

Les lymphocytes T autologues contre le cancer

Traitement par cellules CAR-T, une option très prometteuse

BIENNE – Dans le traitement du cancer, on attend beaucoup de nouvelles options thérapeutiques plus efficaces. Au cours des dernières décennies, l'importance du système immunitaire pour la surveillance et l'élimination des cellules tumorales est devenue de plus en plus évidente. Ces connaissances ont permis de développer des procédés thérapeutiques qui recrutent des cellules immunitaires pour contrôler les tumeurs. Dans ce contexte, de grands espoirs sont placés dans les thérapies par cellules CAR-T en particulier.

À ce jour, l'efficacité de la thérapie par cellules CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor-T*) a été démontrée dans les lymphomes à cellules B. Actuellement, six préparations sont autorisées dans cette indication. Kymriah® (tisagenlecleucel) et Yescarta® (axicabtagène ciloleucel) ayant été introduits en premier. L'utilisation contre les tumeurs solides s'avère en revanche plus délicate, car le microenvironnement tumoral joue un rôle important pour l'efficacité. Aucune autorisation de mise sur le marché n'a été accordée à ce jour dans cette indication.

Les conditions préalables à une thérapie par cellules CAR-T sont un bon état général du patient, des fonctions organiques adaptées et une capacité physiologique à supporter les effets indésirables, qui peuvent être marqués.

Le principe des thérapies par cellules CAR-T

Les thérapies par cellules CAR-T combinent la spécificité des anticorps monoclonaux à la cytotoxicité et la mémoire immunologique des cellules T autologues. Les cellules CAR-T sont des produits autologues qui doivent être fabriqués individuellement pour chaque patient :

1. Prélèvement de lymphocytes T chez le patient.
2. Modification des lymphocytes T *in vitro* par génie génétique pour

qu'ils expriment un récepteur antigénique chimérique (CAR, *Chimeric Antigen Receptor*).

3. Les lymphocytes T ainsi modifiés sont multipliés et réinjectés au patient.

Le CAR est conçu pour présenter un site de reconnaissance spécifique contre les antigènes présents sur les cellules tumorales. L'interaction entre le CAR et l'antigène tumoral déclenche

une série de signaux qui d'une part entraînent d'une part une multiplication des cellules CAR-T et, d'autre part, activent des mécanismes effecteurs qui éliminent les cellules tumorales.

Le processus de fabrication pour un patient donné dure entre 7 et 22 jours. Pendant ce temps, le patient reçoit une chimiothérapie de déplétion lymphocytaire pour faciliter ultérieurement la croissance des cellules CAR-T. Les cellules CAR-T sont ensuite transférées dans le corps du patient.

Des avantages certains mais aussi des inconvénients

La thérapie par cellules CAR-T a le potentiel de surmonter la tolérance immunitaire et d'établir durablement une mémoire immunologique. Des

données d'études avec un suivi de près de cinq ans montrent que chez les patients atteints de tumeurs à cellules B, une rémission durable et constante peut être atteinte. Dans un sous-groupe, on peut même probablement parler de guérison avec une toxicité minimale à long terme¹.

Malgré ces résultats prometteurs, les thérapies par cellules CAR-T ont aussi ses limites. Chaque traitement est certes adapté individuellement aux patients, mais le succès dépend de

Chaque thérapie est préparée individuellement pour chaque patient



Le processus de fabrication dure entre 7 et 22 jours pour un seul patient

Photo : Seventyfour – stock.adobe.com



Les cahiers à thèmes « pharmActual » peuvent être souscrits par abonnement. Informations sous <https://pharmactual.ch/fr/cahiers/>

nombreux facteurs et ne peut en aucun cas être considéré comme acquis. En outre, plus de 10 % des patients ont des effets indésirables. Les plus typiques sont le syndrome de libération de cytokines et le syndrome de neurotoxicité. La thérapie par cellules CAR-T ayant un effet durable sur le système immunitaire, des effets indésirables à long terme ne peuvent être exclus. Les effets les plus fréquents sont la déplétion des cellules B, une baisse des gammaglobulines, des cytopénies et, par conséquent, un risque accru d'infection. Un autre inconvénient est le coût particulièrement élevé, estimé à un demi-million de francs suisses par traitement. Il faut espérer que ces coûts diminueront encore avec l'établissement de la thérapie.

Non seulement la thérapie par cellules CAR-T a un potentiel considérable, mais les options thérapeutiques par des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et des vaccins anti-tumoraux font également l'objet de recherches poussées. Plongez-vous dans la thématique du cahier scientifique à thèmes 06/2024 de pharmActual, sur l'immunothérapie en oncologie. EW

Cahier scientifique à thèmes pharmActual « L'immunothérapie en oncologie » (cahier n° 6/2024)

1. Cappell KM, Kochenderfer JN. Résultats à long terme après thérapie par CAR T : ce qu'on sait à ce jour. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023; 20: 359-71.

Récidive après allogreffe hématopoïétique

Un intérêt potentiel de cellules CAR-T préparées avec des cellules du donneur

GLASGOW – Chez des patients en récidive après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, il pourrait y avoir un intérêt à proposer un traitement par des cellules CAR-T préparées avec des lymphocytes de donneur, suggère une étude pilote présentée au congrès de l'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation).

Il a déjà été montré que chez des patients ayant une leucémie lymphoblastique aiguë ayant eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et qui sont réfractaires ou qui ont

rechuté, un traitement par cellules CAR-T peut avoir un intérêt. Mais en pratique, il peut être difficile de préparer des cellules CAR-T – ce qui nécessite d'abord de récupérer les propres lymphocytes T du patient – car ces patients ont souvent un taux de lymphocytes diminué, rappellent Fang Zhou, hôpital militaire de Jinan, et ses collègues.

Une solution pouvant être l'utilisation de lymphocytes T issus du même donneur que celui qui a donné des cellules souches pour la greffe, les chercheurs ont évalué l'intérêt de cellules CAR-T originaires du donneur chez 14 patients en rechute après une

greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. À partir des lymphocytes T du donneur, un CAR-T anti-CD19 a été préparé pour 10 receveurs, un CAR-T anti-CD22 pour deux autres, et un double CAR-T ciblant à la fois CD19 et CD22 pour deux autres.

Une rémission complète a été obtenue chez 10 patients (71,4 %) et une réponse partielle chez deux (14,3 %). Parmi les patients en rémission, deux ont récidivé, à 236 et 495 jours. L'un des deux a été traité une nouvelle fois par CAR-T en changeant de cible et a de nouveau obtenu une rémission. Quatre patients ayant eu une rémis-

sion sont décédés, l'un des deux ayant fait une récidive et trois autres sont décédés d'infection. Un patient ayant une réponse partielle a atteint une rémission après un nouveau traitement par CAR-T en changeant de cible et l'autre est décédé après progression de la maladie. Les deux patients non-répondeurs sont décédés après progression. Globalement, 50 % des patients traités par CAR-T issues du donneur étaient ainsi en vie à un an.

100 % de syndromes de libération des cytokines

Les chercheurs suggèrent que les infections qui ont conduit au décès

de plusieurs patients pourraient être dues à une mauvaise récupération de cellules sanguines après le traitement par CAR-T, ou bien à une réaction du greffon contre l'hôte.

Tous les patients ont eu un syndrome de libération des cytokines, mais qui était de grade 1-2 chez la majorité d'entre eux. Une réaction du greffon contre l'hôte sévère a été observée chez quatre patients.

Les chercheurs concluent en estimant qu'il faudra des études de plus grande taille pour confirmer l'intérêt potentiel de cette stratégie de traitement de sauvetage par CAR-T avec les cellules du donneur. fb