



CAR-T une immunothérapie contre certaines tumeurs hématologiques

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T génétiquement modifiés utilisés pour le traitement des leucémies pédiatriques et de certains lymphomes adultes.



RICHARD BÉLIVEAU
Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

ÉNERGISER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Il est maintenant bien établi que le système immunitaire joue un rôle essentiel dans la surveillance et l'élimination des cellules cancéreuses de l'organisme. Une approche anticancéreuse très prometteuse est donc d'identifier des médicaments capables d'activer le système immunitaire pour lui permettre de combattre le cancer, une stratégie appelée immunothérapie. Un exemple concret de cette approche est le développement récent d'anticorps contre certains points de contrôle immunitaires (*immune checkpoints*) qui empêchent les cellules cancéreuses de se déguiser en cellules normales et permettent ainsi au système immunitaire de les éliminer. Les études cliniques ont montré que cette classe de médicaments augmentait de façon extraordinaire la survie de patients atteints de certains types de

cancers, en particulier les mélanomes métastatiques (1).

IMMUNOTHÉRAPIE PERSONNALISÉE

La thérapie CAR-T (prononcez à l'anglaise CAR-Ti) représente une autre façon d'améliorer la réponse immunitaire du patient. Cette immunothérapie très complexe consiste à prélever auprès du patient des globules blancs spécialisés dans la reconnaissance et la destruction de cellules étrangères (les lymphocytes T), puis à modifier leur patrimoine génétique à l'aide d'un virus pour qu'ils produisent à leur surface une protéine appelée « récepteur antigénique chimérique » (*Chimeric Antigen Receptor* ou CAR) qui les rend aptes à reconnaître et à tuer les cellules cancéreuses.

Ces lymphocytes T modifiés sont par la suite multipliés et réinjectés au patient où ils vont s'attaquer aux cellules tumorales et les éliminer. Les CAR-T sont donc essentiellement des lymphocytes T qui ont été modifiés pour exprimer à leur surface une molécule dirigée contre le cancer à traiter.

Cette procédure a permis d'obtenir des régressions tumorales spectaculaires et des rémissions chez 60 à 90 % de patients atteints de tumeurs hématologiques comme les lymphomes folliculaires B et les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) ou aiguës (LAL) (2).

Par exemple, un essai clinique de phase II présentement en cours auprès d'enfants atteints de LAL et qui ne répondent pas aux traitements standards (y compris après greffe de moelle osseuse) a montré que 83 % (52 patients sur 63) sont en rémission dans les trois mois suivant l'initiation du traitement et ne présentent aucune maladie résiduelle détectable. Cette thérapie (Kymriah) a été approuvée en septembre 2018 par Santé Canada et est maintenant remboursée par la RAMQ pour certains patients admissibles, soit les enfants et les jeunes adultes de 3 à 25 ans atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë récidivante ou réfractaire aux autres traitements, ainsi que les adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire aux autres traitements.

QUELQUES PETITS BÉMOLS

Les résultats spectaculaires de la thérapie CAR-T chez certains patients atteints de tumeurs hématologiques ne doivent cependant pas faire oublier qu'elle présente certaines limitations.

Tout d'abord, ce type d'immunothérapie ne possède actuellement pas d'activité thérapeutique envers les tumeurs solides, qui représentent la très grande majorité des cancers diagnostiqués chaque année. La thérapie CAR-T ne représente donc pas un traitement universel du cancer. Deuxièmement, le traitement est souvent accompagné d'effets toxiques sévères causés par une suractivation immunitaire et la libération massive de cytokines (fièvre, tachycardie, insuffisance rénale), de même que des toxicités neurologiques (tremblements, convulsions) qui requièrent une surveillance médicale soutenue. Enfin, il faut mentionner le coût faramineux de ces traitements, aux environs de 500 000 \$ par patient, un problème qui risque de s'amplifier au cours des prochaines années en raison du grand nombre de thérapies CAR-T qui sont en développement. Comment ces thérapies très coûteuses pourront-elles être intégrées dans la liste des médicaments remboursés par les systèmes de santé publics?

(1) Ribas A et JD Wolchok. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018; 359: 1350-1355.

(2) Park JH et coll. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 449-459.