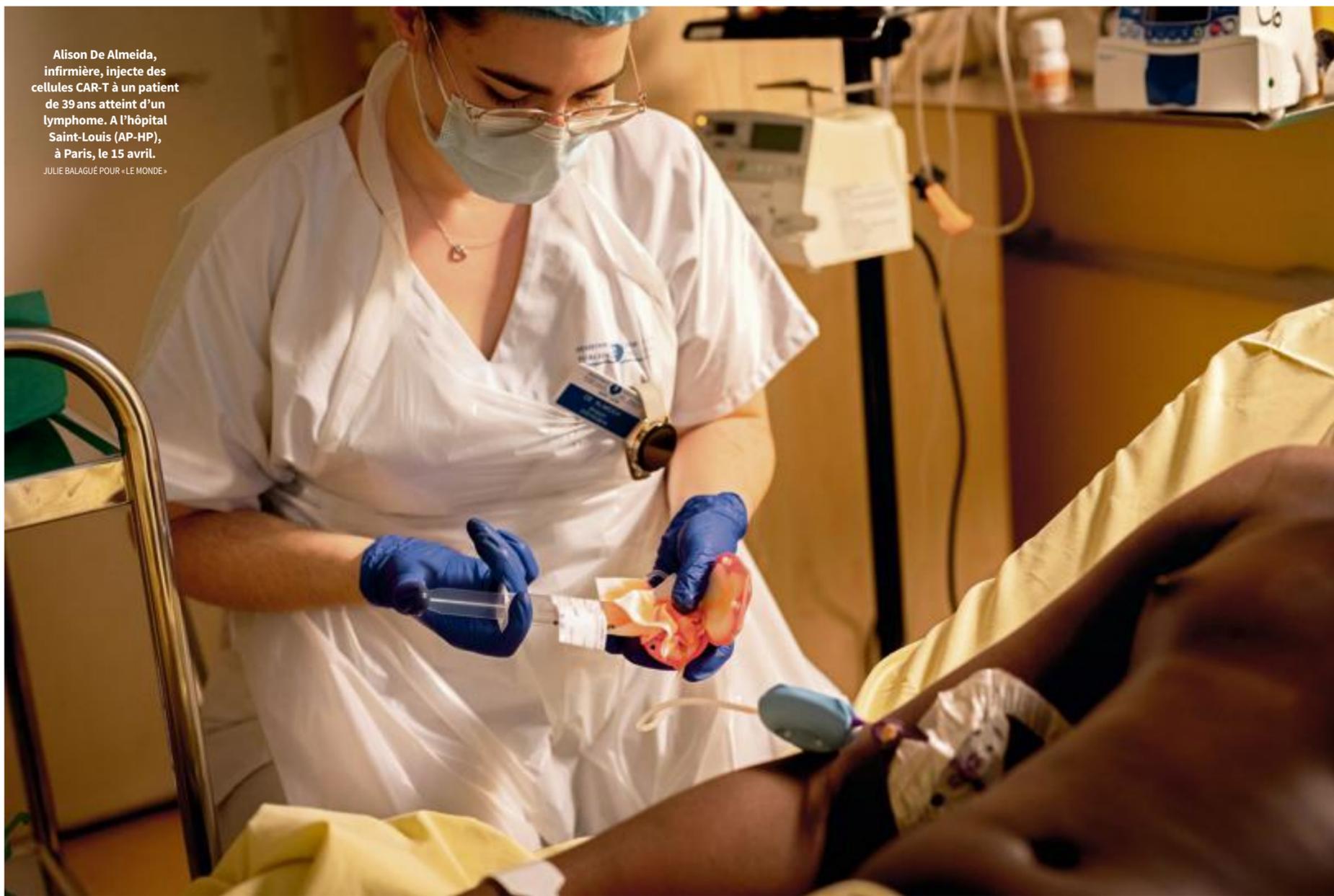


Alison De Almeida, infirmière, injecte des cellules CAR-T à un patient de 39 ans atteint d'un lymphome. A l'hôpital Saint-Louis (AP-HP), à Paris, le 15 avril.
JULIE BALAGUÉ POUR «LE MONDE»



Cancers : la saga des cellules **CAR-T**

Déjà efficace contre des lymphomes et des leucémies, pour des patients jusque-là condamnés, ce traitement consiste à reprogrammer des globules blancs du malade, pour les transformer en cellules tueuses de tumeurs. Ces « médicaments vivants » pourraient soigner d'autres cancers et des maladies auto-immunes

FLORENCE ROSIER

Hôpital Saint-Louis, service d'hé-mato-oncologie. Du 6^e étage de ce vaisseau de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), ancré au cœur du 10^e arrondissement, la vue plonge vers le sud. Un soleil d'avril baigne les toits, d'où émergent le dôme du Panthéon, le Centre Pompidou, la tour Montparnasse au loin. Dans une chambre au jour tamisé par un rideau de fortune, un homme patiente, alité.

Voilà six jours qu'Adam (le prénom a été changé), 39 ans, a de nouveau été hospitalisé. Son lymphome a rechuté et il s'apprête à recevoir un traitement sophistiqué au nom étrange, des « cellules CAR-T » (prononcer « car-ti »), acronyme que nous détaillerons plus loin. Cette thérapie

mobilise de minuscules guerriers, les lymphocytes T. Mais des guerriers réarmés, entraînés au combat, transformés en « cellules tueuses de tumeurs » par une modification génétique. Dans l'immense majorité des cas, ces lymphocytes T sont d'abord prélevés chez le patient lui-même, puis ils sont « éduqués » en laboratoire à reconnaître les tumeurs. Une fois réinjectés dans le sang du patient, ils cibleront les cellules tumorales, tels des missiles à tête chercheuse, puis s'activeront pour les éliminer. Mieux encore, ils se multiplieront pour grossir leurs troupes.

« Cette thérapie cellulaire est en train de bouleverser la prise en charge de nombreux cancers du sang », se réjouit Catherine Thieblemont, cheffe du service d'hé-mato-oncologie de l'hôpital Saint-Louis. L'efficacité peut être « spectaculaire », offrant des rémissions prolongées, voire

des guérisons à des patients jusqu'ici condamnés à court terme. Et leurs indications pourraient s'étendre bien au-delà : dans des maladies auto-immunes ou des tumeurs solides, de tout premiers essais montrent des résultats « très encourageants », selon Catherine Thieblemont.

Un traitement à 300 000 euros

Pour autant, ce traitement sophistiqué nécessite un processus de fabrication complexe. Et il a un coût. D'une part, les effets indésirables sévères, pouvant conduire en réanimation, ne sont pas rares, même si les médecins les maîtrisent de mieux en mieux. D'autre part, les prix fixés par les industriels sont démesurés. En Europe, une administration de CAR-T coûte plus de 300 000 euros ; aux Etats-Unis, 450 000 dollars.

→ LIRE LA SUITE PAGES 4-5

La plus puissante source à neutrons du monde s'apprête à jaillir en Suède

Reportage à Lund, où treize pays européens construisent un accélérateur de particules pour explorer la matière

PAGE 2



La pollution sonore atteint les oiseaux aussi avant l'éclosion

Des chercheuses françaises ont démontré les effets du bruit de la circulation automobile chez des diamants mandarins qui y avaient été exposés dans l'œuf

PAGE 8



Entretien Astrid Chevance élargit les études sur la dépression

Dans sa recherche, la psychiatre donne de l'importance aux témoignages de patients d'une cohorte recrutée en ligne

PAGE 8

Les cellules CAR-T, ces « Terminators » de tumeurs

► SUITE DE LA PREMIÈRE PAGE

Avant de revenir à l'hôpital Saint-Louis, faisons un voyage éclair outre-Atlantique. Par la grâce d'une visioconférence, nous voici avec Michel Sadelain, le principal architecte de la construction génétique qui métamorphose les cellules T en Terminator de tumeurs. C'est au Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) à New York, un centre de traitement et de recherche sur le cancer très renommé, que cet immunologiste français et canadien a conçu et montré la puissance thérapeutique de cette approche.

Les lymphocytes T, cette troupe d'élite de nos défenses immunitaires, parviennent généralement à reconnaître et à neutraliser les virus et les bactéries qui infectent nos cellules – épaulés par les anticorps fabriqués par d'autres globules blancs, les lymphocytes B. Mais ils peinent à détecter les cellules tumorales, habiles à déjouer leurs systèmes radars. « Dans la plupart des cas, c'est le cancer qui gagne », relève Michel Sadelain.

« Dès les années 1980, j'ai pensé qu'il faudrait aider ces cellules à combattre les tumeurs grâce à une instruction génétique », raconte le médecin chercheur. Un « ordre de mission », en somme, qui commande aux lymphocytes T de produire le fameux CAR, pour Chimeric Antigen Receptor (« récepteur chimérique de l'antigène »), un récepteur artificiel conçu pour se lier à un antigène, en l'occurrence une protéine portée par les cellules tumorales du patient. Une fois réinjectées au patient, ces cellules proliféreront et agiront « tant qu'il reste du cancer à détruire ».

Efficaces après une seule administration

Samedi 13 avril, à Los Angeles, Michel Sadelain recevait, pour la mise au point de cette immunothérapie cellulaire, le prestigieux prix Breakthrough 2024 pour les sciences de la vie. Créé par des entrepreneurs de la Silicon Valley, cet « Oscar de la science » passe pour être une antichambre du Nobel. « Je le savoure d'autant plus que, durant des années, cette stratégie thérapeutique est passée pour de la science-fiction », confie-t-il. Il le partageait – comme les 3 millions de dollars associés – avec l'immunologiste américain Carl June, de l'université de Pennsylvanie à Philadelphie. Si le tout premier patient a été traité en 2007 dans l'hôpital new-yorkais où travaille Michel Sadelain, c'est le groupe de Carl June qui publiera, en 2011, les premiers résultats cliniques marquants dans des leucémies chroniques. En 2013, l'équipe du MSKCC fera de même dans des leucémies aiguës de l'adulte puis celle de Carl June, dans des leucémies de l'enfant.

Les résultats ont été « spectaculaires, au-delà de tous nos espoirs », confie Michel Sadelain. Chez des patients qui n'avaient que quelques semaines ou mois à vivre, les CAR-T sont parvenues à éradiquer les tumeurs, qui ne sont pas réapparues des années plus tard. « Ce sont des traitements très inhabituels », insiste le médecin chercheur. Parce que ce sont des « médicaments vivants » qui continuent à se multiplier dans le corps du patient, et qu'ils sont efficaces après une seule administration. Mais aussi parce qu'ils sont personnalisés : ils dépendent à la fois des lymphocytes T de chaque patient et des antigènes de la tumeur à cibler.

En 2017, l'agence du médicament américaine a approuvé les deux premiers médicaments CAR-T, Kymriah (Novartis), contre des leucémies aiguës de l'enfant, et Yescarta (Kite Pharma-Gilead), contre des lymphomes agressifs de l'adulte. Un an plus tard, son homologue européenne a fait de même. A ce jour, six CAR-T sont autorisés aux Etats-Unis et en Europe dans des cancers du sang : Kymriah et Yescarta, mais aussi Breyanzi (BMS), Tecartus (Gilead), Abecma (BMS-Celgene) et Carvykti (Janssen-Cilag). Quatre visent la protéine CD19, présente en excès à la surface des lymphocytes B tumoraux, dans des leucémies ou des lymphomes – une cible identifiée dès 2003. Les deux autres visent la protéine BCMA, présente en excès dans certains lymphomes.

Les CAR-T arrivent congelées

Ces CAR-T sont souvent des traitements de dernier ou d'avant-dernier recours : 27 % sont administrés en quatrième ligne de traitement, 55 % en troisième ligne et 18 % (deux produits) en deuxième ligne. Mais ces stratégies sont désormais évaluées dans des phases plus précoces.

A travers le monde, au moins 34 400 patients ont reçu des CAR-T commercialisées, auxquels s'ajoutent des centaines d'autres, traités dans le cadre d'essais cliniques. L'engouement est tel qu'en dépit de la lourdeur du protocole et des effets indésirables, les CAR-T font aujourd'hui l'objet de 656 essais cliniques en cours de recrutement dans le monde.

En France, environ 4 000 personnes ont été traitées par des CAR-T depuis 2019, selon le registre national DESCAR-T. Parmi elles, 80 % l'ont été pour un lymphome, 13 % pour un myélome et 7 % pour une leucémie aiguë lymphoblastique. « Entre 2020 et 2023, 50 à 100 patients étaient traités chaque mois en France ; ce nombre est désormais proche de 150 », déclare Roch Houot, coordonnateur national de DESCAR-T. Mais seulement trente-neuf centres hospitaliers français sont habilités à administrer des CAR-T.

Retour à l'hôpital Saint-Louis. En ce matin d'avril, c'est donc pour un lymphome qu'Adam s'apprête à recevoir cette thérapie de pointe. A son chevet, deux infirmières. Sur la porte de la chambre, elles ont apposé une affiche : « isolement protecteur ». Cinq jours plus tôt, en effet, Adam a commencé une chimiothérapie qui a supprimé ses défenses immunitaires. Le but : faire « place nette » pour les cellules CAR-T. Revers de la médaille, il est devenu très sensible aux infections. « Nous attendons le feu vert de la pharmacie », explique Alison de Almeida, une des infirmières. Une fois que l'hôpital a réceptionné les CAR-T congelées, envoyées par l'industriel – depuis les Pays-Bas, par exemple –, elles sont stockées dans l'« unité de thérapie cellulaire ». Le moment venu, elles sont décongelées. « Nous avons alors vingt minutes à quelques heures, selon les produits, pour les administrer au patient », souligne l'infirmière.

L'appel tant attendu sonne enfin. Peu après, sac rouge isotherme en bandoulière, l'interne en pharmacie surgit. « Bonjour, c'est pour les CAR-T ! » Vérifications d'identité, formulaires à remplir, signatures, le protocole est strict. Avant de pénétrer dans la chambre, les deux infirmières s'équipent : tablier jetable, masque et charlotte. L'une d'elles, enfilant des gants bleus, se saisit de la grosse



L'accès aux salles de production de médicaments de thérapie innovante nécessite un habillage stérile. A l'hôpital Saint-Louis (AP-HP), à Paris, le 11 avril. JULIE BALAGUÉ POUR « LE MONDE »

CHEZ DES PATIENTS QUI N'AVAIENT QUE QUELQUES SEMAINES OU MOIS À VIVRE, LES CAR-T SONT PARVENUES À ÉRADICHER LES TUMEURS

seringue remplie du précieux remède. « Si ça ne va pas, vous me dites. » Adam acquiesce, vaguement somnolent – l'effet de l'antihistaminique qu'il a reçu pour limiter le risque d'allergie. « C'est parti ! », dit Alison de Almeida en poussant doucement le piston de la seringue, reliée par un cathéter à une veine du bras droit. Il est 12h13, l'injection prend trois minutes. Tension artérielle, température, saturation en oxygène : les constantes sont étroitement suivies.

Adam restera hospitalisé au moins dix jours, sous la surveillance rapprochée de l'équipe de la docteure Roberta Di Blasi. Le risque le plus redouté : la survenue brutale d'une fièvre intense et de troubles neurologiques... qui peuvent conduire en réanimation. « En France, les passages en réanimation, à la suite d'un traitement par CAR-T, concernent environ 20 % des patients », relève Roch Houot.

La première enfant traitée au monde, Emily Whitehead, en 2012, a mis en lumière cette réaction inflammatoire violente de l'organisme, qui a pris de court les médecins. Dans un de ces storytellings si chers aux Américains, le parcours de cette fillette, devenue une jeune femme de 19 ans en pleine santé, a été largement médiatisé.

En 2010, à l'âge de 5 ans, elle déclare une leucémie lymphoblastique aiguë. Seize mois après la chimiothérapie, elle rechute, reçoit une chimiothérapie intensive qui échoue. Les médecins parlent de soins palliatifs, mais les parents apprennent l'ouverture d'un essai innovant à Philadelphie, dans le service de Carl June. La fillette reçoit des CAR-T, mais développe peu après une forte fièvre, une insuffisance respiratoire et un état de choc qui la conduisent en réanimation, où elle manque mourir. Les médecins découvrent dans son sang des taux massifs d'une cytokine, l'IL-6,

une molécule qui attise l'inflammation. Par chance, un anticorps ciblant cette IL-6, le tocilizumab, venait d'être approuvé dans le traitement d'une maladie auto-immune. En désespoir de cause, les médecins administrent ce pare-feu à la fillette, dont l'état s'améliore en quelques heures. Huit jours plus tard, ils annoncent que le traitement a fonctionné.

Cet « orage de cytokines » est aujourd'hui mieux compris. « C'est un ménage à trois, explique Michel Sadelain. Les CAR-T tuent en masse les cellules tumorales, dont les débris activent d'autres cellules immunitaires, les macrophages. Ceux-ci libèrent alors des flots de cytokines, comme l'IL-6 et l'IL-1. » L'anti-IL-6 est généralement efficace pour atténuer cet orage, tout comme les corticoïdes. Une tempête que l'on parvient de mieux en mieux à calmer : lors des premiers essais, elle éclatait chez 78 % des patients, contre moins de 5 % aujourd'hui, avec les nouveaux CAR-T en développement.

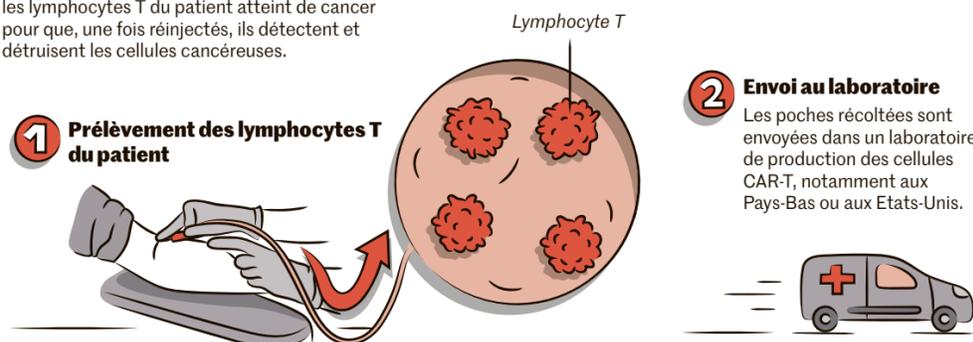
Mais pourrait-on prévenir cette inflammation ? « Nous évaluons l'intérêt d'un anti-IL-1 capable de pénétrer dans le cerveau, explique le chercheur new-yorkais, l'espoir étant qu'il endigue aussi la neurotoxicité » : difficultés d'écriture ou d'élocution, troubles de l'attention, confusion, voire convulsions...

Quelles sont, au juste, les preuves de l'efficacité de ces traitements ? Depuis 2018, la Haute Autorité de santé (HAS) a jugé « important » le « service médical rendu » des six CAR-T autorisés dans des cancers du sang. En clair, ces thérapies ont « un bénéfice clinique démontré », explique Pierre Cochat, président de la commission de transparence de la HAS. Dans des situations désespérées, ils ont permis une survie, voire une guérison. » Par ailleurs, selon les produits et les indications, la HAS a qualifié d'inexistante à modérée la « valeur ajoutée démontrée » (l'amélioration du service médical rendu). « On ne dispose pas systématiquement d'une méthode de démonstration probante », regrette Pierre Cochat.

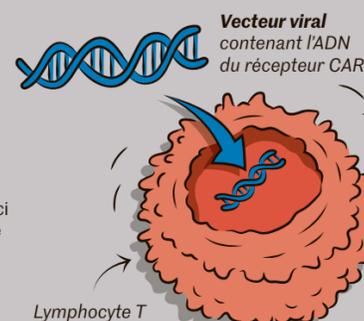
En 2022, toutefois, deux essais rigoureux – randomisés de phase III – ont montré la supériorité de deux CAR-T (Yescarta et Breyanzi), comparés aux traitements standards, dans des lymphomes B agressifs en rechute ou réfractaires, en deuxième ligne de traitement. Des études respectivement publiées dans le *New England Journal of Medicine* et dans *The Lancet*.

Reprogrammation des lymphocytes T

Le principe est de modifier, en laboratoire, les lymphocytes T du patient atteint de cancer pour que, une fois réinjectés, ils détectent et détruisent les cellules cancéreuses.



Laboratoire de production des CAR-T





Chloé Cordier, technicienne contrôle qualité, devant un cytomètre de flux, qui permet de contrôler la qualité des produits. A l'hôpital Saint-Louis, à Paris, le 11 avril. JULIE BALAGUÉ POUR «LE MONDE»

Prenons l'exemple du Yescarta : les taux de réponse ont été de 83 %, versus 50 % pour les traitements standards. En juin 2023, le suivi des patients a même montré une hausse de 27 % de la survie globale. « Selon les registres, l'efficacité dans la vraie vie est en général très proche des résultats des essais cliniques », déclare Roch Houot.

Deux patientes, traitées à Saint-Louis, témoignent de la puissance de tir de ce traitement. « A l'âge de 60 ans, en 2014, j'ai ressenti une grande fatigue et une gêne respiratoire que j'ai attribuées à mon récent licenciement », raconte Nadine Chopin. Mais l'échographie révèle une masse dans l'abdomen : un lymphome B agressif. Après une chimiothérapie intense, le lymphome récidive au bout d'un an. En 2016, Nadine subit une autogreffe de cellules souches, mais rechute deux ans plus tard. En octobre 2018, elle reçoit des CAR-T. « Quinze jours plus tard, la masse tumorale qui comprimait mon rein avait totalement fondu » et la tumeur n'a pas récidivé depuis cinq ans et demi. « Cette thérapie m'a sauvé la vie ! »

Des difficultés d'approvisionnement

Fin 2018, ce sont des maux de ventre et une perte de poids importante qui alertent Isabelle d'Auzac de Lamartine, alors âgée de 68 ans. Le diagnostic de lymphome tombe. « J'ai reçu six cures de chimiothérapie qui n'ont pas marché. Par chance, en août 2019, j'ai pu bénéficier de CAR-T. » Quinze jours plus tard, elle grelotte, ressent une forte fièvre, se met à délirer : elle est transférée en réanimation. Après une semaine, elle peut sortir de l'hôpital. « J'avais l'angoisse du verdict du PET-scan », confie-t-elle, mais la masse tumorale a disparu. « Cinq ans plus tard, je suis en pleine forme... »

Et chez les plus jeunes ? En 2018, un essai a montré une survie globale de 76 %, un an après l'administration de CAR-T chez 75 enfants et jeunes adultes en rechute d'une leucémie aiguë lymphoblastique B. « Habituellement, la survie à six mois est proche de zéro », indique André Baruchel, hématologue pédiatrique à l'hôpital Robert Debré, à Paris. L'arrivée des CAR-T a été « un coup de tonnerre » dans le monde des leucémies et des lymphomes, dit-il. Son espoir serait de « remonter les lignes » pour traiter de jeunes malades déclarant d'emblée une forme grave. On attend les résultats d'un essai international mené dans ce sens.

Il y a des échecs et des rechutes, bien sûr. Et des essais cliniques qui font flop. Le plus cinglant,

en 2022, a été celui du Kymriah de Novartis, qui n'est pas parvenu à démontrer la valeur ajoutée de son poulain dans des lymphomes B.

Face à ce revers, Novartis a annoncé, en mars 2023, qu'il renonçait au seul site de fabrication industrielle de CAR-T en France, CellforCure, situé aux Ulis (Essonne). A ce jour, les cellules des patients traités en France doivent donc être envoyées aux Pays-Bas ou aux Etats-Unis pour être transformées en CAR-T. « Jusqu'à la fin 2023, il y avait des difficultés d'approvisionnement », déclare Pierre Cochat, car la production ne suivait pas la demande. Des tensions « aujourd'hui apaisées ».

Reste, aussi, cette alerte lancée en novembre 2023 par la FDA sur un risque de lymphomes T secondaires chez des patients traités par des CAR-T. Des événements jusqu'ici rares – vingt cas recensés pour plus de 34 000 patients traités – sur lesquels l'agence américaine mène l'enquête. Ces cancers secondaires proviennent-ils des CAR-T ? Des autres traitements, comme la chimiothérapie ? D'un risque inhérent aux patients ? La survie à long terme des patients est scrutée de près.

Autre question épineuse : les coûts, jugés « déments » par Pierre Cochat, « exorbitants » par Michel Sadelain. Des prix d'autant plus injusti-

fiés que ces médicaments ont été développés par des centres académiques. Les industriels, eux, n'ont fait que « copier et adapter les systèmes de production », dit Michel Sadelain.

Comment faire baisser la facture ? Plusieurs pistes. Si le nombre de produits devait augmenter ou les indications s'étendre, les industriels pourraient être contraints de réduire leurs tarifs. Une partie des CAR-T pourrait aussi être produite dans des centres académiques, « à des coûts environ trois fois moins élevés », ajoute Pierre Cochat.

Le potentiel de cette approche ne s'arrête pas aux cancers du sang. Dans le lupus systémique, une maladie auto-immune très handicapante, de premiers résultats ont été jugés « spectaculaires » par Jérôme Avouac, rhumatologue à l'hôpital Cochin, le 26 mars à l'Académie nationale de médecine. Non sans logique : en ciblant la protéine CD19, ces CAR-T détruisent les lymphocytes B qui s'attaquent aux tissus des patients. Des essais cliniques seront bientôt lancés.

Qu'en est-il des tumeurs solides ? De premières observations, chez un nombre très limité de malades, sont plus qu'encourageantes. Ainsi des glioblastomes, des tumeurs du cerveau très agressives. Le 13 mars, les résultats d'un essai

préliminaire chez trois patients étaient, là encore, jugés « assez spectaculaires » par Aurore Dougé, du CHU de Clermont-Ferrand. Le 24 avril, un autre essai donnait des résultats prometteurs dans des sarcomes.

Mais les cancers solides posent de nombreux défis : l'accès à la tumeur est compliqué, les CAR-T semblent s'épuiser plus vite et « les antigènes à cibler se trouvent souvent à l'intérieur des cellules cancéreuses, non en surface », explique Jeanne Galaine, responsable de la plate-forme de thérapies innovantes de l'EFS de Besançon. Injections locales ou répétées, ciblage de plusieurs antigènes à la fois, association à d'autres immunothérapies... sont autant de pistes suivies.

Rivalisant d'imagination, les chercheurs explorent « toutes sortes de combinaisons de signaux, visant à raffiner les fonctions des CAR-T », explique Michel Sadelain. Telle cette autre stratégie, visant à rendre ces traitements plus accessibles en préparant à l'avance des CAR-T à partir de donneurs sains, ciblant différents cancers. Pour l'heure, l'approche se heurte à un écueil : l'organisme du patient rejette ces cellules issues d'autres individus. Un défi de plus à relever. ■

FLORENCE ROSIER

LES PRÉMICES D'UNE PRODUCTION PUBLIQUE

La France accuse un gros retard par rapport à ses voisins en matière de structures publiques capables de produire des cellules CAR-T. Des villes comme Barcelone (Espagne), Londres, Stockholm, Erlangen (Allemagne), notamment, se sont dotées de centres de production académiques de CAR-T évalués dans des essais cliniques. A New York, un système de production de CAR-T a été mis au point par Isabelle Rivière dès 2007, au Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).

Mais la France se réveille. Le 16 avril, un consortium labellisé par l'Institut national du cancer a été créé pour

fédérer les recherches sur les CAR-T. A Besançon, l'Établissement français du sang (EFS) a été le premier centre du pays à produire des CAR-T académiques aux normes de « bonnes pratiques de fabrication » (BPF), très exigeantes en matière de sécurité.

A l'hôpital Saint-Louis à Paris, le centre MEARY a été autorisé, début 2020, à produire des médicaments de thérapie innovante pour les établissements de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et d'autres partenaires académiques ou industriels. « Nous allons bientôt commencer les premières fabrications de CAR-T aux normes BPF », explique son directeur, Jérôme

Larghero. Ces CAR-T devraient être utilisées dans différents essais cliniques.

A Suresnes (Hauts-de-Seine), une plate-forme de thérapie cellulaire unique en France vient de poser ses cartons : CellAction, créée par l'Institut Curie et intégrée au Paris Saclay Cancer Cluster (PSCC). Sa mission : « Accélérer l'innovation thérapeutique », explique Marion Alcantara, directrice médicale de la plate-forme. Ici, nous allons fabriquer des cellules CAR-T aux normes pré-BPF. Il existait un vide entre celles utilisées en recherche et celles évaluées lors des essais cliniques. C'est ce vide que nous voulons combler. » En effet, leurs protocoles de fabrication

diffèrent, ce qui peut modifier les résultats. Le PSCC finance la structure pour 11,7 millions d'euros et l'Institut Curie, pour 2 millions d'euros.

C'est dans ce centre que sera développée une stratégie visant à prolonger encore la durée de vie des CAR-T chez les patients. A cette fin, les chercheurs vont supprimer un gène qui tend à effacer la mémoire des cellules immunitaires. Pour l'heure, la méthode s'est avérée efficace chez la souris. C'est ce qu'ont montré, en 2024, l'équipe de Sebastian Amigorena (CNRS-Inserm-Institut Curie) et celle de l'immunologiste Michel Sadelain. ■

FL. R.

