

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

N° 27-F d'une série fournissant les renseignements les plus récents aux patients, aux aidants et aux professionnels de la santé

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.
- 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.

- La thérapie CAR-T est associée à des effets secondaires graves, certains pouvant mettre la vie du patient en danger. 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.

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 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.

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

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 type de traitement qui améliore la capacité de l'organisme à détecter et à attaquer les cellules cancéreuses. Ce domaine de recherche clinique est 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 par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) sont des exemples d'immunothérapies déjà approuvées ou à l'étude dans le traitement de diverses formes de cancer.

Visitez www.LLS.org/booklets (en anglais) pour consulter la publication gratuite de la SLL intitulée *Immunotherapy Facts* et pour obtenir de plus amples renseignements sur les traitements d'immunothérapie.

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 donnera l'ordre au lymphocyte T génétiquement modifié de traquer et d'attaquer les cellules cancéreuses. Ce récepteur est appelé « récepteur antigénique chimérique ». 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. L'antigène 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** en page 3).

Déroulement de la thérapie CAR-T

Prélèvement de lymphocytes T chez un patient. Les lymphocytes T sont prélevés par aphérèse, 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'acide désoxyribonucléique (ADN) pour qu'ils produisent des récepteurs antigéniques chimériques en surface. Ces récepteurs 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 du nombre de cellules CAR-T. On « augmente » le nombre de lymphocytes T génétiquement modifiés en les multipliant 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.

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

Les récepteurs antigéniques chimériques ciblent les antigènes des cancers hématologiques, mais aussi les antigènes en dehors de la tumeur

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
Ig κ	LLC, LNH, myélome	Lymphocytes B normaux
ROR1	LLC, LNH	Pancréas, parathyroïde, adipocytes
CD30	LNH, LH	Lymphocytes T CD8 au repos
CD138	Myélome	Précurseurs et plasmocytes B, épithélium
CD123	LMA	Progéniteurs myéloïdes, lymphocytes B, mastocytes, monocytes, macrophages, cellules endothéliales
NKG2D-L	LMA, myélome	Épithélium gastro-intestinal, cellules endothéliales
BCMA	Myélome	Lymphocytes B
Antigène glucidique Lewis Y (CD174)	LMA, myélome	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; Ig κ : 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.

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 (lymphodéplétion) pour réduire le nombre de lymphocytes T normaux dans l'organisme. Cela permet de libérer de l'espace pour les cellules CAR-T avant que les patients reçoivent la perfusion. 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.

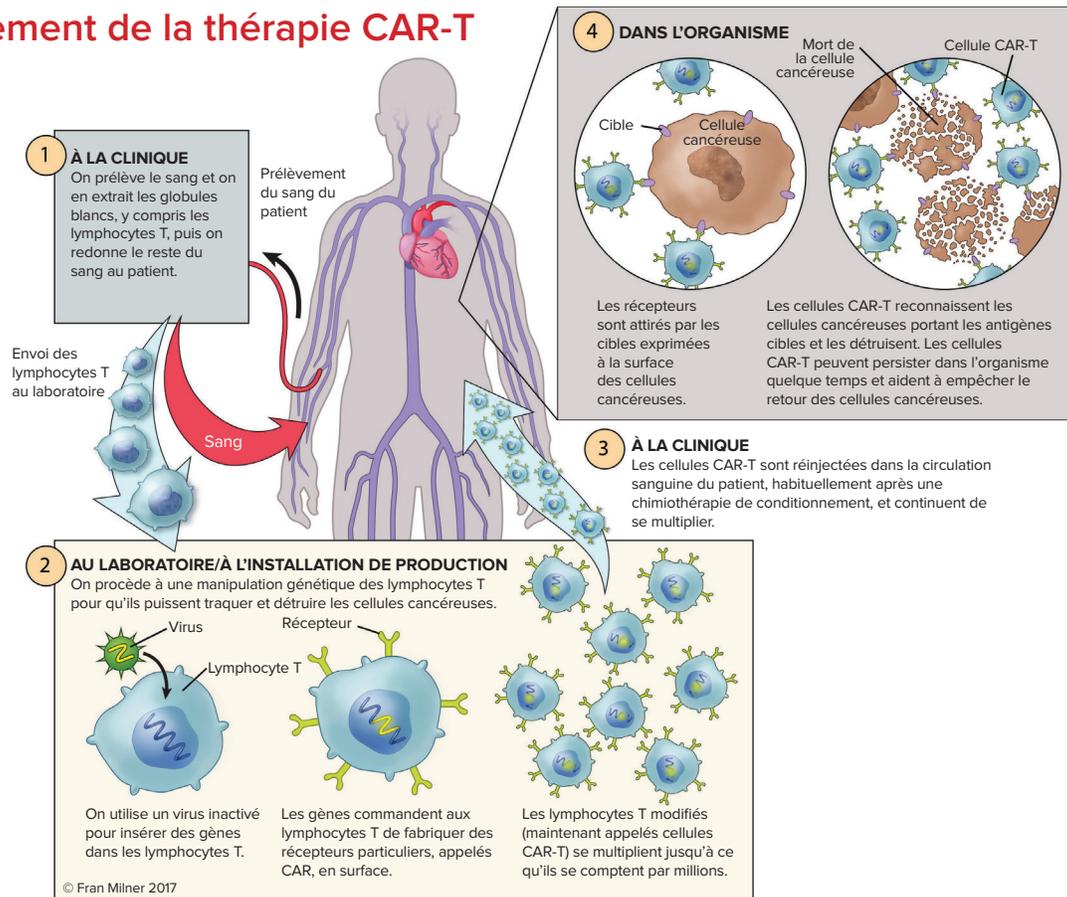
Mesure de protection contre les récives. Les cellules CAR-T pourraient éradiquer toutes les cellules cancéreuses et persister dans l'organisme plusieurs mois après avoir été injectées. La thérapie a entraîné des rémissions à long terme dans certaines formes de cancer du sang.

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 à lymphocytes B (LAL-B) précurseurs réfractaire ou récidivante. Il est également approuvé chez les 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. Le tisagenlecleucel n'est pas indiqué pour le traitement des patients présentant un lymphome primitif du système nerveux central. Il s'agit d'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. L'axicabtagène ciloleucel n'est pas indiqué pour le traitement des patients présentant un lymphome primitif du système nerveux central. Il s'agit d'une immunothérapie à lymphocytes T autologues génétiquement modifiés dirigée contre l'antigène CD19.

Essais cliniques. 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 pouvant compter sur des professionnels de la santé expérimentés dans l'administration de l'immunothérapie cellulaire. Les patients pourraient devoir

Déroulement de la thérapie CAR-T



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 par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (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 (SRC), du syndrome d'activation macrophagique (SAM), des toxicités neurologiques, du syndrome de lyse tumorale, de l'anaphylaxie, de la toxicité envers des cellules saines exprimant la cible et du déficit en lymphocytes B.

Syndrome de relargage de cytokines (SRC). 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 α] et de l'interféron gamma [IFN γ]). 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 ».

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

Dans les cas plus légers, les symptômes s'apparentent à ceux de la grippe :

- Nausées;
- Fatigue;
- Maux de tête;
- Frissons;
- Fièvre.

Dans les cas plus graves, on peut observer les symptômes suivants :

- Hypotension;
- Tachycardie (accélération anormale de la fréquence cardiaque);
- Fuite capillaire (des liquides et des protéines présents dans de minuscules vaisseaux sanguins s'écoulent dans les tissus environnants, provoquant une baisse dangereuse de la tension artérielle);
- Arrêt cardiaque;
- Arythmie cardiaque;
- Insuffisance cardiaque;
- Lymphohistiocytose hémophagocytaire (activation du système immunitaire pouvant être mortelle)/ syndrome d'activation macrophagique (activation des macrophages pouvant être mortelle) (LHH/SAM);
- Hypoxie (diminution de la quantité d'oxygène distribuée aux tissus);
- Insuffisance rénale (mauvais fonctionnement des reins);
- Oxygénation inadéquate des poumons;
- Défaillance de plusieurs organes;
- Symptômes neurologiques (voir *Toxicités neurologiques* en page 6).

Lorsqu'il est sévère, le SRC nécessite des soins intensifs. Même si la plupart des symptômes sont réversibles, on ne doit pas sous-estimer le risque potentiellement mortel de la thérapie CAR-T. Les essais thérapeutiques sur les cellules CAR-T ont signalé des décès.

Selon sa gravité, le SRC 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 et

d'autres cellules immunitaires de voisinage 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 SRC peut être atténué par l'injection d'un anticorps monoclonal, le **tocilizumab (Actemra®)**, qui inhibe l'action du récepteur 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 SRC sévère 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. Votre médecin pourrait aussi vous prescrire du **siltuximab (Sylvant®)**, un autre anticorps monoclonal qui cible l'IL-6, pour traiter le SRC.

Des chercheurs ont proposé d'utiliser la protéine C-réactive comme indicateur d'un SRC sévère 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 SRC sévère 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);
- Le traitement des patients à un stade plus précoce de la maladie;
- La réduction de la charge tumorale avant l'injection de cellules CAR-T par des thérapies de relais comme la chimiothérapie, la thérapie ciblée ou la radiothérapie;
- L'administration prophylactique (préventive) de tocilizumab.

Selon le patient et les cellules CAR-T, le SRC 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.

Syndrome d'activation macrophagique (SAM). Cet effet secondaire est intimement lié à un SRC sévère. Le SAM est causé par l'activation et la multiplication excessives des lymphocytes T et des macrophages. En règle générale, il touche des patients atteints d'une maladie rhumatismale ou d'une maladie auto-immune chronique. Fort heureusement, les recherches révèlent que le SAM (tout comme le SRC) 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 si le SAM est sévère et que les symptômes persistent ou s'aggravent.

Toxicités neurologiques. Le lien entre le SRC, le SAM 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 de cellules CAR-T. Ces écarts peuvent être attribuables aux particularités des produits, par exemple la classe de différenciation (CD) 28 par rapport à l'unité de costimulation 4-1BB (CD137), ou au nombre limité de patients ou aux deux. 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 SRC, les médicaments anti-IL-6 ne permettent habituellement pas de les prévenir ou de les atténuer. Quelques symptômes neurologiques ont été traités par des médicaments antiépileptiques ou des corticostéroïdes, ou les deux. Des patients pourraient 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 (SLT). Autre effet secondaire connu de la thérapie CAR-T : le SLT. 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. Le SLT peut endommager des organes comme les reins et représente une complication potentiellement mortelle de n'importe quel traitement causant la destruction des cellules cancéreuses. La stratégie de prise en charge est un traitement de soutien standard, notamment l'hydratation et l'administration de médicaments : **allopurinol (Zyloprim, Aloprim)** et **rasburicase (Elitek®)**.

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 par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique ciblant des antigènes présents à la surface des lymphocytes B détruit les lymphocytes B cancéreux, mais aussi des 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 en proie à des infections récurrentes ou graves. Un appauvrissement en lymphocytes B a été signalé chez presque tous les patients traités par des cellules CAR-T ciblant l'antigène 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 lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique ont donné des résultats spectaculaires chez des patients atteints d'un cancer du sang. 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. Le **tisagenlecleucel** est également approuvé chez les 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.

Dans certaines études, jusqu'à 90 % des enfants et des adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique 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 (classe de différenciation 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.

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 la majorité des patients participant aux essais sur les cellules CAR-T ont été suivis pendant une période relativement courte, les données sur les premières réponses au traitement émergent rapidement. Les chercheurs seront en mesure de prédire la durée de la réponse après un suivi à long terme des participants. 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 :

- **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 ciblant les multiples protéines exprimées par les cellules cancéreuses, la thérapie pourrait repérer avec plus de précision 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.
- **Association de la thérapie CAR-T 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.

Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (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 de relargage des cytokines (SRC) sévère 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 [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. Cette personne peut fournir de l'information et effectuer des recherches personnalisées sur les essais cliniques pour les patients, les membres de leur famille et les professionnels de la santé. Lorsqu'il y a lieu, les spécialistes de l'information dirigent les patients vers des infirmières qualifiées, qui peuvent apporter une aide personnalisée pour rechercher une étude clinique; ce service est offert par notre centre de soutien sur les essais cliniques. Visitez www.LLS.org/CTSC (en anglais) pour obtenir de plus amples renseignements. 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.

Rétroaction. Pour toute suggestion sur la présente fiche, visitez www.LLS.org/PublicationFeedback (en anglais).

Remerciements

Pour sa révision de la version anglaise de la présente fiche, la Société de leucémie et lymphome tient à remercier :

Sattva Neelapu, M.D.

Professeur, Département du lymphome/myélome
Division de l'oncologie
Centre de cancer MD Anderson de l'Université du Texas
Houston, TX

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 ou contactez :

The Leukemia & Lymphoma Society
3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573 États-Unis

Appelez un spécialiste de l'information au 800 955-4572.
Envoyez un courriel à infocenter@LLS.org.

La Société de leucémie et lymphome (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. Consultez-les pour en savoir plus, poser des questions et profiter au maximum de votre équipe soignante.

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

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 offrent des renseignements à jour sur la maladie et les traitements. 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;
- clavardez à www.LLS.org/InformationSpecialists (en anglais);
- visitez www.LLS.org/InformationSpecialists (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 leur aide personnalisée pour ce faire. Visitez www.LLS.org/CTSC (en anglais) pour de plus amples renseignements.

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 (en anglais).

Aide financière. La SLL offre une aide financière aux personnes atteintes d'un cancer du sang. Visitez www.LLS.org/finances (en anglais) pour de plus amples renseignements.

Programme d'aide au paiement de quotes-parts. La SLL offre de l'aide au paiement des primes d'assurance et des médicaments aux patients admissibles. Pour de plus amples renseignements :

- composez le 877 557-2672;
- visitez www.LLS.org/copay (en anglais).

Información en español (information sur la SLL en espagnol). Pour plus de renseignements, visitez 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 de plus amples renseignements, visitez www.LLS.org/programs (en anglais).

Réseau social LLS Community. Le point de rencontre virtuel avec d'autres patients, qui vous donne accès aux ressources et aux derniers renseignements 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 (en anglais).

Consultations individuelles sur la nutrition. Recevez des conseils individuels gratuits sur la nutrition donnés par un/e diététiste agréé/e possédant de l'expérience dans la nutrition en oncologie. Les diététistes vous proposent des stratégies pour manger plus sainement, gérer les effets secondaires et maintenir une saine alimentation pendant la rémission. Ils vous offrent également des ressources complémentaires sur la nutrition. Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/nutrition (en anglais).

Clavardage en ligne hebdomadaire. Du clavardage animé peut apporter du soutien et permettre aux patients atteints de cancer de discuter avec d'autres et de partager des renseignements. Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/chat (en anglais).

Balados. Écoutez des experts et des patients qui vous aident à comprendre le diagnostic et le traitement et vous suggèrent des ressources conçues pour les patients atteints d'un cancer du sang. *The Bloodline with LLS* vous rappelle qu'il y a de l'espoir après le diagnostic. Visitez www.LLS.org/TheBloodline (en anglais) pour obtenir plus de renseignements et pour vous abonner.

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 (en anglais).

Autres organismes utiles. La SLL offre une longue liste de ressources aux patients et aux familles. Il existe des ressources pour obtenir de l'aide financière, du counseling, de l'aide au transport et des soins au patient, et répondre à d'autres besoins. Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/ResourceDirectory (en anglais).

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 :

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

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

Survivants du World Trade Center (WTC). Les personnes qui ont travaillé sur les lieux des attentats du 11 septembre et qui ont par la suite reçu un diagnostic de cancer du sang pourraient obtenir de l'aide du Programme de santé du World Trade Center (WTC). Les personnes admissibles à de l'aide sont notamment :

- les intervenants;
- les travailleurs et bénévoles qui ont aidé à l'évacuation, au sauvetage et au nettoyage sur les sites liés au WTC de New York;
- les survivants qui se trouvaient dans la zone des attentats de New York et qui y habitaient, y travaillaient ou fréquentaient l'école du quartier;
- les intervenants aux écrasements des avions au Pentagone et à Shanksville, PA.

Pour de plus amples renseignements :

- composez le 888 982-4748 pour joindre le Programme de santé du WTC;
- visitez www.cdc.gov/wtc/faq.html (en anglais).

Personnes souffrant de dépression. Le traitement de la dépression est salutaire pour les patients atteints d'un cancer. Consultez un médecin si votre moral ne s'améliore pas avec le temps; par exemple, si vous êtes déprimé(e) tous les jours pendant une quinzaine de jours. Pour de plus amples renseignements :

- composez le 866 615-6464 pour joindre l'Institut national de la santé mentale des États-Unis (National Institute of Mental Health ou NIMH) (en anglais);
- visitez le NIMH à www.nimh.nih.gov (en anglais) et tapez « depression » dans la fenêtre de recherche.

Ressources

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

Réseau national global de cancérologie des États-Unis (National Comprehensive Cancer Network® ou NCCN)
www.nccn.org (en anglais)

Le National Comprehensive Cancer Network®, 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 mieux vivre. 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 2018.

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 2018.

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. Consulté le 27 septembre 2018.

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 2018.

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. Consulté le 27 septembre 2018.

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.

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

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 2018.

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. Consulté le 27 septembre 2018.

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et coll. « Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. » *New England Journal of Medicine*, 2018; 378(5):439-448.

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 2018.

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. Mise à jour : 7 août 2017. Consulté le 27 septembre 2018.

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et coll. « Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. » *New England Journal of Medicine*, 2017; 377(26):2531-2544.

Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et coll. « Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. » *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018; 15(1):47-62.

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. Consulté le 27 septembre 2018.

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 2018.

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. Consulté le 27 septembre 2018.

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 2018.

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. Consulté le 27 septembre 2018.

The Leukemia & Lymphoma Society. « Immunotherapy Facts. » Disponible sur : https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9_Immunotherapy_2015FINAL.pdf. Révision : février 2015. Consulté le 7 octobre 2018.

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 7 octobre 2018.

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 2018.

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.