

### Points saillants

- La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T, d'après son acronyme anglais) est une immunothérapie qui utilise les cellules immunitaires du patient (lymphocytes T) pour reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses.
- La thérapie CAR-T consiste à prélever des lymphocytes T dans le sang du patient et à les envoyer à un laboratoire. Par des technologies d'ingénierie cellulaire, on modifie in vitro le matériel génétique des cellules. Les lymphocytes T génétiquement modifiés sont dotés d'un récepteur spécifique qui fait office de radar pour reconnaître et attaquer les cellules exprimant l'antigène cible. Le nombre de lymphocytes T ainsi « reprogrammés » est multiplié en laboratoire, puis les cellules modifiées sont réinjectées au patient.
- L'antigène le plus souvent ciblé dans l'immunothérapie CAR-T est le CD19, une protéine exprimée à la surface de presque tous les lymphocytes B sains ou cancéreux, y compris sur les cellules leucémiques et les cellules de lymphome B. Des chercheurs tentent aujourd'hui d'utiliser d'autres antigènes cibles pour traiter d'autres cancers hématologiques (cancers du sang) ainsi que des tumeurs solides.
- Le tisagenlecleucel (Kymriah™) est approuvé par l'Administration des aliments et drogues des États-Unis (FDA, d'après son acronyme anglais) pour le traitement des patients de 25 ans et moins atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à lymphocytes B précurseurs réfractaire ou récidivante. Il est également approuvé pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement systémique.
- L'axicabtagène ciloleucel (Yescarta™) est approuvé par la FDA pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement systémique, y compris le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, le lymphome à cellules B de haut grade et le LDGCB secondaire à un lymphome folliculaire. Il n'est pas indiqué pour le traitement des patients présentant un lymphome primitif du système nerveux central.
- Les essais cliniques sur les cellules CAR-T dans les cancers hématologiques donnent des résultats encourageants, en particulier dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B récidivante ou réfractaire et dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) où des rémissions durables ont été signalées.

- La thérapie CAR-T est associée à des effets secondaires graves qui peuvent parfois mettre en danger la vie du patient. Il est impératif de surveiller attentivement le patient après l'injection de cellules CAR-T pour réduire le risque d'effets secondaires graves. En règle générale, les soins de soutien et les médicaments permettent de maîtriser la plupart des effets secondaires associés à la thérapie CAR-T.
- Les recherches se poursuivent pour accroître l'efficacité et l'innocuité de la thérapie CAR-T. Parmi les stratégies en cours d'évaluation, mentionnons l'amélioration de l'ingénierie des cellules CAR-T de manière à réduire les effets secondaires, la recherche de cibles et de récepteurs supplémentaires, l'ajout d'autres types d'immunothérapie aux cellules CAR-T et la recherche d'autres voies d'administration.

### Introduction

La chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie constituent les traitements classiques du cancer. Or, des avancées dans le domaine de l'immunologie (étude de tous les aspects du système immunitaire) ont permis de mieux comprendre comment on peut mettre à profit les propres mécanismes de défense de l'organisme pour traiter les cancers du sang. Les efforts de recherche en oncologie portent aujourd'hui sur la manière dont le système immunitaire peut aider à détruire les cellules cancéreuses. La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T, d'après son acronyme anglais) est une immunothérapie qui utilise les lymphocytes T d'un patient pour reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses.

Ce feuillet explique le mode d'action de la thérapie CAR-T, les effets secondaires possibles de cette approche thérapeutique et son rôle potentiel dans le traitement du cancer du sang. Commençons par un rapide survol du système immunitaire et de l'immunothérapie pour vous aider à comprendre les renseignements fournis dans la présente publication.

### Le système immunitaire naturel et l'immunothérapie

Le système immunitaire est le mécanisme de défense de l'organisme contre l'infection et le cancer. Il est constitué d'un réseau de cellules et d'organes qui protègent l'organisme contre les substances étrangères appelées « antigènes ». En présence d'antigènes, le système immunitaire s'active, cible les corps étrangers et détruit les cellules infectées.

Les lymphocytes sont des acteurs de premier plan dans ce système complexe. Ils lancent l'attaque contre les organismes étrangers et aident à combattre le cancer. La majorité des lymphocytes se retrouvent dans les ganglions lymphatiques, la rate et quelques autres organes lymphoïdes ainsi que dans les canaux lymphatiques, mais certains s'infiltrent dans la circulation sanguine. On distingue trois principaux types de lymphocytes : les lymphocytes T (cellules T), les lymphocytes B (cellules B) et les cellules tueuses naturelles (ou NK pour « Natural Killer »). Les lymphocytes B sécrètent les anticorps qui reconnaissent et ciblent les antigènes. Ils sont présents dans la moelle et d'autres parties du système lymphatique. Les lymphocytes T remplissent différentes fonctions : par exemple, ils aident les lymphocytes B à produire des anticorps dirigés contre les agresseurs et peuvent aussi détruire directement les cellules infectées ou hostiles présentes dans l'organisme. Les cellules NK mènent aussi une offensive contre les cellules cancéreuses et éliminent les virus.

Les lymphomes et leucémies à cellules B apparaissent lorsque des cellules B normales subissent une mutation (se transforment) et deviennent cancéreuses. Ces cellules B cancéreuses se multiplient et envahissent les cellules B saines.

L'immunothérapie est un domaine de recherche clinique en plein essor. Des traitements d'immunothérapie ont fait leurs preuves chez de nombreuses personnes atteintes de certains types de cancer. Le traitement par anticorps monoclonaux, la radio-immunothérapie, les vaccins thérapeutiques contre le cancer et la thérapie CAR-T sont des exemples d'immunothérapies déjà approuvées ou à l'étude dans le traitement de diverses formes de cancer. L'immunothérapie améliore la capacité de l'organisme à détecter et à attaquer les cellules cancéreuses. La thérapie CAR-T est un type spécial d'immunothérapie administrée aux patients atteints de cancer.

Pour de plus amples renseignements sur les traitements d'immunothérapie, veuillez consulter le livret gratuit de la SLL intitulé *Immunotherapy Facts* (en anglais) disponible sur [www.LLS.org/booklets](http://www.LLS.org/booklets).

## Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

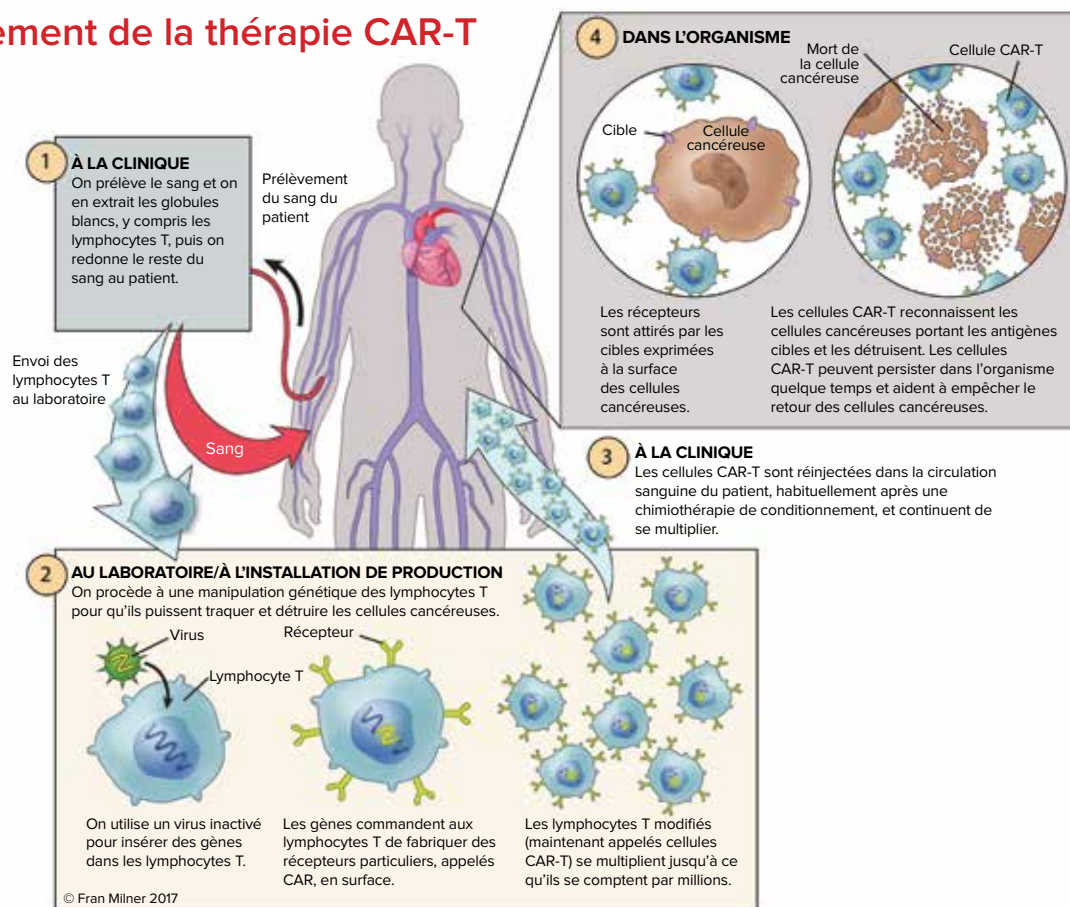
La thérapie CAR-T est une immunothérapie qui consiste à « reprogrammer » les lymphocytes T d'un patient pour qu'ils puissent reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses. Après avoir été prélevés chez le patient au moyen d'une technique appelée « aphérèse », les globules blancs sont envoyés à un laboratoire ou une installation de production. Les lymphocytes T y sont isolés puis modifiés de manière à exprimer un récepteur artificiel en surface; ce récepteur permettra au lymphocyte T génétiquement modifié de traquer et d'attaquer les cellules cancéreuses. Ces récepteurs artificiels

**Tableau 1. Antigènes cibles des CAR pour les cancers hématologiques et tissus sains pouvant exprimer la cible**

Antigène	Cancer hématologique	Tissus normaux pouvant être atteints
CD19	LAL, LLC, LNH, LH	Lymphocytes B normaux
CD20	LLC, LNH	Lymphocytes B normaux
CD22	LAL, LNH	Lymphocytes B normaux
Igκ	LLC, LNH, myélome multiple	Lymphocytes B normaux
ROR1	LLC, LNH	Pancréas, parathyroïde, adipocytes
CD30	LNH, LH	Lymphocytes T CD8 au repos
CD138	Myélome multiple	Précurseurs et plasmocytes B, épithélium
CD123	LMA	Progéniteurs myéloïdes, lymphocytes B, mastocytes, monocytes, macrophages, cellules endothéliales
NKG2D-L	LMA, myélome multiple	Épithélium gastro-intestinal, cellules endothéliales
BCMA	Myélome multiple	Lymphocytes B
Antigène glucidique Lewis Y (CD174)	LMA, myélome multiple	Cellules progénitrices myéloïdes précoces

**Tableau 1.** Le tableau énumère quelques-uns des antigènes cibles de la thérapie CAR-T actuellement approuvés ou faisant l'objet d'études cliniques dans les cancers hématologiques, ainsi que les tissus sains pouvant exprimer ces cibles. Légende. BCMA : antigène de maturation des lymphocytes B (aussi appelé « récepteur du facteur de nécrose tumorale »); CAR : récepteur antigénique chimérique; CD : classe de différenciation; IgK : chaîne légère d'immunoglobuline kappa; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; LH : lymphome de Hodgkin; LLC : leucémie lymphoïde chronique; LMA : leucémie myéloïde aiguë; LNH : lymphome non hodgkinien; NKG2D-L : ligands du récepteur NKG2D (natural killer group 2D); ROR 1 : récepteur tyrosine kinase orphelin de type 1.

## Déroulement de la thérapie CAR-T



sont appelés « récepteurs antigéniques chimériques » (CAR, d'après l'acronyme anglais). Le nombre de cellules CAR-T est multiplié en laboratoire ou dans une installation de production. Lorsqu'elles sont en quantités suffisantes, les cellules sont congelées et envoyées au centre de traitement du patient. Après décongélation, les cellules CAR-T sont injectées au patient par voie intraveineuse.

L'antigène le plus souvent ciblé dans l'immunothérapie CAR-T pour la leucémie et le lymphome est appelé « classe de différenciation (CD) 19 » (CD19). L'antigène CD19 est exprimé à la surface de presque tous les lymphocytes B sains et cancéreux, notamment ceux du lymphome et de la leucémie. Le CD19 est exprimé uniquement sur les lymphocytes B et non sur d'autres cellules. Précisons que les patients peuvent tolérer pendant une période prolongée un appauvrissement en lymphocytes B (voir *Déficit en lymphocytes B* à la page 6); le CD19 représente donc une cible idéale de l'immunothérapie par cellules CAR-T. Des études sont en cours sur des cellules CAR-T ciblant d'autres antigènes exprimés dans divers cancers hématologiques (voir Tableau 1).

### Prélèvement de lymphocytes T chez un patient.

Les lymphocytes T sont prélevés par aphérese, une technique consistant à prélever le sang du patient pour en extraire un ou plusieurs composants (comme le plasma, les plaquettes ou les globules blancs). Le sang est ensuite réinjecté au patient.

**Manipulation génétique des lymphocytes T en laboratoire.** Les lymphocytes T sont envoyés à un laboratoire ou une installation de production de médicaments où ils seront génétiquement modifiés : on y introduira de l'ADN pour qu'ils produisent des récepteurs antigéniques chimériques en surface. Les récepteurs antigéniques chimériques sont des protéines qui permettent aux lymphocytes T de reconnaître un antigène sur les cellules cibles.

**Ainsi modifiés artificiellement, les lymphocytes T sont appelés « cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ».**

**Multipliation des cellules CAR-T.** Le nombre de lymphocytes T génétiquement modifiés est multiplié par culture cellulaire en laboratoire. Lorsqu'elles sont en quantités suffisantes, les cellules CAR-T sont congelées et envoyées à l'hôpital ou au centre où le patient est traité.

**Décongélation des cellules CAR-T à l'hôpital ou au centre de traitement et injection au patient.** Un grand nombre de patients reçoivent une courte chimiothérapie comprenant un ou plusieurs agents dont l'objectif est la « lymphodéplétion », c'est-à-dire la diminution des lymphocytes en circulation, avant de recevoir les cellules CAR-T. Après avoir été injectées dans la circulation sanguine du patient, les cellules CAR-T vont se multiplier. Elles formeront une « armée » qui patrouillera à la recherche de cellules exprimant l'antigène cible afin de les attaquer.

**Mesure de protection contre les récurrences.** Les cellules CAR-T pourraient éradiquer toutes les cellules cancéreuses et persister dans l'organisme plusieurs mois après avoir été injectées. La thérapie a entraîné des rémissions à long terme dans certaines formes de cancer du sang.

Le tisagenlecleucel (Kymriah™) est approuvé par l'Administration des aliments et drogues des États-Unis (FDA, d'après son acronyme anglais) pour le traitement des patients de 25 ans et moins atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à lymphocytes B précurseurs réfractaire ou récidivante. Kymriah est également approuvé pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement systémique, y compris le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, le lymphome à cellules B de haut grade et le LDGCB secondaire à un lymphome folliculaire. Kymriah n'est pas indiqué pour le traitement des patients présentant un lymphome primitif du système nerveux central. Le tisagenlecleucel est une immunothérapie à lymphocytes T autologues génétiquement modifiés dirigée contre l'antigène CD19.

L'axicabtagène ciloleucel (Yescarta™) est approuvé par la FDA pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement systémique, y compris le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, le lymphome à cellules B de haut grade et le LDGCB secondaire à un lymphome folliculaire. Yescarta n'est pas indiqué pour le traitement des patients présentant un lymphome primitif du système nerveux central. C'est une immunothérapie à lymphocytes T autologues génétiquement modifiés dirigée contre l'antigène CD19.

La thérapie CAR-T continue d'être offerte aux patients qui participent à un essai clinique. Les protocoles de recherche varient. Selon l'essai clinique, le traitement peut être administré en milieu hospitalier ou dans un centre de traitement ambulatoire intensif possédant une expérience en administration de l'immunothérapie cellulaire. Les patients pourraient devoir rester au centre de traitement ou ne pas pouvoir s'éloigner du centre avant, pendant ou après le traitement. Dans certains protocoles, on exige que les patients puissent compter sur un proche aidant avant de les admettre à l'étude.

## Effets secondaires possibles de la thérapie CAR-T

Concernant l'efficacité de la thérapie CAR-T, les résultats des essais cliniques sont variables dans le traitement de la leucémie, du lymphome et du myélome. Si, dans bien des cas, les effets secondaires ont été légers ou modérés, le traitement a aussi parfois été associé à des effets secondaires graves. Il est important de parler à votre médecin des effets secondaires possibles avant de commencer tout traitement.

La majorité des effets secondaires découlant de la thérapie CAR-T disparaissent spontanément ou peuvent être gérés par le traitement approprié. Nous décrivons ci-dessous quelques-uns des effets secondaires potentiels les plus courants de la thérapie CAR-T, ainsi que les stratégies employées pour réduire ou neutraliser ces effets. Nous parlerons notamment du syndrome de relargage de cytokines, des toxicités neurologiques, du syndrome de lyse tumorale, de l'anaphylaxie et du déficit en lymphocytes B.

**Syndrome de relargage de cytokines.** Cet effet secondaire potentiellement grave est fréquemment associé à la thérapie CAR-T. La multiplication des cellules CAR-T dans l'organisme et la destruction des cellules cancéreuses favorisent la production de cytokines (des messagers chimiques qui aident les lymphocytes T à remplir leurs fonctions). Avec cette thérapie, les cellules CAR-T rejoignent leurs cibles et sont rapidement activées. Il y a alors libération massive de cytokines inflammatoires (notamment de l'interleukine-6 [IL-6], du facteur de nécrose tumorale alpha [TNF $\alpha$ ] et de l'interféron gamma [IFN $\gamma$ ]). La « tempête » de cytokines produites et libérées par le système immunitaire activé déclenche des symptômes qui ne sont pas toujours bénins et qui peuvent même mettre la vie du patient en danger. Cet ensemble de symptômes est appelé « syndrome de relargage de cytokines ».

Le syndrome se manifeste par toutes sortes de symptômes. Les plus légers sont les symptômes pseudogrippaux comme la nausée, la fatigue, les maux de tête, les frissons et la fièvre. Les plus graves comprennent une baisse de la tension artérielle, une tachycardie (fréquence cardiaque anormalement rapide), une fuite capillaire (des liquides et protéines sortent de minuscules vaisseaux sanguins et s'écoulent dans les tissus voisins, entraînant une dangereuse chute de tension artérielle), un arrêt cardiaque, une arythmie cardiaque, une insuffisance cardiaque, une lymphohistiocytose hémophagocytaire (immunodéficience mettant en jeu le pronostic vital)/un syndrome d'activation macrophagique (complication d'une maladie rhumatismale menaçant le pronostic vital) (LHH/SAM), une hypoxie (manque d'apport en oxygène dans les tissus), une insuffisance rénale (mauvais fonctionnement des reins), une mauvaise oxygénation des poumons et une défaillance de plusieurs organes. Lorsqu'il est sévère, le syndrome de relargage de cytokines nécessite des soins intensifs. Certains patients peuvent aussi présenter des symptômes neurologiques (voir *Toxicités neurologiques*). Même si la plupart des

symptômes sont réversibles, on ne doit pas sous-estimer le risque potentiellement mortel de la thérapie CAR-T. Les études sur les cellules CAR-T ont signalé des décès.

Selon sa gravité, le syndrome de relargage de cytokines peut disparaître spontanément (nécessitant uniquement des soins de soutien et un médicament et des liquides intraveineux pour abaisser la fièvre) ou exiger au contraire une intervention rapide par une thérapie immunosuppressive anticytokines ou par des corticostéroïdes. Les chercheurs ont constaté que les patients ayant les réactions les plus graves présentaient des taux élevés d'interleukine-6 (IL-6) et d'autres cytokines, sécrétées par les lymphocytes T en réponse à l'inflammation. La difficulté, pour les chercheurs, consiste donc à trouver un traitement approprié qui soulage les symptômes de l'inflammation démesurée sans diminuer l'efficacité antitumorale des lymphocytes T génétiquement modifiés. Or, les recherches révèlent que le syndrome de relargage de cytokines peut être atténué par l'injection d'un anticorps monoclonal, le tocilizumab (Actemra®), qui inhibe l'action de l'IL-6 et réduit l'inflammation sans nuire à l'efficacité des lymphocytes T. Le tocilizumab est approuvé par la FDA pour le traitement des adultes et des enfants de 2 ans et plus présentant un syndrome de relargage de cytokines grave ou menaçant le pronostic vital causé par les cellules CAR-T.

Si le syndrome est sévère et que les symptômes ne s'améliorent pas avec le tocilizumab ou qu'ils s'aggravent rapidement, on utilise des corticostéroïdes. On ignore si leur administration à fortes doses réduit la capacité des cellules CAR-T de détruire complètement les cellules cancéreuses, mais les patients qui ont reçu des corticostéroïdes ont obtenu des rémissions durables. Lorsque la vie du patient est en danger, ces médicaments pourraient être l'unique moyen d'arrêter l'aggravation des symptômes. L'étanercept (Enbrel®) est un autre médicament approuvé dans le traitement des maladies inflammatoires et utilisé dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines pour inhiber le facteur de nécrose tumorale (TNF, d'après l'acronyme anglais). Votre médecin pourrait aussi vous prescrire du siltuximab (Sylvant®) comme traitement du syndrome de relargage de cytokines.

Des chercheurs ont proposé d'utiliser la protéine C-réactive comme indicateur d'un syndrome sévère de relargage de cytokines puisque cette protéine y a été associée dans plusieurs études. Son utilisation comme biomarqueur prédictif est toutefois toujours à l'étude. D'autres stratégies ayant comme objectif de réduire le risque de syndrome sévère de relargage de cytokines sont à l'étude. Mentionnons, entre autres :

- Des injections multiples de faibles doses de cellules CAR-T (au lieu d'une seule injection à forte dose);
- L'administration plus précoce de cellules CAR-T;
- La réduction du fardeau de la maladie avant l'administration de cellules CAR-T par une chimiothérapie intensive;

- L'administration prophylactique (préventive) de tocilizumab.

Selon le patient et les cellules CAR-T, le syndrome de relargage de cytokines peut survenir dès le lendemain de l'injection de cellules CAR-T ou jusqu'à 21 jours après. La durée du syndrome est variable et dépend du type d'intervention utilisée pour le traiter; il disparaît habituellement une ou deux semaines après l'injection de cellules CAR-T.

Le syndrome d'activation macrophagique est étroitement associé au syndrome sévère de relargage de cytokines. Il s'agit d'une maladie causée par l'activation et la multiplication effrénées de lymphocytes T et de macrophages, généralement observée chez les patients atteints d'une maladie auto-immune ou rhumatismale chronique. Fort heureusement, les recherches révèlent que le syndrome d'activation macrophagique (tout comme le syndrome de relargage de cytokines) peut être atténué par l'injection d'un anticorps monoclonal, le tocilizumab (Actemra®). Les corticostéroïdes et la thérapie anticytokines peuvent être envisagés comme options thérapeutiques s'il est sévère et ne s'estompe pas.

**Toxicités neurologiques.** Le lien entre le syndrome de relargage de cytokines, le syndrome d'activation macrophagique et les événements indésirables neurologiques n'a pas encore été complètement élucidé. La fréquence, la sévérité et la nature des effets neurologiques semblent varier en fonction des produits CAR-T. Les particularités des produits, par exemple l'adjonction d'une unité de costimulation différente, CD28 ou 4-1BB, et (ou) le nombre limité de patients pourraient expliquer ces écarts. Des effets secondaires neurologiques ont été observés après l'administration de cellules CAR-T dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du myélome multiple. Les symptômes suivants sont fréquents : trouble du langage (aphasie), confusion, délire, contractions musculaires involontaires, hallucinations ou absence de réaction. Des crises convulsives ont également été signalées. La cause sous-jacente n'est pas établie, et on ne sait pas s'il y a un lien entre la présence de cellules CAR-T dans le système nerveux central et la survenue ou la gravité de la neurotoxicité. La cause de la neurotoxicité fait l'objet de recherches intensives.

La neurotoxicité est réversible dans la plupart des cas et les symptômes disparaissent en quelques jours sans intervention ni effets à long terme apparents. Par contre, des événements neurologiques indésirables engageant le pronostic pourraient survenir. Des complications neurologiques de la thérapie CAR-T, notamment un œdème cérébral (enflure du cerveau), ont causé des décès. Même si les symptômes sont parfois associés à la présence du syndrome de relargage des cytokines, les médicaments anti-IL-6 n'ont apparemment pas permis de les prévenir ou de les atténuer. Quelques symptômes neurologiques ont été traités par des médicaments antiépileptiques ou des corticostéroïdes, ou les deux. Certains patients peuvent recevoir des médicaments prophylactiques (préventifs) comme le

lévétiracétam (Keppra®, Keppra® XR, Spritam®). Il faudra d'autres études pour comprendre le mécanisme en cause, les facteurs de risque, ainsi que la meilleure stratégie de prise en charge.

**Syndrome de lyse tumorale.** Autre effet secondaire connu de la thérapie CAR-T : le syndrome de lyse tumorale. Il s'agit d'un ensemble de complications métaboliques attribuables à la décomposition des cellules mortes, habituellement au début d'un traitement toxique contre le cancer. Ce syndrome peut toutefois se manifester plus tardivement, soit un mois ou plus après la thérapie CAR-T. Il peut endommager des organes comme les reins et représente une complication potentiellement mortelle de n'importe quel traitement causant la destruction des cellules cancéreuses, y compris la thérapie CAR-T. La stratégie de prise en charge est un traitement de soutien standard, notamment l'hydratation et l'administration de médicaments (allopurinol et rasburicase).

**Anaphylaxie (réaction allergique pouvant être mortelle).** Il est possible que le système immunitaire d'un patient qui reçoit une thérapie CAR-T réagisse de manière excessive au CAR lui-même; cette réaction est appelée « anaphylaxie ». Les symptômes associés à l'anaphylaxie comprennent l'urticaire, l'enflure du visage, la baisse de la tension artérielle et la détresse respiratoire. Quelques cas d'anaphylaxie aiguë ont été signalés. Une surveillance attentive et un traitement immédiat de cet effet secondaire potentiellement mortel s'imposent chez les patients recevant une thérapie CAR-T.

**Toxicité envers des cellules saines exprimant la cible.** Un facteur important dans l'utilisation sûre et efficace des cellules CAR-T est le ciblage du bon antigène tumoral. L'antigène idéal pour les cellules CAR-T possède les caractéristiques clés suivantes :

- Il est exprimé sur la totalité des cellules tumorales;
- Il est exprimé à la surface des cellules tumorales;
- Il joue un rôle déterminant dans la survie des cellules tumorales;
- Il n'est pas exprimé sur les tissus sains.

Il est malheureusement rare de trouver une telle cible. Beaucoup d'antigènes tumoraux sont également exprimés sur les cellules saines. Les dommages causés par les cellules CAR-T aux tissus normaux non cancéreux peuvent mettre la vie du patient en danger, à plus forte raison si les cellules de tissus essentiels comme le cœur, le poumon ou le foie expriment l'antigène cible. Le déficit en lymphocytes B observé après une thérapie CAR-T ciblant l'antigène CD19 est un exemple de toxicité touchant des tissus sains exprimant la cible.

**Déficit en lymphocytes B.** La thérapie CAR-T ciblant des antigènes présents à la surface des lymphocytes B détruit les lymphocytes B cancéreux, mais aussi les lymphocytes B sains.

Le déficit en lymphocytes B (baisse du taux de lymphocytes B sains ou absence de lymphocytes B sains) est une conséquence prévisible d'un traitement efficace par cellules CAR-T ciblant le CD19. Il s'agit en fait d'un marqueur utile qui confirme l'activité des cellules CAR-T. En raison de cet effet secondaire, la capacité de produire des anticorps pour se protéger contre les infections est réduite. On peut administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée un traitement substitutif en immunoglobulines dans le but de prévenir les infections, notamment chez les patients ayant des infections récurrentes ou sévères. Un appauvrissement en lymphocytes B a été signalé chez presque tous les patients traités par des cellules CAR-T ciblant le CD19. Selon la configuration des cellules CAR-T, le déficit en lymphocytes B peut durer des mois, voire des années. Il faudra une étude de suivi à long terme pour évaluer les effets tardifs d'un déficit en lymphocytes B.

## Résultats, limites et avenir de la thérapie CAR-T

Les premiers résultats des études sur les cellules CAR-T menées chez des patients atteints d'un cancer du sang sont impressionnants. Depuis l'approbation du tisagenlecleucel (Kymriah™) par la FDA, la thérapie CAR-T offre une option aux patients atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à lymphocytes B qui récidive après une chimiothérapie intensive ou une greffe de cellules souches, de même qu'aux adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement systémique. Dans certaines études, jusqu'à 90 % des enfants et des adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à lymphocytes B ayant récidivé plusieurs fois ou ne répondant pas aux traitements standard ont obtenu une rémission après la thérapie CAR-T. Les récurrences peuvent être attribuables à la perte de l'expression de l'antigène CD-19 sur les cellules tumorales, à la persistance limitée des cellules CAR-T ou à l'inhibition de l'activité des cellules CAR-T.

L'axicabtagène ciloleucel (Yescarta™) est une thérapie approuvée par la FDA pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement systémique.

Les études sur la thérapie CAR-T dans d'autres cancers du sang, notamment la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le myélome multiple, sont également prometteuses. Des recherches sont aussi en cours sur l'application de la thérapie CAR-T dans le traitement des tumeurs solides.

Même si nous avons déjà des données sur les premières réponses à la thérapie CAR-T, il est important de préciser que la période de suivi de la plupart des participants aux essais cliniques est relativement courte. On en saura davantage sur la durabilité de la réponse lorsque ces participants auront été suivis à plus long terme. Il est important qu'un plus grand nombre de patients, adultes et enfants, participent aux essais cliniques. Avec des

échantillons plus vastes évalués plus longtemps, les chercheurs pourront mieux comprendre l'effet de ce type de traitement, trouver des moyens d'en réduire la toxicité et améliorer la prise en charge des effets secondaires.

Voici quelques-unes des pistes de recherche que suivent actuellement les chercheurs pour améliorer la spécificité de la thérapie CAR-T et en réduire la toxicité :

- **Amélioration de la conception** — Les cellules CAR-T de première génération comprenaient un anticorps spécifique ciblant le cancer, un composant transmembranaire et un domaine de signalisation intracellulaire; l'efficacité n'était toutefois pas au rendez-vous. Les cellules CAR-T de deuxième génération comportaient un domaine de costimulation additionnel pour améliorer l'activité des lymphocytes T après la liaison du CAR à l'antigène cible. Les chercheurs travaillent à intégrer des domaines de liaison à l'antigène (ScFv, d'après l'acronyme anglais, ou fragment variable à chaîne simple) d'origine humaine (plutôt que d'origine murine) dans le but d'améliorer l'innocuité et l'efficacité à long terme du traitement.
- **Normalisation de la dose de lymphocytes T de chaque patient** — Une thérapie CAR-T commence généralement par l'administration d'un mélange de divers types de lymphocytes T remplissant parfois des fonctions très différentes. En concoctant un « cocktail des lymphocytes T » mieux défini, les chercheurs espèrent avoir une meilleure maîtrise de la dose et de la toxicité.
- **Commutateurs d'autodestruction** — En cas de réponse immunitaire exagérée et de toxicité extrême, les médecins peuvent administrer un médicament qui déclenche l'autodestruction de la cellule. D'autres CAR s'activent uniquement en présence d'un médicament et peuvent donc être commandés à distance en fonction de la toxicité.
- **Protéines cibles multiples** — La recherche de protéines présentes uniquement sur les cellules cancéreuses est un défi de taille pour les scientifiques. Les protéines associées aux seules cellules cancéreuses pourraient être des cibles idéales pour les cellules CAR-T. En se concentrant sur les multiples protéines exprimées par les cellules cancéreuses, la thérapie pourrait détruire seulement les cellules qui expriment toutes ces protéines. On disposerait ainsi d'un moyen plus précis de reconnaître les cellules malignes à détruire. Une autre approche serait d'utiliser un CAR avec plusieurs cibles différentes pour éviter l'apparition d'une résistance en cas de perte de l'un ou l'autre des antigènes cibles.
- **Cellules CAR-T « blindées »** — Des cellules CAR-T ont été génétiquement modifiées pour exprimer des unités de costimulation additionnelles, des cytokines solubles ou des

protéines susceptibles d'être sécrétées pour déjouer un micro-environnement tumoral hostile. L'ajout de l'interleukine-12 (IL-12) et du ligand 4-1BB (4-1BBL) pour améliorer l'efficacité et la persistance des cellules CAR-T sont deux exemples d'approches utilisées.

- **Association de la thérapie et d'autres immunothérapies** — Dans certaines études, des cellules CAR-T ont été administrées avec d'autres agents d'immunothérapie comme le pembrolizumab, un anticorps monoclonal anti-PD-1, ou l'atézolizumab, un anticorps anti-PD-L1, pour améliorer l'effet thérapeutique ou la persistance des cellules CAR-T.
- **Autres voies d'administration** — La thérapie CAR-T est administrée par voie intraveineuse (IV). D'autres voies d'administration pour les lymphocytes T sont à l'étude, comme les voies intratumorale (directement dans la tumeur) et intracérébrale (dans le cerveau) ainsi que d'autres injections localisées, afin d'épargner le plus possible les tissus sains.
- **Mesures prophylactiques** — Des chercheurs étudient des moyens de réduire la fréquence du syndrome sévère de relargage de cytokines et des effets toxiques neurologiques. Par exemple, dans certaines études, on ajoute des mesures préventives, comme l'administration de tocilizumab à la thérapie CAR-T avant l'apparition d'effets toxiques.

Les efforts de recherche visent aussi à améliorer la thérapie CAR-T en augmentant la production de cellules CAR-T, en établissant d'autres cibles et récepteurs, en déterminant les facteurs prédisposant à la survenue d'effets secondaires et en réduisant les effets secondaires de la thérapie CAR-T. Malgré ses limites actuelles, la thérapie CAR-T pourrait bien marquer un tournant dans le traitement du cancer et l'immunothérapie personnalisée.

### Inscription à un essai clinique

Les essais cliniques testent de nouveaux médicaments et traitements, dont beaucoup sont appuyés par les programmes de recherche de la SLL, avant d'être approuvés par l'Administration des aliments et drogues des États-Unis (FDA, d'après son acronyme anglais) comme traitement standard. Les essais cliniques sont des études de recherche soigneusement contrôlées et menées conformément à des directives rigoureuses afin d'aider les chercheurs à déterminer les bienfaits et les effets secondaires possibles des nouveaux traitements.

La participation des patients aux essais cliniques est importante pour la mise au point de nouveaux traitements plus efficaces et peut leur offrir d'autres options de traitement. Les patients désirant participer à un essai clinique sur la thérapie CAR-T devraient vérifier auprès de leurs médecins si l'un d'eux leur convient.

Lorsque vous discuterez avec votre médecin de la thérapie CAR-T comme option de traitement, vous pourriez trouver utile :

- d'avoir une liste de questions en main sur les risques et les bienfaits associés à une étude clinique (visitez [www.LLS.org/whattoask](http://www.LLS.org/whattoask) [en anglais] pour les listes de questions suggérées);
- d'être accompagné(e) par un membre de la famille, un ami ou quelqu'un d'autre pour vous soutenir et prendre des notes.

Pour de plus amples renseignements sur les essais cliniques, communiquez avec un spécialiste de l'information de la SLL au 800 955-4572. La SLL offre des services de recherche d'essais cliniques hautement personnalisés par l'intermédiaire de ses spécialistes de l'information. Nous vous invitons aussi à consulter la publication gratuite de la SLL intitulée *Understanding Clinical Trials for Blood Cancers* (en anglais) à [www.LLS.org/booklets](http://www.LLS.org/booklets).

### Remerciements

La SLL tient à remercier

#### **Frederick L. Locke, M.D.**

Membre associé et vice-président  
Département des greffes de sang et de moelle et  
d'immunothérapie cellulaire  
Moffitt Cancer Center  
Tampa, FL

et

#### **Erin Mullane, DNP, ARNP**

Alliance de Seattle pour les soins du cancer  
(Seattle Cancer Care Alliance)  
Seattle, WA

pour leur révision de la version anglaise du présent bulletin – *Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy* – et leur importante contribution au matériel présenté dans cette publication.

### Nous sommes là pour vous aider

La SLL est le plus important organisme bénévole de santé au monde voué à financer la recherche sur le cancer du sang et à offrir de l'information et des services aux patients. Elle possède des bureaux partout aux États-Unis et au Canada. Pour trouver le bureau le plus près de chez vous, visitez notre site Web à [www.LLS.org/chapterfind](http://www.LLS.org/chapterfind) ou contactez :

#### **La Société de leucémie et lymphome (The Leukemia & Lymphoma Society)**

3 International Drive, Suite 200  
Rye Brook, NY 10573

Contactez un spécialiste de l'information au 800 955-4572.  
Envoyez un courriel à [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org).

La SLL offre des renseignements et des services gratuits aux patients et aux familles touchés par les cancers du sang. Voici diverses ressources à votre disposition. Utilisez ces renseignements pour en savoir plus, poser des questions et profiter au maximum des compétences des membres de votre équipe de professionnels de la santé.

**Consultez un spécialiste de l'information.** Les spécialistes de l'information sont des travailleurs sociaux en oncologie du niveau de la maîtrise, des infirmiers et des éducateurs en matière de santé. Ils sont en mesure de répondre à des questions générales sur le diagnostic et les options de traitement, de prodiguer conseils et appui et d'aider à la recherche d'essais cliniques.

Des services d'interprétariat sont également disponibles. Pour de plus amples renseignements :

- composez le 800 955-4572 (du lundi au vendredi, entre 9 h et 21 h HNE);
- envoyez un courriel à [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org);
- clavardez à [www.LLS.org/informationsspecialists](http://www.LLS.org/informationsspecialists) (en anglais);
- visitez [www.LLS.org/informationsspecialists](http://www.LLS.org/informationsspecialists) (en anglais).

**Livrets d'information gratuits.** La SLL offre des publications éducatives et de soutien que vous pouvez consulter en ligne ou commander. Pour de plus amples renseignements, visitez [www.LLS.org/booklets](http://www.LLS.org/booklets) (en anglais).

Información en español (information sur la SLL en espagnol).  
Pour plus de renseignements, visitez [www.LLS.org/espanol](http://www.LLS.org/espanol).

#### **Programmes éducatifs en ligne ou par téléphone.**

La SLL offre des programmes gratuits d'éducation par téléphone, en ligne ou sur vidéo aux patients, proches aidants et professionnels de la santé. Pour plus de renseignements, visitez [www.LLS.org/programs](http://www.LLS.org/programs) (en anglais).

**Communauté de la SLL.** Le point de rencontre virtuel avec d'autres patients qui vous permet du même coup de recevoir les ressources et les renseignements les plus récents sur le cancer du sang. Partagez votre expérience avec d'autres patients et proches aidants et recevez un soutien personnalisé du personnel qualifié de la SLL. Pour vous joindre à cette communauté, visitez [www.LLS.org/community](http://www.LLS.org/community) (en anglais).

**Clavardage en ligne hebdomadaire.** Du clavardage animé peut offrir du soutien et permettre aux patients atteints de cancer de discuter avec d'autres et de partager des renseignements. Pour vous joindre à cette communauté, visitez [www.LLS.org/chat](http://www.LLS.org/chat) (en anglais).



**Bureaux de la SLL.** La SLL offre du soutien et des services aux États-Unis et au Canada, notamment le *Patti Robinson Kaufmann First Connection Program* (un programme d'entraide), des groupes de soutien en personne et d'autres ressources précieuses. Pour de plus amples renseignements sur ces programmes ou pour contacter le bureau proche de chez vous :

- composez le 800 955-4572;
- visitez [www.LLS.org/chapterfind](http://www.LLS.org/chapterfind) (en anglais).

**Essais cliniques (études de recherche).** De nouveaux traitements sont en cours. Les patients peuvent se renseigner sur ces essais cliniques et la manière d'y participer. Pour de plus amples renseignements, composez le 800 955-4572 pour parler à nos spécialistes de l'information de la SLL, qui peuvent vous aider à trouver des essais cliniques. Le cas échéant, des infirmières qualifiées peuvent également apporter une aide personnalisée pour rechercher une étude clinique.

**Promotion et défense des droits.** Le Bureau de la politique publique de la SLL fait appel à des bénévoles pour promouvoir des politiques et des lois permettant d'accélérer l'élaboration de nouveaux traitements et d'améliorer l'accès à des soins de santé de qualité. Pour de plus amples renseignements :

- composez le 800 955-4572;
- visitez [www.LLS.org/advocacy](http://www.LLS.org/advocacy) (en anglais).

## Ressources

**Institut national du cancer des États-Unis (National Cancer Institute ou NCI)**

[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) (en anglais)  
800 422-6237

L'Institut national du cancer aux États-Unis, qui fait partie des Instituts nationaux de la santé (National Institutes of Health), est un centre de ressources national qui donne de l'information sur toutes les formes de cancer, dont la thérapie CAR-T. Il permet également aux patients de rechercher les essais cliniques en cours en consultant le registre d'essais cliniques sur le cancer (Cancer Clinical Trial Registry) PDQ® à [www.cancer.gov/clinicaltrials](http://www.cancer.gov/clinicaltrials) (en anglais).

**Réseau national global de cancérologie des États-Unis (National Comprehensive Cancer Network® ou NCCN)**

[www.nccn.org](http://www.nccn.org) (en anglais)  
888 909-6226

Le Réseau national global de cancérologie, un réseau sans but lucratif de 26 centres de renommée mondiale consacrés aux soins des patients, à la recherche et à l'éducation, se voue à l'amélioration de la qualité, de l'efficacité et de l'efficience des soins dans le domaine du cancer de sorte que les patients puissent avoir la meilleure qualité de vie possible. Grâce au

leadership et à l'expertise des professionnels cliniques de ses établissements membres, le NCCN élabore des directives de pratiques appropriées pour les patients, les cliniciens et autres décideurs dans le domaine de la santé.

## Références

- Almasbak H, Aarvak T, Vemuri MC. « CAR T cell therapy: a game changer in cancer treatment. » *Journal of Immunology Research*, 2016. Article ID 5474602. Disponible sur : <https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/5474602>. Révisé le 28 avril 2016; accepté le 4 mai 2016. Consulté le 27 septembre 2017.
- Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, et coll. « Toxicity and management in CAR T-cell therapy. » *Molecular Therapy-Oncolytics*, 2016;3:16011. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2372770516300353>. Consulté le 27 septembre 2017.
- Brower V. « The CAR T-cell race. » *The Scientist*, avril 2015. Disponible sur : [www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/42462/title/The-CAR-T-Cell-Race](http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/42462/title/The-CAR-T-Cell-Race). Consulté le 27 septembre 2017.
- Curran KJ, Brentjens RJ. « Chimeric antigen receptor T cells for cancer immunotherapy. » *Journal of Clinical Oncology*, 2015; 33(15):1703-1706.
- Dai H, Wang Y, Lu X, et coll. « Chimeric antigen receptors modified T-cells for cancer therapy. » *Journal of the National Cancer Institute*, 2016; 108(7):djv439. Disponible sur : <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv439>. Consulté le 27 septembre 2017.
- Frey NV, Porter DL. « The promise of chimeric antigen receptor T-cell therapy. » *Cancer Network*, 2016; 30(10):880-888, 890. Disponible sur : [www.cancernetwork.com/oncology-journal/promise-chimeric-antigen-receptor-t-cell-therapy](http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/promise-chimeric-antigen-receptor-t-cell-therapy). Consulté le 27 septembre 2017.
- Gill S, Maus MV, Porter DL, et coll. « Chimeric antigen receptor T-cell therapy: 25 years in the making. » *Blood Reviews*, 2016; 30:157-167.
- Gross G, Eshar Z. « Therapeutic potential of T cell chimeric antigen receptors (CARs) in cancer treatment: counteracting off-tumor toxicities for safe CAR T-cell therapy. » *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2016; 56:59-83.
- Holzinger A, Barden M, Abken H, et coll. « The growing world of CAR T-cell trials: a systematic review. » *Cancer Immunology and Immunotherapy*, 2016; 65:1433-1450.
- Juno Therapeutics. *Chimeric Antigen Receptor Technology*. Disponible sur : <https://www.junotherapeutics.com/the-science/car-technology>. Consulté le 27 septembre 2017.
- Ledford H. « Safety concerns blight promising cancer therapy. » *Nature*, 13 octobre 2016. Disponible sur : [www.nature.com/news/safety-concerns-blight-promising-cancer-therapy-1.20763](http://www.nature.com/news/safety-concerns-blight-promising-cancer-therapy-1.20763). Consulté le 27 septembre 2017.
- Maus MV, Levine B. « Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. » *The Oncologist*, 2016; 21:608-617.

McDonald C. *Pharm Exec's 2017 Pipeline Report. On the edge of greatness?* 7 décembre 2016. Disponible sur : <http://www.pharmexec.com/pharm-execs-2017-pipeline-report>. Consulté le 27 septembre 2017.

National Cancer Institute. *CAR T cells: engineering patient's immune cells to treat their cancers*. Disponible sur : [www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells](http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells). Mise à jour : 7 août 2017. Consulté le 27 septembre 2017.

Roth AJ. « Gaining a fuller understanding of neurotoxicity from CAR T cell therapy. » *Cure Today*, 23 novembre 2015. Disponible sur : [www.curetoday.com/articles/gaining-a-fuller-understand-of-neurotoxicity-from-car-t-cell-therapy](http://www.curetoday.com/articles/gaining-a-fuller-understand-of-neurotoxicity-from-car-t-cell-therapy). Consulté le 27 septembre 2017.

Sadelein M, Brentjens R, Rivière I. « The basic principles of chimeric antigen receptor design. » *Cancer Discovery*, 2013; 3(4):388-398. Disponible sur : <http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/3/4/388.long>. Consulté le 27 septembre 2017.

Shi H, Sun M, Wang Z. « Chimeric antigen receptor for adoptive immunotherapy of cancer: latest research and future prospects. » *Molecular Cancer*, 2014; 13:219. Disponible sur : [www.molecular-cancer.com/content/13/1/219](http://www.molecular-cancer.com/content/13/1/219). Consulté le 27 septembre 2017.

Smith AJ, Oertle J, Warren D, et coll. « Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for malignant cancers: summary and perspective. » *Journal of Cellular Immunotherapy*, 2016; 2:59-68. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352177516300127>. Consulté le 27 septembre 2017.

Stadtmauer E, Mangan. PA. « Understanding the mechanism of action for chimeric antigen receptor (CAR) therapy. » Balado vidéo. JADPRO Live at APSHO. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 3 novembre 2016. Disponible sur : [www.advancedpractitioner.com/sessions/2016/understanding-the-mechanism-of-action-for-chimeric-antigen-receptor-therapy.aspx](http://www.advancedpractitioner.com/sessions/2016/understanding-the-mechanism-of-action-for-chimeric-antigen-receptor-therapy.aspx). Consulté le 27 septembre 2017.

The Leukemia & Lymphoma Society. *Immunotherapy Facts*. Disponible sur : [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/FS9\\_Immunotherapy\\_2015FINAL.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9_Immunotherapy_2015FINAL.pdf). Révision : février 2015. Consulté le 19 août 2017.

US Food and Drug Administration. « FDA approves brings first gene therapy to the United States » [communiqué de presse]. 30 août 2017. Disponible sur : <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm>. Consulté le 30 août 2017.

US Food and Drug Administration. « FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma » [communiqué de presse]. 18 octobre 2017. Disponible sur : <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm581216.htm>. Consulté le 18 octobre 2017.

Cette publication est destinée à fournir des renseignements exacts et qui font autorité sur les sujets traités. Elle est distribuée en tant que service public par la Société de leucémie et lymphome (SLL), étant entendu que la SLL ne prodigue pas de services médicaux ou professionnels.