

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 15 Septembre 2020

Hôpital cantonal de Genève

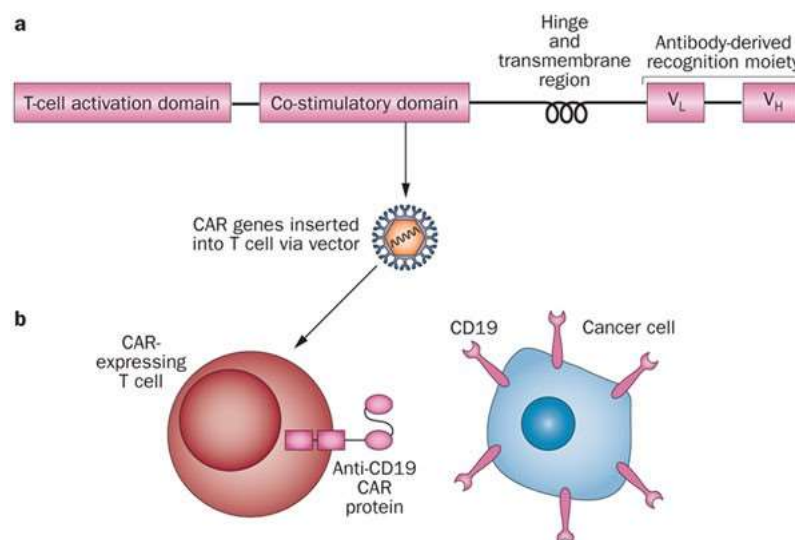
Focus sur les CAR-T cells : une nouvelle génération de traitements pour les hémopathies malignes

Dr F. Simonetta/ Dre S. Morin

Les CAR-T cells sont des lymphocytes T avec un récepteur d'antigène chimérique leur permettant de se fixer spécifiquement et directement (sans l'intervention d'une cellule présentatrice d'antigène) à la protéine CD19 exprimée à la surface du lymphocyte B.

Pour ce faire des lymphocytes T du patient ont été prélevés par aphérèse, puis après multiplication, ils ont été infectés par un rétrovirus leur transférant le gène antiCD19 leur permettant de synthétiser une protéine de surface antiCD19. Les cellules sont ensuite de nouveau multipliées puis congelées avant d'être renvoyées à l'hôpital du patient où elles pourront être transfusées.

La protéine **CD19** est un antigène leucocytaire humain retrouvé à la surface des lymphocytes B (dits improprement cellules B). Elle est un constituant essentiel du corécepteur du récepteur des lymphocytes B (BCR, pour B cell receptor). Elle est encodée par le gène **CD19** qui est porté par le chromosome 16 chez l'humain. (Wiki)



Il y a deux CAR-T cells sur le marché actuellement, l'Axicabtagene Ciloleucel (axi-cell) et le Tisagenleucel (tisa-cell), avec la caractéristique anti CD19 destinés à traiter le **lymphomes B à grandes cellules (DLBCL)** ayant rechutés après un 1^{er} et un 2^e traitement, et **les leucémies lymphatiques aigües à cellules B (LLA-B)** ayant rechuté, aussi après un 1^{er} puis un 2^e traitement.

Pour les DLBCL, un 1^{er} traitement conduit à 60% de rémission, 20% de récives, et 20% de résistance, et un 2^e traitement à 10% de guérison, 10% de récive, et 20% de résistance. On estime la survie globale à 2 ans de 20% lors d'une récive ou de maladie résistante.

C'est à ces patients que les essais cliniques ZUMA-1 (Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma) et JULIET (Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma) étaient destinés.

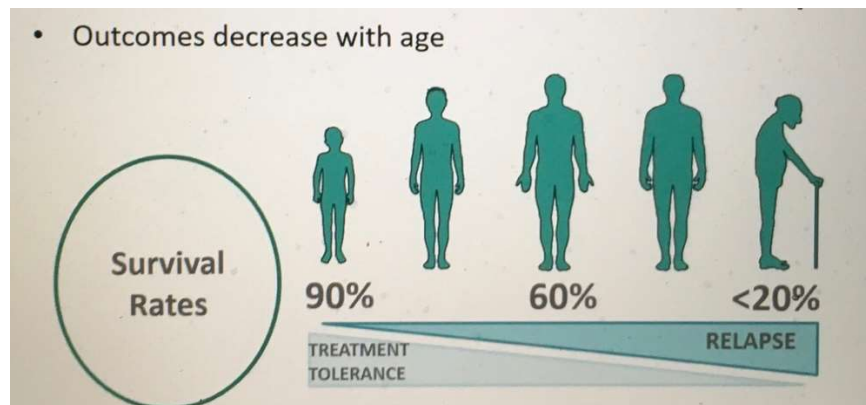
Elles ont montré toutes les 2 une survie augmentée à 50% à long terme (plus que 2 ans).

Idem pour l'étude française (C. Thieblemont, EHA 2020).

Actuellement pour les DLBCL (si j'ai bien compris ?) sont à l'étude les traitements avec CAR-T cells déjà en 2e ligne (ZUMA-7, BELINDA, TRANSCEND-PILOT 017006), voire même en 1^{ère} ligne (SD/PD after C2 ; ZUMA-12).

Pour ce qui est des **leucémies lymphatiques aiguës B (B-ALL)**, c'est un cancer fréquent surtout chez l'enfant, qui présente une survie à 5 ans de 90% mais qui présente aussi un taux de rechute de 20%, et une survie après rechute de 40%.

La tolérance au traitement diminue en fonction de l'âge, et les rechutes augmentent.



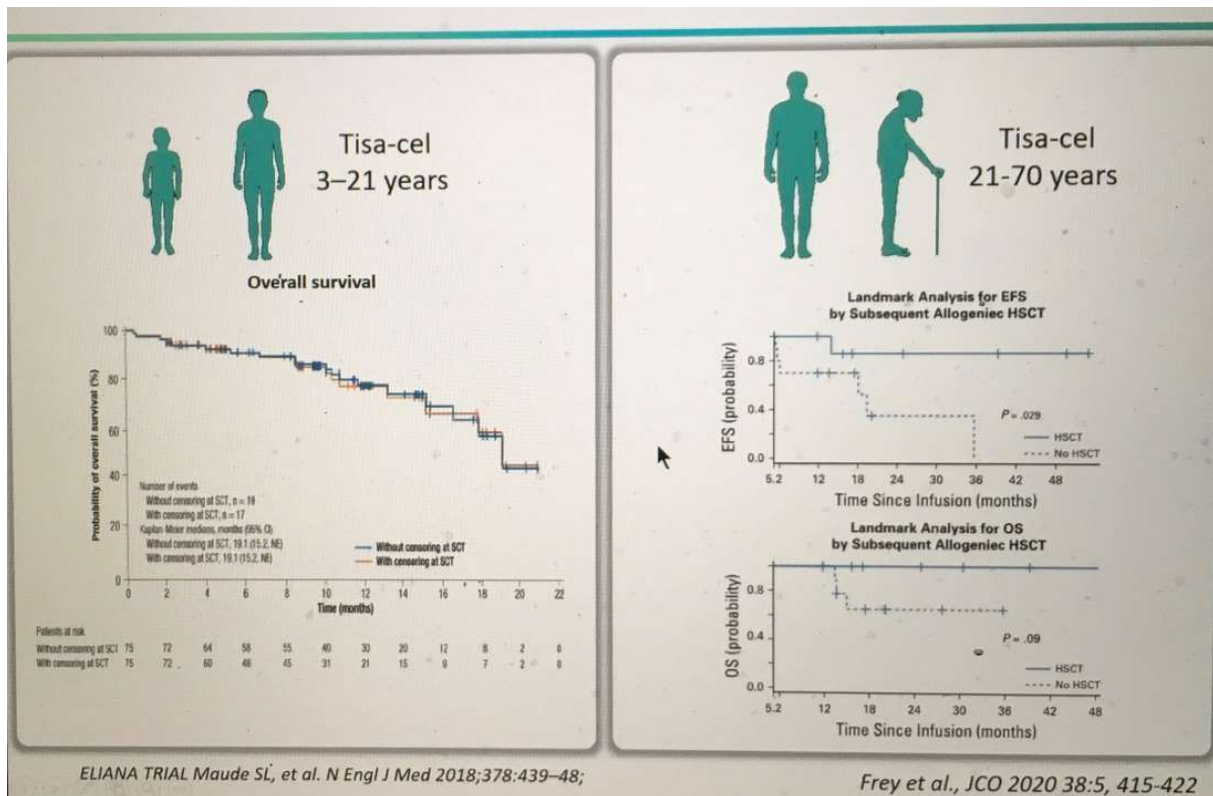
L'étude ELIANA (Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia) chez des patients en rechute ou avec une maladie réfractaire a montré 60% de survie à 2 ans.

Pour les personnes plus âgées qui supportent mal la toxicité des CAR-T cells, on a essayé de diminuer les doses de CAR-T cells mais ça ne marche pas ; ce qui marche par contre c'est de fragmenter les doses mais les risques de récives après « MRD negative response » augmentent avec l'âge entre 40 et 50%

MRD= minimal residual disease (An MRD negative result means that no disease was detected after treatment).

La question se pose s'il ne faudrait effectuer une allogreffe de moelle osseuse après un traitement de CAR-T cells pour une LLA B chez les patients plus âgés (21-70 ans)?

La réponse semble être positive, la survie est meilleure si l'on greffe après contrairement à ce qui se passe chez les moins de 21 ans, où la greffe n'apporte rien.



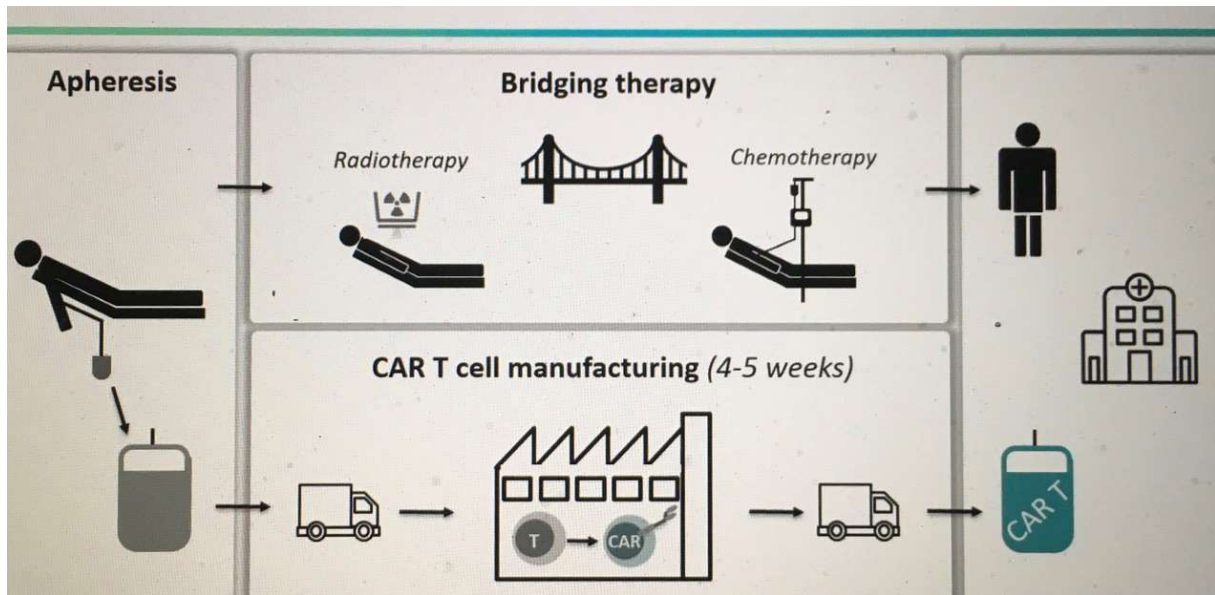
(STC et HSTC c'est stem cell transplantation et Human stem cell transplantation)

Pratiquement comment ça se passe ?

Le patient est présenté au tumor board, qui transmet à la consultation CAR-T.
 Si le CAR-T board est « preneur » le patient est convoqué pour une aphérèse pour prélever ses lymphocytes T, qui sont ensuite envoyés à l'entreprise qui va se charger de les modifier génétiquement.

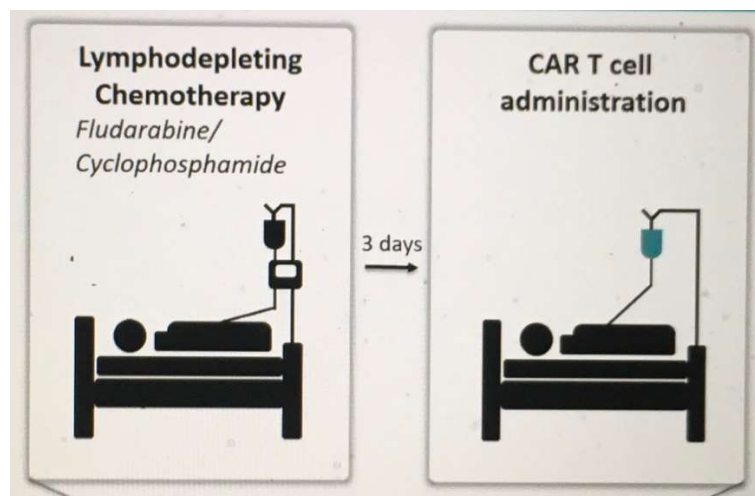
Ça prend environ 4-5 semaines, jusqu'à ce que les CAR-T cells congelés soient renvoyés à l'hôpital du patient.

Pendant l'intervalle, il peut être parfois nécessaire de maintenir le patient par une « bridging therapy » consistant en radio et/ou chimiothérapie.



Le patient doit ensuite être déplété en lymphocytes (pour faire de la place aux CAR-T cells), et cela se fait avec des chimiothérapies de Fludarabine /Cyclophosphamide.

Après 3 jours, le patient reçoit son infusion de CAR-T cells.



Le patient reste hospitalisé pendant environ 2 semaines pour faire face aux complications puis est suivi en ambulatoire pendant 3 mois.

La complication principale survient en moyenne dans la 1^{ère} semaine...c'est la Cytokine release syndrom (CRS) qui peut ne se manifester que par de la fièvre mais aussi par une insuffisance multi-organe, shock, et dont le traitement consiste en Tocilizumab qui est un anti IL6. Souvent le patient est aux soins intensifs.

La 2^e complication c'est "l'Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrom (ICANS)" qui débute au 4^e jour et dure 2 semaines environ.

Ça va du simple tremblement à la crise comitiale et au coma. Le traitement consiste en stéroïdes à hautes doses.

Le pronostic est favorable dans 98% des cas.

Les autres complications sont les infections, pendant les 3 mois suivants.

A plus long terme, il y a l'hypogammaglobulinémie et, à très long terme, comme après toutes les chimiothérapies, les cancers secondaires.

On retiendra que le traitement des DLBCL et des LLA-B avec les CAR-T cells est un réel progrès.

Que les suites du traitement peuvent être dans les 1ères semaines assez « **Rock & Roll** » mais que le pronostic est bon dans la grande majorité des cas.



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch