

SLLC: présentant l'information la plus récente pour les patients, les proches aidants et les professionnels de la santé.

Introduction

La chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont les bases du traitement contre le cancer. Des avancées dans le domaine de l'immunologie (une branche de la science qui étudie tous les aspects du système immunitaire) ont toutefois permis de mieux comprendre de quelles façons les propres mécanismes de défense du corps humain peuvent être utilisés pour améliorer les résultats et atténuer certains des effets indésirables toxiques du traitement pour les patients atteints d'un cancer du sang. Les chercheurs sur le cancer étudient maintenant des moyens d'exploiter le système immunitaire pour détruire les cellules cancéreuses.

Le système immunitaire défend le corps contre les infections et le cancer. Il se compose de milliards de cellules de différentes catégories. Les lymphocytes, un type de globule blanc, forment en grande partie le système immunitaire. Il existe trois types de lymphocytes : les lymphocytes B (cellules B), les lymphocytes T (cellules T) et les cellules tueuses naturelles (natural killer ou Nk). Les cellules B produisent des anticorps servant à combattre les infections, tandis que les cellules T et les cellules NK tuent directement les cellules infectées ou cancéreuses et communiquent avec les autres cellules du système au moyen de substances chimiques appelées « cytokines ».

Les lymphomes et les leucémies à cellules B surviennent lorsque les cellules B normales subissent des mutations (changements) et deviennent cancéreuses. Ces cellules B cancéreuses se multiplient ensuite et prennent la place des cellules B normales.

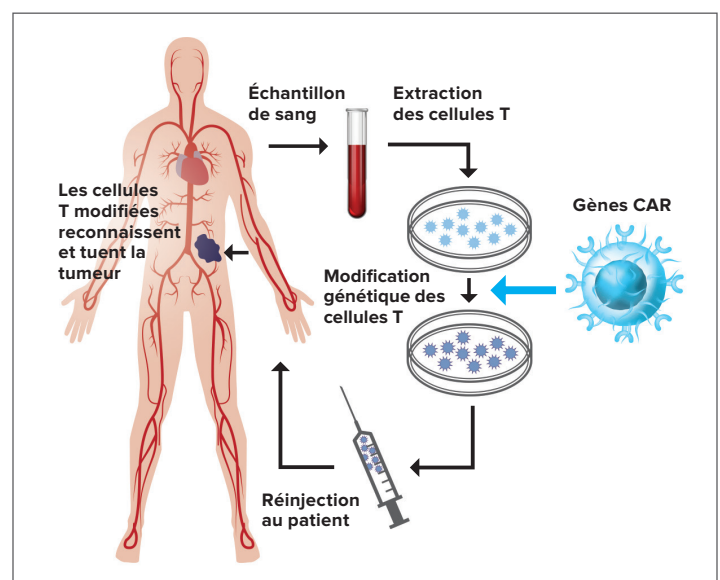
L'immunothérapie améliore la capacité du corps à détecter et à tuer les cellules cancéreuses. Cette approche thérapeutique est fondée sur le concept selon lequel les cellules immunitaires ou les anticorps sont capables de reconnaître et de tuer les cellules cancéreuses. Les cellules immunitaires ou les anticorps peuvent être fabriqués en laboratoire ou par un fabricant de produits pharmaceutiques dans des conditions strictement contrôlées par les autorités gouvernementales, pour ensuite être administrées aux patients afin de traiter le cancer. On distingue plusieurs types d'immunothérapie. Certaines sont déjà approuvées, tandis que d'autres sont à l'étude dans des essais cliniques qui visent à vérifier si elles peuvent permettre de traiter efficacement divers types de cancer.

L'un des types d'immunothérapie consiste en la modification génique des propres cellules T du patient pour qu'elles reconnaissent et attaquent les cellules cancéreuses. Les récepteurs qui sont produits à la surface des cellules T sont appelés « récepteurs d'antigènes chimériques ». Ce traitement est appelé « immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T ».

Pour ce type de thérapie, un échantillon de sang est prélevé chez le patient et envoyé dans un laboratoire où les cellules T sont séparées des autres cellules. Ces cellules T sont ensuite modifiées pour exprimer un récepteur spécifique, qui permettra aux cellules T génétiquement modifiées de trouver et de tuer les cellules cancéreuses. Les cellules T modifiées sont ensuite multipliées en laboratoire et réinjectées au patient par voie intraveineuse.

L'antigène (toute substance qui amène le système immunitaire à produire des anticorps contre elle) le plus souvent ciblé dans les essais cliniques qui étudient l'utilisation des cellules CAR-T pour le traitement de la leucémie et du lymphome est appelé « classe de différenciation (CD) 19 ». Des essais ciblant d'autres antigènes (BCMA, CD22, CD123, ROR-1, ligands de NKG2D) sont aussi en cours. CD19 est exprimé à la surface de pratiquement toutes les cellules B saines et cancéreuses, y compris les cellules B de lymphome et de leucémie. CD19 n'étant exprimée sur aucune autre cellule saine que les cellules B, elle représente une cible idéale pour l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T.

Fonctionnement de l'immunothérapie fondée sur les cellules T porteuses d'antigènes chimériques



Utilisé avec la permission de la Stiliyan Petrov Foundation (SPF) et de la faculté d'hématologie de la University College London, au Royaume-Uni.
www.thestiliyanpetrovfoundation.com/cart-t-cell.html

Des cellules T sont prélevées chez un patient.

Les cellules T sont prélevées par aphaérèse, un processus qui consiste à prélever du sang et à en retirer un ou plusieurs composants (comme le plasma, les plaquettes ou les globules blancs). Les autres éléments sanguins sont ensuite réinjectés au patient.

Les cellules T sont génétiquement modifiées en laboratoire.

Les cellules T sont envoyées à un laboratoire ou à un fabricant de produits pharmaceutiques, qui les modifie génétiquement pour les doter de récepteurs d'antigènes chimériques (CAR) sur leur surface.

Après cette modification génétique, les cellules T sont désignées sous le nom de « cellules T porteuses de récepteurs d'antigènes chimériques » ou cellules CAR-T.

Les récepteurs d'antigènes chimériques sont des protéines qui permettent aux cellules T de reconnaître un antigène sur des cellules cancéreuses ciblées.

Les cellules CAR-T génétiquement modifiées sont ensuite multipliées. On stimule la croissance des cellules T génétiquement modifiées du patient en laboratoire jusqu'à ce qu'il y en ait des millions. Une fois qu'elles ont atteint un nombre suffisant, les cellules sont congelées et envoyées à l'hôpital ou au centre de traitement du patient.

Les cellules CAR-T sont administrées au patient à l'hôpital ou au centre de traitement. Beaucoup de patients reçoivent un bref cycle de chimiothérapie avant une transfusion de cellules CAR-T. Après avoir été réinjectées dans le sang du patient, ces cellules se multiplient. Elles entrent en mode « attaque » en reconnaissant et en tuant les cellules cancéreuses qui possèdent l'antigène ciblé sur leur surface.

Les cellules CAR-T aident à prévenir la rechute.

Les cellules CAR-T peuvent rester dans l'organisme longtemps après avoir été transfusées au patient. Elles le protègent contre les risques de rechute; par conséquent, cette thérapie entraîne souvent des rémissions à long terme.

À l'heure actuelle, l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T n'est offerte qu'aux patients qui participent à un essai clinique. Les protocoles d'essais cliniques varient; les soins peuvent être offerts en milieu hospitalier ou dans un centre de traitement. Les patients peuvent être obligés de séjourner au centre de traitement ou de rester à proximité avant, pendant ou après la thérapie. Certains protocoles exigent que les patients confirment qu'une personne sera disponible pour s'occuper d'eux avant pour être autorisés à participer à l'essai clinique.

Effets secondaires possibles de l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T

Syndrome de libération de cytokines. L'un des effets toxiques graves associés à l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T est le syndrome de libération de cytokines. Ce syndrome est le résultat de l'activation des cellules T; sa présence indique donc une réponse positive à la thérapie. Les cellules CAR-T réinjectées qui entrent en contact avec leurs cibles sont rapidement activées et des cytokines (messagers chimiques qui aident les cellules T à accomplir leurs tâches) sont sécrétées. Les symptômes associés à une forme bénigne de libération de cytokines s'apparentent souvent à ceux d'infections virales, comme la grippe.

Avec l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T, de grandes quantités de cytokines sont produites par le système immunitaire activé. Dans ce contexte, le syndrome de libération de cytokines peut causer une forte fièvre, une baisse de la tension artérielle ou une mauvaise oxygénation des poumons (une condition qui exige une oxygénothérapie temporaire). Certains patients souffrent de délire, de confusion et de convulsions pendant le traitement. Ces symptômes apparaissent généralement dans les premières semaines de la thérapie. On ne comprend pas tout à fait ce qui cause les symptômes du syndrome de libération de cytokines. L'une des explications possibles est que les cellules CAR-T sécrètent des cytokines. Ces symptômes sont toutefois réversibles.

Dans le cadre d'une étude réalisée auprès de 40 patients, un peu plus de la moitié d'entre eux ont présenté un syndrome de libération de cytokines à différents degrés, soit le grade 1 – bénin (10 %), le grade 2 – modéré (17 %), le grade 3 – grave (15 %) et le grade 4 – potentiellement mortel (15 %). Le syndrome de libération de cytokines de grade 1 était bénin et a pu être traité avec des médicaments pour faire baisser la fièvre; le syndrome de grade 4 a parfois mis en danger la vie des patients et a nécessité une ventilation assistée.

Les patients dont la maladie est particulièrement grave avant l'injection des cellules CAR-T sont plus susceptibles de présenter les manifestations les plus aiguës du syndrome. Les chercheurs ont découvert que les patients chez qui les réactions étaient les plus importantes exprimaient des niveaux élevés d'interleukine (IL)-6, une cytokine sécrétée par les cellules T en réponse à une inflammation. Les médecins ont mis au point des plans de traitement pour les cas les plus graves. On a parfois recours à des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire comme les corticostéroïdes. D'autres méthodes pour réduire la fréquence des cas graves de syndrome de libération de cytokines sont actuellement à l'étude, dont l'administration de l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T en doses multiples et la réduction du fardeau de la maladie avant la transfusion de cellules CAR-T.

Aplasia des cellules B. L'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T qui cible les antigènes se trouvant à la surface des cellules B détruit les cellules B cancéreuses, mais aussi les cellules B saines. Par conséquent, l'aplasie des cellules B (nombre peu élevé ou absence de cellules B) est un effet indésirable auquel on peut s'attendre. Une absence de cellules B peut nuire à la capacité de l'organisme de produire les anticorps qui le protègent contre les infections. La thérapie de substitution par immunoglobuline intraveineuse est utilisée pour prévenir les infections. On ignore pendant combien de temps la diminution du nombre de cellules B persiste, mais on sait qu'aucun effet secondaire à long terme n'a été observé.

Syndrome de lyse tumorale (SLT). Un autre des effets secondaires connus de l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T est le syndrome de lyse tumorale. Il s'agit d'un ensemble de complications métaboliques qui peuvent être occasionnées par la décomposition des cellules mourantes, généralement au début de traitements toxiques contre le cancer. Le SLT peut cependant survenir un mois ou plus après l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T. Tout traitement causant la décomposition des cellules cancéreuses, y compris les cellules CAR-T, peut engendrer cette complication potentiellement mortelle pour laquelle on a recours à un traitement de soutien standard.

Résultat, limites et perspectives d'avenir de l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T

Les résultats préliminaires des essais cliniques portant sur l'utilisation des cellules CAR-T sont impressionnants et semblent très prometteurs pour les patients atteints d'un cancer du sang. L'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T pourrait être une option pour ceux dont la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) a récidivé après une chimiothérapie intensive ou une greffe de cellules souches. Dans le cadre de certaines études, jusqu'à 90 % des enfants et des adultes atteints d'une LLA ayant récidivé plusieurs fois ou qui n'ont pas répondu aux traitements courants ont obtenu une rémission après une immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T. Les études sur l'administration de ce type de thérapie chez des patients souffrant d'autres types de cancer, dont la leucémie lymphoïde chronique (LLC), certains types de lymphomes non hodgkiniens (LNH), y compris le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome folliculaire, et le myélome multiple, sont également très encourageantes.

Bien que les premiers résultats de l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T aient déjà été observés, la plupart des patients qui participent à ces essais cliniques ne sont suivis que depuis peu de temps. Au terme de ces essais, ils fourniront de l'information sur la durée de la réponse au traitement à long terme. Il est important que davantage d'enfants et d'adultes participent à des essais cliniques, car en étudiant des

échantillons de plus grande taille sur une plus longue période, les chercheurs seront mieux en mesure de comprendre les effets de ce type de thérapie, de trouver des moyens d'en réduire la toxicité et d'améliorer la gestion de celle-ci.

Les chercheurs en sont aux premières étapes de l'étude de ce traitement. Des études sont en cours afin de trouver des moyens d'améliorer la production de cellules CAR-T, de cerner des cibles et des récepteurs additionnels et d'atténuer les effets indésirables de l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T.

Nous sommes là pour vous aider

La SLLC offre gratuitement de l'information et du support aux patients et aux familles touchés par un cancer du sang.

1-866-637-0281 | sllcanada.org

Remerciements

La SLLC remercie :

Saar Gill, M. D., Ph. D.

Professeur adjoint de médecine
Hôpital de l'Université de la Pennsylvanie
Philadelphie, Pennsylvanie

Références

Barrett D, Singh N, Porter D, et collab. Chimeric antigen receptor therapy for cancer. *Annual Review of Medicine*. 2014;65:333-347.

Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et collab. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *British Journal of Haematology*. 2010;149(4):578-586.

Kochenderfer JN. Genetic engineering of T cells in leukemia and lymphoma. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2014;12(3):190-192.

Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et collab. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(6):540-549.

Kudchodkar SB et Maus V. « Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for leukemia and beyond. » OncoLive. 29 août 2014. Disponible à www.onclive.com/publications/contemporary-oncology/2014/August-2014/Chimeric-Antigen-Receptor-CAR-T-Cell-Immunotherapy-for-Leukemia-and-Beyond. Consulté le 27 janvier 2016.

Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et collab. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015;385(9967):517-528.

Magee M et Snook A. Challenges to chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy for cancer [review]. *Discovery Medicine*. 2014;18(100):265-271.

Maude SL, Frey N, Shaw PA, et collab. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(16):1507-1517.

Maude S, Teachey D, Porter D, et collab. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(26):4017-4023.

National Cancer Institute. CAR T-Cell Therapy: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers. Disponible à www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells. Mis à jour le 16 octobre 2014. Consulté le 28 janvier 2016.

Porter DL, Lacey SF, Hwang W, et collab. Cytokine release syndrome (CRS) after chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for relapsed/refractory (R/R) CLL. Oral and Poster Abstracts. 56th Annual American Society of Hematology Annual Meeting and Exhibition. Décembre 2014.

Porter DL, Levine BL, Kalos M, et collab. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):725-733.

Shi H, Sun M, Liu L, et collab. Chimeric antigen receptor for adoptive immunotherapy of cancer: latest research and future prospects. *Molecular Cancer*. 2014;13:219-226.

The Stiliyan Petrov Foundation (SPF). Engineering the immune system to treat cancer. Disponible à www.thestiliyanpetrovfoundation.com/cart-t-cell.html. Consulté le 27 janvier 2016.

Cette publication vise à fournir de l'information à jour sur le sujet traité. Elle est offerte à titre de service public par la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC). À noter que la SLLC ne fournit pas de services médicaux ni autres services professionnels.