

Les cellules CAR-T, des médicaments «vivants» qui révolutionnent la prise en charge du cancer

Cécile Thibert

Publié à 17:57

REPORTAGE - Une nouvelle plateforme de thérapies cellulaires et géniques vient d'ouvrir à l'Institut Curie. Objectif: trouver un traitement de la dernière chance qui sauve de plus en plus de vies.

Un matin de fin avril, dans des locaux refaits à neuf à Suresnes (Hauts-de-Seine), la D^r Marion Alcantara, hématologue et chercheuse à l'Institut Curie¹, se tient près d'un écran. « Vous voyez, en rouge, ce sont des cellules tumorales du poumon, et en noir les CAR-T cells », décrit-elle. Sur la vidéo, une multitude de petits points noirs s'agitent autour des points rouges, plus gros, jusqu'à les faire complètement disparaître. La conclusion semble évidente : les cellules CAR-T (prononcer « car-ti », car il s'agit de l'acronyme anglais de « *chimeric antigen receptor T* ») ont anéanti le cancer².

« CAR-T » : ces quatre lettres ne vous disent peut-être rien, mais elles sont en train de bouleverser l'oncologie³. Et pour cause : ce traitement personnalisé – qui consiste en une injection unique – parvient à guérir des malades condamnés car réfractaires à tous les traitements habituels. Depuis 2018, six thérapies CAR-T ont été autorisées par l'Agence européenne du médicament. Pour le moment, elles sont réservées à certains cancers du sang. Mais, partout dans le

monde, des scientifiques travaillent actuellement à étendre leur usage à d'autres types de cancers, et même à d'autres pathologies.

Les médecins sont unanimes : il s'agit d'une véritable révolution. Ce traitement a la spécificité d'utiliser le propre système immunitaire du patient pour détruire la tumeur, au contraire des anticancéreux classiques, qui s'attaquent, eux, aux cellules qui se multiplient rapidement, dont les cellules tumorales. C'est la raison pour laquelle on parle d'« *immunothérapie* »⁴. « *On s'est aperçu que, dans certains cas, s'en prendre au cancer ne suffit pas, il faut aussi renforcer les défenses immunitaires défaillantes du patient* », explique la D^r Florence Broussais, hématologue et directrice médicale de l'Institut Carnot Calym, dédié à la recherche et au développement de thérapies contre le lymphome.

En pratique, il s'agit de prélever les lymphocytes T du malade (des globules blancs chargés d'éliminer toutes les cellules anormales), puis de les modifier génétiquement en laboratoire. Cette reprogrammation va leur permettre d'exprimer à leur surface une molécule appelée CAR, qui va agir sur la tumeur comme la tête chercheuse d'un missile. En parallèle, le patient reçoit une chimiothérapie qui va éliminer les lymphocytes « naturels » et ainsi faire de la place aux cellules modifiées. Une fois réinjectées aux patients, ces dernières, devenues « *cellules CAR-T* », vont se multiplier, traquer et détruire les cellules cancéreuses. « *C'est la première fois que l'on utilise des cellules comme médicament, c'est un changement de paradigme en médecine. Nous sommes en train de passer de médicaments "inertes" à des médicaments vivants !* », se réjouit le P^r Roch Houot, chef du service d'hématologie au CHU de Rennes.

En 2012, Emily Whitehead a été la première enfant au monde à bénéficier de cette thérapie, à l'hôpital universitaire de Philadelphie, aux États-Unis. Rongée par une leucémie réfractaire à tous les traitements classiques, la fillette était condamnée. C'est là que des médecins ont proposé de l'inclure dans un essai clinique visant à tester les cellules CAR-T. Moins d'un mois plus tard, elle était débarrassée du cancer. Guérie depuis douze ans, la jeune femme est actuellement étudiante.

Coût prohibitif

Depuis, ces « *cellules médicaments* » ont fait du chemin. Trois types de cancers du sang sont particulièrement ciblés : les lymphomes, les leucémies aiguës lymphoblastiques et le myélome. Pour le moment, elles ne sont utilisées qu'en deuxième, troisième, voire quatrième recours, en cas d'échec des traitements classiques. Avec des résultats spectaculaires, même si l'efficacité n'est pas toujours garantie. « *Pour le lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire, par exemple, les études montrent que 50% des patients guérissent, là où moins de 10% survivaient avec les traitements standards* », rapporte la D^r Broussais. Chez les enfants et les jeunes adultes atteints d'une leucémie aiguë

lymphoblastique, la survie à trois ans dépasse les 50%, alors qu'elle était proche du néant, selon des données des hôpitaux parisiens (AP-HP).

Ces dernières années, le recours à ces thérapies personnalisées s'intensifie, malgré le coût prohibitif annoncé par les industries pharmaceutiques. L'autour de

malgré le coût prohibitif annoncé par les industries pharmaceutiques : autour de 350.000 euros l'injection (auxquels il faut ajouter environ 60.000 euros d'hospitalisation). « *Plus de 4000 patients ont bénéficié des cellules CAR-T en France depuis 2019* », renseigne le P^r Roch Houot, qui coordonne le registre national DESCAR-T, chargé de suivre tous les patients recevant un traitement CAR-T. Le chiffre semble faible, comparé aux 45.000 cas de cancers hématologiques détectés chaque année dans le pays. Mais le nombre d'injections est en nette augmentation. « *D'une année à l'autre, on constate un doublement du nombre de patients traités par cellules CAR-T* », note la D^r Broussais. Désormais, environ 150 patients reçoivent chaque mois le précieux médicament.

Retour à Suresnes, avec la D^r Marion Alcantara. L'hématologue a pris la tête de «*CellAction*», la nouvelle plateforme de thérapies cellulaires et géniques du Paris-Saclay Cancer Cluster à l'Institut Curie. Ici, l'ambition est de développer les thérapies CAR-T de demain. « *Nous ne sommes pas une usine de production de cellules CAR-T*, prévient le médecin. *Notre objectif est de développer des médicaments innovants et de mettre au point des procédés de développement qui pourront être transférés en pratique clinique.* »

Résultats très prometteurs

Ce laboratoire, qui a bénéficié de près de 14 millions d'euros de financements, est exclusivement équipé de machines de pointe, « *exceptionnelles* », selon la D^r Alcantara. Des « *cytomètres spectraux* » permettent par exemple de dénicher et d'analyser une cellule unique parmi des millions d'autres. Des microscopes automatiques ultra-sophistiqués donnent à voir l'invisible en couleurs, sur tablette numérique. Mais le clou du spectacle est une machine capable de réaliser presque seule toutes les étapes de fabrication d'un traitement CAR-T. « *Vous mettez le sang du patient d'un côté et vous obtenez la poche remplie de traitement de l'autre* », décrit la D^r Alcantara. Une sorte de « *Thermomix* » de la biologie. Habituellement, cette manipulation très technique mobilise un laborantin à plein temps pendant au moins trois jours.

En dépit des bénéfices indéniables qu'ils apportent, les CAR-T ont, comme tout médicament, des effets indésirables. La jeune Américaine Emily Whitehead, sauvée de justesse de sa leucémie, en a d'ailleurs fait les frais. L'injection de CAR-T avait entraîné chez elle une réaction très agressive du système immunitaire, appelée « *syndrome de libération des cytokines* ». « *Cette complication grave survient dans 2% à 20% des cas, cela dépend du type de CAR-T et du type de cancer* », indique le P^r Yves Chalandon, chef du service d'hématologie aux hôpitaux universitaires de Genève. « *Nous avons appris à anticiper cette réaction et à la maîtriser, grâce à des anti-inflammatoires puissants* », poursuit-il. Les CAR-T peuvent aussi provoquer des complications neurologiques (encéphalopathie, crises d'épilepsie...), infectieuses ou encore hématologiques dans les semaines qui suivent l'injection. Mais, là aussi, des antidotes existent.

« *C'est un traitement fort, potentiellement dangereux* », confirme le P^r Roch Houot. « *Environ 20% des patients nécessitent un passage en réanimation, mais la quasi-totalité en reviennent. Une fois passé ce cap critique, les choses rentrent dans l'ordre* », poursuit le spécialiste. Au-delà de ces complications immédiates, il existe un risque très faible de développer un cancer secondaire à plus long terme. « *Ce risque est attentivement surveillé* », assure l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) au *Figaro*. Pour cette raison, tout patient traité par un CAR-T doit obligatoirement être suivi pendant quinze ans. Pour autant, « *à ce jour, la balance bénéfico-risque reste positive quelle que soit l'indication autorisée* », affirme l'ANSM.

L'amélioration de ces thérapies cellulaires n'a plus de limite technologique. Désormais, la seule limite, c'est l'imagination humaine

Pas de doute : les cellules CAR-T vont devenir incontournables en médecine dans les années à venir. « *L'hématologie a la chance d'avoir inauguré ce traitement, mais l'impact va aller bien au-delà, et même au-delà de la cancérologie* », confirme le P^r Houot. Le « *père* » scientifique de cette découverte, le médecin franco-canadien Michel Sadelain, est d'ailleurs pressenti pour le prix Nobel de médecine. L'année dernière, ce chercheur spécialiste du système immunitaire, installé aux États-Unis depuis une trentaine d'années, a reçu le Breakthrough Prize, le prix scientifique le mieux doté au monde (plus de 15 millions de dollars), considéré comme une antichambre du Nobel.

Partout, des équipes s'activent maintenant à l'adapter aux cancers dits « *solides* ». La plateforme dirigée par la D^r Marion Alcantara prévoit de tester à horizon 2026 un nouveau type de CAR-T dirigé contre différents cancers (*poumon*⁵, *gynécologiques*⁶, pancréas, foie etc.). Très récemment, des résultats très prometteurs ont également été obtenus dans le glioblastome, le cancer cérébral le plus fréquent chez l'adulte, et dans le neuroblastome, un cancer pédiatrique. Des essais cliniques sont également en cours pour des maladies auto-immunes réfractaires aux traitements classiques, comme le lupus. « *L'amélioration de ces thérapies cellulaires n'a plus de limite technologique. Désormais, la seule limite, c'est l'imagination humaine* », estime la D^r Alcantara. Et, sans doute, le coût des traitements.

Le Figaro.fr: - <https://sante.lefigaro.fr/medecine/les-cellules-car-t-des-medicaments-vivants-qui-revolutionnent-la-prise-en-charge-du-cancer->

20240512

1) <https://www.lefigaro.fr/conjoncture/l-institut-curie-veut-faire-le-pont-entre-la-recherche-et-les-biotechs-20201005>

2) <https://www.lefigaro.fr/sciences/une-inegalite-d-acces-aux-soins-schizophreniques-le-difficile-acces-a-la-medecine-de-precision-face-au-cancer->

20230915

3) [http://www.lefigaro.fr/sciences/sarah-blagden-oncologue-nous-devrions-parvenir-a-creeer-un-vaccin-pour-prevenir-le-cancer-du-poumon-](http://www.lefigaro.fr/sciences/sarah-blagden-oncologue-nous-devrions-parvenir-a-creeer-un-vaccin-pour-prevenir-le-cancer-du-poumon-20240426)

20240426

4) <https://www.lefigaro.fr/sciences/cancer-l-immunotherapie-desormais-en-pole-position-20231007>

5) <http://www.lefigaro.fr/sciences/un-vaccin-prometteur-contre-un-type-de-cancer-du-poumon-20230912>

6) <http://www.lefigaro.fr/sciences/cancers-gynecologiques-quels-sont-les-signes-a-surveiller-20230915>