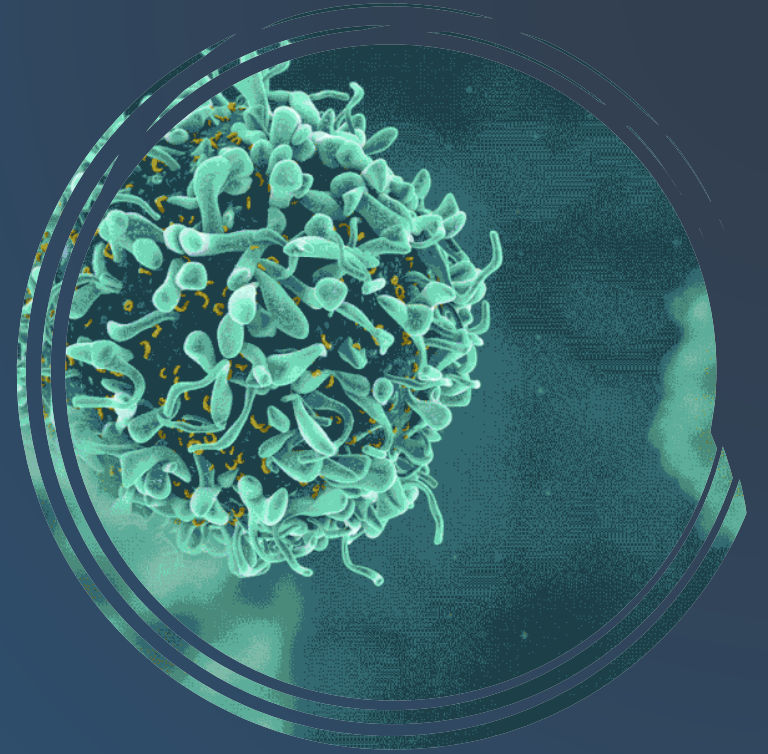
- ✓ **Masse tumorale élevée**
- ✓ **Syndrome infectieux**
- ✓ **Hypogammaglobulinémie pré-existante**

Notes :

1 patient (LAL) a reçu du siltuximab seul (en prévention d'une éventuelle toxicité neurologique)

1 patient a reçu du tocilizumab sans présenter de SRC mais une toxicité neurologique de grade IV

- L'utilisation des cellules CAR-T nécessite une **prise en charge adaptée** des effets indésirables et complications (SRC, toxicité neurologique, infections...)
- Les **facteurs de risque** d'un SRC sévère restent encore à définir, pour être à terme évités
- **Le pharmacien**, en lien avec les hématologues et les réanimateurs, est largement impliqué dans la prise en charge de cet effet indésirable.



## Conclusion



**MERCI DE  
VOTRE  
ATTENTION**

DEMIR Jiyan  
jiyandemir@etu.parisdescartes.fr

Dr. DAVOINE Claire  
claire.davoine@aphp.fr

Dr. MADELAINE Isabelle  
isabelle.madelaine@aphp.fr

RCP :

- KYMRIAHA

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_fr.pdf)

- YESCARTA

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_fr.pdf)

- Tocilizumab

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf)

- Siltuximab

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sylvant-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sylvant-epar-product-information_fr.pdf)

Biblio :

[Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy](#)

R Anton - Global Journal of Medical Research, 2018 - [medicalresearchjournal.org](http://medicalresearchjournal.org)

[Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome](#)

DW Lee, R Gardner, DL Porter, CU Louis, N Ahmed... - Blood, 2014 - Am Soc Hematology

[Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies](#)

SL Maude, D Barrett, [DT Teachey](#)... - Cancer journal (Sudbury ..., 2014 - [ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov)

[Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel](#)

D Porter, N Frey, PA Wood... - ... of hematology & ..., 2018 - [jhonline.biomedcentral.com](http://jhonline.biomedcentral.com)

Illustrations:

<https://smart.servier.com/>

<https://es.wikipedia.org/wiki/Corticosteroide>

<https://www.pourquidocteur.fr/Enquete/10095-Therapie-cellulaire-le-magasin-des-cellules-souches>

<http://corecryolab.com/cryo-equipment/vapor-shippers/mve-cryoshipper-series/>

<https://images.app.goo.gl/dieDRPbpTSqzNckK9>

<https://medium.com/@nxpatel/next-generation-car-t-71b7159b2328>

<https://www.biospace.com/article/selectively-targeting-cancerous-t-cells-using-car-t-therapy/>