

Information patient

Cellules CAR-T

en cas de lymphome

Thérapie

Introduction

La thérapie par cellules CAR-T (CAR pour Chimeric Antigen Receptor) est une immunothérapie inédite employant des lymphocytes T génétiquement modifiés pour être dotés de récepteurs synthétiques spécifiques à un antigène (Wikipédia).

Thérapie très prometteuse servant à traiter certains types de lymphomes et certaines leucémies, la thérapie par lymphocytes T avec récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) a fait les gros titres. C'est une méthode thérapeutique encore relativement nouvelle, avec peu de traitements autorisés et dont beaucoup sont encore au stade de développement clinique. Pour mieux comprendre ce qu'implique ce traitement pour les patients atteints de lymphomes, nous souhaitons expliquer, dans ce reportage, la science derrière les cellules CAR-T et ce que les patients peuvent attendre de ce traitement, y compris en ce qui concerne les effets secondaires et le suivi médical.

Il est important de noter que les différentes thérapies par cellules CAR-T présentent différentes structures de CAR et suivent leur propre processus de fabrication, même si elles sont basées sur la même science et sur les mêmes principes. Comme les produits ne sont pas strictement les mêmes, ils peuvent potentiellement avoir des profils de sécurité et des stratégies d'administration et de gestion différents.

Il est également important de savoir que la thérapie par cellules CAR-T n'est conduite que dans des centres de traitements sélectionnés et spécialisés. Cela permet de garantir que le personnel médical a été formé en conséquence et dispose des connaissances techniques correspondantes nécessaires pour délivrer des soins optimaux aux patients dans le cadre de ce traitement complexe. La thérapie par cellules CAR-T présente également une chaîne de soins onéreuse et complexe, et nécessite des mesures pour aménager convenablement les centres de traitement.

Remerciements

Nous remercions la Lymphoma Coalition pour nous avoir autorisés à utiliser le rapport «CAR-T-Therapy in Lymphoma» comme base pour ces informations patient.

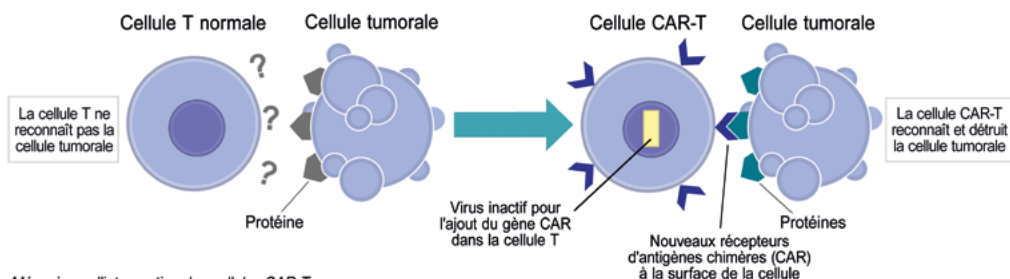
Nous avons bénéficié d'une assistance précieuse de la part du docteur Urban Novak, médecin-chef en oncologie à Inselspital Bern à Berne, qui a contribué au texte et y a appliqué une révision scientifique.

La science derrière la thérapie par cellules CAR-T

La thérapie par cellules CAR-T est une thérapie inédite connue comme une immunothérapie. Le propre système immunitaire du patient est mis à contribution pour traiter son cancer. Les lymphocytes T sont un des éléments clés du système immunitaire. Ce sont des globules blancs qui reconnaissent les pathogènes présents dans l'organisme. Dès que des pathogènes sont détectés, les lymphocytes T activent le système immunitaire, qui va les localiser et les éliminer. Les

lymphocytes T peuvent détecter et détruire les cellules de lymphomes, mais la réaction peut ne pas suffire à éliminer toutes les cellules de lymphomes de l'organisme. Grâce à une modification génétique à l'extérieur du corps du patient, les lymphocytes T sont reprogrammés en cellules CAR-T. À l'aide des récepteurs antigéniques chimériques (CAR, pour Chimeric Antigen Receptor), les cellules CAR-T reconnaissent les cellules de lymphome, s'y accrochent et les tuent.

Virus inactif



Mécanisme d'intervention des cellules CAR-T

Le processus de traitement par cellules CAR-T général est divisé en plusieurs étapes. Il faut noter que des variations de ces

procédures peuvent exister pour différents produits de cellules CAR-T, qui peuvent être développés par différents fabricants.

Produit CAR-T



Protocole du processus du traitement CAR-T

1. Dépistage

La thérapie par cellules CAR-T n'est actuellement disponible que pour un nombre réduit de patients. Ces derniers subissent des examens approfondis pour garantir qu'ils présentent les conditions requises pour le traitement.

À quoi doivent s'attendre les patients au cours de cette phase?

Avant toute chose, un entretien entre le médecin et le patient est nécessaire pour déterminer les antécédents médicaux. Pour cela, il est nécessaire de garantir que toutes les conditions requises pour une thérapie par cellules CAR-T sont remplies. Le médecin référent doit présenter tous les rapports médicaux nécessaires à la procédure de clarification (y compris les rapports pathologiques actuels, l'imagerie, histologie, les résultats de laboratoire, l'anamnèse et d'autres informations).

2. Récupération de lymphocytes T par leucaphérèse

La thérapie par cellules CAR-T commence par une prise de sang du patient, lors de laquelle le sang est prélevé à l'aide d'une machine spéciale qui isole les globules blancs contenant les lymphocytes T. Le reste du sang est ensuite réinjecté au patient. Cette procédure est appelée aphérèse ou leucaphérèse.

À quoi doivent s'attendre les patients au cours de cette étape?

Lors de cette procédure, un petit cathéter intraveineux est installé sur le patient, qui reste normalement au lit ou installé dans un fauteuil confortable. Pendant la prise de sang, le patient doit rester immobile pendant 3 à 6 heures. Pendant cette période, en raison de la baisse du taux de calcium, le patient peut ressentir un engourdissement, des fourmillements ou des crampes musculaires. Cela peut facilement être traité en

administrant du calcium, soit par voie orale, soit via le cathéter intraveineux.

3. Production de cellules

Dès la fin de l'aphérèse, les cellules sont envoyées à des laboratoires spécialisés où elles seront génétiquement transformées en cellules CAR-T. En laboratoire, à l'aide de virus inactifs, des gènes de récepteurs antigéniques chimériques (CAR-Gen) sont ajoutés à l'ADN des lymphocytes, ce qui en fait des cellules CAR-T plus à même de détecter et de détruire les cellules cancéreuses. De fait, ces cellules sont un médicament vivant, qui sera réadministré aux patients. Comme le nombre de cellules CAR-T nécessaire à cette thérapie est important, ce processus peut durer plusieurs semaines. Dès que suffisamment de cellules CAR-T ont été fabriquées et que les contrôles qualité de rigueur ont été menés, les cellules sont congelées avant d'être renvoyées au centre de traitement. Les cellules CAR-T pourraient être stockées pour une période plus longue (plus d'un an) dans des installations de congélation adaptées. Actuellement, la durée de la production des cellules CAR-T en Suisse est de 3 à 4 semaines (qui comprend l'envoi des lymphocytes prélevés et le renvoi des cellules CAR-T produites au centre de traitement). Mais ce temps dépend du type de cellules CAR-T produites.

À quoi doivent s'attendre les patients au cours de cette étape?

Pendant que les patients attendent la production des cellules CAR-T, ils peuvent recevoir une chimiothérapie plus faiblement dosée (chimiothérapie provisoire) pour réduire la progression de la tumeur. Tous les patients n'ont pas besoin d'une telle thérapie provisoire.

Les chimiothérapies provisoires peuvent varier significativement et dépendent du diagnostic, de la charge tumorale et de l'âge du patient. C'est pour cela que chaque pa-

tient ayant besoin d'une thérapie provisoire reçoit un traitement individuel pour que sa maladie soit gardée sous contrôle jusqu'à ce que la perfusion de cellules CAR-T soit prête. Contrairement à une transplantation de cellules souches hématopoïétique, il n'est pas nécessaire que les patients présentent une réponse complète au traitement provisoire avant la perfusion de cellules CAR-T.

4. Thérapie de déplétion immunitaire

Avant la perfusion de CAR-T, le patient subit une immunodéplétion, c'est-à-dire une chimiothérapie censée réduire le nombre de cellules immunitaires. Dans le cas de Kymriah, l'administration se fait 2 à 14 jours à l'avance. Dans le cas de Yescarta, c'est 5, 4 et 3 jours avant la perfusion de cellules CAR-T (référence : informations techniques de Kymriah et Yescarta).

Dans tous les cas, les effets secondaires doivent être discutés avec le médecin traitant.

5. Perfusion de cellules CAR-T

Les cellules CAR-T sont décongelées dans le centre de traitement et administrées aux patients en intraveineuse.

Les cellules CAR-T sont décongelées dans le centre de traitement et administrées aux patients en intraveineuse.

Le patient est examiné par le médecin traitant pour déterminer si le statut clinique a changé et, le cas échéant, si le risque d'effet secondaire a augmenté et peut influencer l'effet ou le succès de la perfusion de cellules CAR-T. Le produit de cellules CAR-T est administré au patient à l'hôpital par voie intraveineuse. La procédure dure entre 30 et 60 minutes.

6. Observation

Actuellement, il est recommandé de rester à l'hôpital pendant les dix jours qui suivent la thérapie par cellules CAR-T pour garantir

une surveillance étroite du patient. Après avoir quitté l'hôpital, des rendez-vous réguliers sont pris pour le suivi à long terme et la surveillance du patient. Les rendez-vous de suivi médical sont prévus sur 15 ans après la perfusion pour assurer une surveillance à long terme des patients traités et de l'évolution de la maladie.

À quoi doivent s'attendre les patients au cours de cette étape ?

Les patients et, le cas échéant, leurs soigneurs ou leurs proches se verront demander de ne pas s'éloigner à plus de deux heures de route du centre de traitement au cours des quatre semaines suivant la perfusion de cellules CAR-T. Les effets secondaires peuvent se manifester rapidement et leurs symptômes peuvent ne pas être spécifiques (voir Effets secondaires et traitement CAR-T). Le soigneur doit être une personne qui connaît bien le patient et être en mesure de déceler des symptômes et des comportements inhabituels pouvant être attribués à des effets secondaires sévères. Si, pendant cette période, le patient a des doutes sur sa santé, il est important qu'il contacte le centre de traitement où il a reçu la perfusion de cellules CAR-T. Le personnel médical doit immédiatement être informé que le patient a subi une thérapie par cellules CAR-T pour garantir que cela soit pris en compte dans le diagnostic et le traitement des effets secondaires. Les personnes traitées par CAR-T reçoivent une carte patient qu'ils doivent toujours porter sur eux et présenter en cas de besoin. Selon la sévérité des effets secondaires, le patient peut potentiellement être hospitalisé et doit alors rester en observation jusqu'à ce que les symptômes soient suffisamment atténués à l'aide d'un traitement adapté. Cela dure deux semaines en général.

Traitement des effets secondaires de la thérapie par cellules CAR-T

Les effets secondaires à court terme de la thérapie par cellules CAR-T peuvent être graves et mortels.

Après la perfusion, les cellules CAR-T se multiplient dans l'organisme du patient. Cela active le système immunitaire du patient et déclenche une libération massive de protéines appelées cytokines dans le sang. Cela provoque l'effet secondaire de la thérapie par cellules CAR-T le plus fréquent : le syndrome de libération de cytokines, ou «Cytokine Release Syndrome» (CRS). Le CRS peut survenir au cours de la première semaine suivant la perfusion, mais aussi plus tard dans certains cas. Le CRS être lié à de la fièvre élevée, de l'hypoxie (manque d'oxygène dans les tissus), une pression sanguine basse et/ou une toxicité multiviscérale. L'intensité et la durée du CRS peut varier. Il peut être grave et nécessiter un séjour dans une unité de soins intensifs.

Un autre effet très fréquent de la perfusion de cellules CAR-T est la neurotoxicité. La neurotoxicité est une répercussion des cellules CAR-T affectant le cerveau et peut survenir en lien avec le syndrome de libération de cytokines ou en être parfaitement indépendant. Les patients atteints de neurotoxicité peuvent souffrir de troubles de la concentration ou d'irritabilité, de maux de tête, de difficultés à s'exprimer (à l'écrit ou à l'oral), de crises d'angoisse et de convulsions occasionnelles.

En raison de la gravité de ces effets secondaires, les patients (et les membres de leurs familles ou, le cas échéant, leurs soigneurs) doivent savoir comment repérer les symptômes potentiels et pouvoir immédiatement contacter l'équipe de traitement.

Parmi les autres effets secondaires liés à la thérapie par cellules CAR-T, on peut citer les infections et les problèmes hématologiques, comme des neutropénies, des anémies ou des thrombocytopénies de longue durée ou couplées à de la fièvre. Dans de rares cas, le syndrome d'activation macrophagique peut entraîner une activation immunitaire grave, ce qui peut provoquer une défaillance multiviscérale.

Dans la plupart des cas, les effets secondaires de la thérapie par cellules CAR-T sont assez faibles pour être traités à l'aide d'une thérapie standard.

Les effets secondaires graves de la thérapie par cellules CAR-T sont souvent dus à un système immunitaire en suractivité. Dans des cas d'une telle gravité, les symptômes sont traités à l'aide d'un médicament immunosuppresseur et/ou de cortisone. Le but de ces traitements immunosuppresseurs est de réprimer le système immunitaire de manière à réduire les effets secondaires sans pour autant détruire les cellules CAR-T.

Comme la thérapie par cellules CAR-T est relativement récente, les effets secondaires à long terme et les effets tardifs ne sont pas encore connus. Certains patients ayant reçu une thérapie par cellules CAR-T souffrent d'une aplasie des lymphocytes B. Cela s'explique par le fait que les cellules CAR-T détruisent aussi bien les lymphocytes B infectés que ceux en bonne santé. L'aplasie des lymphocytes B provoque une hypogammaglobulinémie : l'organisme ne produit pas assez de cellules immunes et les patients sont vulnérables aux infections, qui peuvent leur être mortelles. Ces effets secondaires peuvent être traités par la prescription d'immunoglobuline, administrée soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée.

Frais accompagnant la thérapie par cellules CAR-T

En plus des frais médicaux, la thérapie entraîne d'autres frais non médicaux dont les patients doivent tenir compte:

- de longs trajets pour atteindre les centres proposant la thérapie par cellules CAR-T
- dépenses courantes pour le patient et le soigneur pendant et après le traitement pendant les semaines au cours desquelles il leur est demandé de ne pas s'éloigner à plus de deux heures de route du centre de traitement
- potentielles pertes de revenus pour les patients et le soigneur

La thérapie par cellules CAR-T est actuellement autorisée pour traiter certains lymphomes agressifs et leucémies aigües dans plusieurs pays, dont la Suisse (voir Conditions d'admissions CAR-T). Le frais élevés du traitement font l'objet de plusieurs discussions à différents niveaux.

Admission pour la thérapie au cellules CAR-T

En Suisse, YESCARTA R est autorisé pour les patients adultes dans le cadre du traitement de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) récidivants ou réfractaires après deux lignes de traitement systémiques ou plus. Ce CAR-T est encore à l'étude clinique pour d'autres sous-types de lymphomes (lymphome à cellules du manteau ou LCM, lymphome indolent) pour les lymphomes agressifs R/R empêchant les transfusions ou les LDGCB R/R combinés à un traitement par inhibiteur de point de contrôle.

En Suisse, KYMRIAH R est autorisé pour le traitement de patients adultes souffrants de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire après deux lignes de thérapie systémiques ou plus. De plus, KYMRIAH R est autorisé pour les patients en pédiatrie et les jeunes adultes de moins de 25 ans souffrants de leucémie aigüe lymphoblastique B (LAL B) réfractaire, récidivante après une transplantation ou récidivante après deux lignes de thérapies ou plus.

Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) fait l'objet d'études cliniques dans le traitement de différents sous-types de lymphomes, par exemple en cas de lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire ou dans le cas de leucémies lymphoïdes chroniques.

Résultats de traitement

Il est important de comprendre les résultats de traitement par cellules CAR-T. Même si les premiers résultats pour un patient sont positifs, la thérapie par cellules CAR-T ne peut pas encore être considéré comme une guérison en raison du manque d'expériences à long terme. La thérapie par cellules CAR-T peut cependant entraîner une réponse clinique prolongée. (Référence: ASTCT, Chong 4 year outcomes ICML)

Des études cliniques continuent d'observer des patients ayant reçu le traitement. Il n'est cependant pas possible de comparer les résultats des différentes études, car différents facteurs interviennent dans le choix des participants et la mise en œuvre de l'étude. Cela est principalement dû au fait qu'il n'existe aucune étude comparant ces trois produits de cellules CAR-T. Chaque étude avec ces produits de cellules CAR-T varie en ce qui concerne les phases expérimentales, le nombre de patients, le récepteur de cellule CAR-T et le dosage, ainsi que la période de suivi.

Profil de sécurité

En raison des différents protocoles de gestion des effets secondaires employés dans les différentes études cliniques, il est également difficile de comparer le profil de sécurité des produits de cellules CAR-T.

La plupart des symptômes graves ont pu être surmontés à l'aide d'un traitement adapté.

Bien que l'on soit en mesure de traiter les effets secondaires les plus graves, le risque potentiellement mortel de la thérapie par cellules CAR-T ne doit pas être sous-estimé.

Thérapie par cellules CAR-T: un défi inconnu et actuel

La thérapie par cellules CAR-T est une thérapie inédite influencée par de nombreux facteurs inconnus et présentant des effets secondaires potentiellement graves.

Les effets à long terme d'une thérapie par cellules CAR-T en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité seront examinés sur la durée, et on ne sait pas encore sur quelle période les patients qui reçoivent ce traitement en tireront les avantages. On peut s'attendre à ce que des informations supplémentaires soient disponibles grâce à la publication de plus de résultats d'études cliniques et à l'autorisation d'autres thérapies par cellules CAR-T.

Il est à noter que les thérapies par cellules CAR-T en cas de lymphome sont actuellement uniquement disponibles aux patients souffrants de lymphomes à cellules B spécifiques qui ne réagissent à aucun autre traitement, y compris à la chimiothérapie et la transplantation de cellules souches. En outre, les exigences de la thérapie par cellules CAR-T sont telles que, jusque-là, encore rares sont les centres spécialisés en mesure de proposer ce traitement. Quelques patients et leurs soigneurs peuvent devoir voyager jusqu'à un centre certifié, ce qui peut entraîner des frais élevés pour les patients.

Malgré l'aspect prometteur de la thérapie par cellules CAR-T pour les patients atteints de lymphome, le chemin est encore long avant que cette thérapie devienne un traitement standard.

Glossaire

Anémie

Une anémie est un déficit en globules rouges et en hémoglobine.

Antigène

Les antigènes sont des protéines étrangères contre lequel le système immunitaire produit des anticorps. Il ne s'agit pas d'un gène dans le sens premier du terme.

Aphérèse

L'aphérèse est un processus permettant d'extraire des éléments sanguins particuliers ou des substances pathogènes du sang ou du plasma.

Aplasia des lymphocytes B

Production réduite de globules blancs qui rend l'organisme vulnérable aux infections.

Cellules T,

également appelés lymphocytes T sont des cellules de défense de la Système immunitaire, en particulier pour la défense contre les infections virales et fongiques

Chimiothérapie

à déplétion lymphocytaire

Une chimiothérapie réduisant le nombre de lymphocytes d'un groupe particulier.

Cytokine

Les cytokines sont des protéines jouant un rôle important dans la coordination de la réponse immunitaire.

Cytokine Release Syndrome CRS

(Syndrome de libération de cytokines)

Une réaction indésirable à la perfusion (généralement due à la dégradation massive de cellules cancéreuses) et représente un cas d'urgence oncologique.

Immunothérapie

Une thérapie qui stimule le système immunitaire dans sa lutte contre la maladie en détectant, attaquant et détruisant les cellules cancéreuses.

Leucaphérèse

Une technique consistant à prélever des cellules souches hématopoïétiques directement dans la circulation sanguine.

Macrophage

Types de globules blancs (leucocytes) appelés phagocytes.

Ce sont un élément important du système immunitaire et participent au contrôle des infections.

Neurotoxicité

Un type de toxicité voyant une substance biologique, chimique ou physiologique porter atteinte à la structure ou au fonctionnement du système nerveux central ou périphérique.

Neutropénie fébrile

Une neutropénie fébrile, abrégée en NF est une diminution des granulocytes neutrophiles dans le sang accompagnée d'une fièvre de 38,3°C ou plus.

Récepteur

Emplacement de fixation à la surface de la cellule. La métaphore de clé (neuro-transmetteur) et de serrure (récepteur) est souvent employée : il n'y a réaction que quand les deux correspondent.

Récepteurs antigéniques chimériques

Les CAR (pour Chimeric Antigen Receptor) sont des récepteurs cellulaires générés artificiellement permettant aux lymphocytes T de détecter et d'attaquer les cellules cancéreuses de façon ciblée.

Syndrome d'activation macrophagique

Une inflammation rare, exceptionnelle et très grave du système immunitaire pouvant provoquer une défaillance multiviscérale.

Thérapie transitoire

Chimiothérapie à dose réduite destinée à prévenir la croissance de la tumeur et à contrôler la maladie en attendant la perfusion de cellules CAR-T.

Thrombocytopénie

Désigne un déficit en plaquettes dans le sang. Cela peut provoquer des saignements soudains.

Transplantation de cellules souches autologue

Un procédé permettant de remplacer les propres cellules souches du sang du patient (les cellules qui produisent de nouveaux globules). Après le prélèvement de suffisamment de cellules souches du sang par leucaphérèse, le patient se voit administrer une chimiothérapie à haute dose pour détruire les cellules cancéreuses et les cellules productrices de sang. Ensuite, les cellules souches du sang du patients préalablement prélevées lui sont réinjectées.

Transplantation de cellules souches hématopoïétique

Un procédé consistant à administrer à une personne des cellules souches hématopoïétiques (cellules à partir desquelles se développent toutes les cellules sanguines) d'un donneur génétiquement proche, mais pas identique.

Clause de non-responsabilité

Lymphome.ch propose des informations relatives aux lymphomes. Si Lymphome.ch fait au mieux pour garantir leur exactitude, les informations contenues dans ce reportage proviennent de plusieurs sources. Lymphome.ch ne saurait être tenu responsable de l'exactitude et du caractère actuel des informations.

Les reportages de Lymphome.ch ne doivent pas être utilisés à des fins d'autodiagnostic, d'automédication ou comme alternative à de véritables soins médicaux. Si les informations contenues dans ce reportage vous font réfléchir, adressez-vous à votre médecin ou à un conseiller médical. Si vous pensez être atteint d'un lymphome, consultez immédiatement un spécialiste.

Éditeur

Lymphome.ch Patientennetz Schweiz
Weidenweg 39, CH - 4147 Aesch BL
Telefono: + 41 (0)61 421 09 27
E-Mail: info@lymphome.ch
Home: www.lymphome.ch

1^{ère} version, Juin 2020

Précision de genre

Pour faciliter la lisibilité, l'utilisation simultanée des formes linguistiques masculines et féminines est évitée. Toutes les références aux personnes s'appliquent aux deux sexes. Cela n'implique cependant pas une discrimination de la gente féminine, mais doit être considéré comme neutre aux seules fins de simplification linguistique.

Compte réservé aux dons

Raiffeisenbank Aesch-Pfeffingen,
4147 Aesch BL
Lymphome.ch, CH 4147 Aesch BL
Code guichet: 80779
Swift / BIC: RAIFCH22779
IBAN: CH13 8077 9000 0048 6431 8

Graphique

Christine Goetti, Therwil

