

> exemple pour un antigène naturellement abondant sur les cellules cancérigènes, mais non nécessairement présenté par une molécule de CMH. Et si ces lymphocytes T n'avaient pas besoin de suivre le procédé en deux étapes pour attaquer les cellules tumorales ? Les lymphocytes T CAR répondent à ces deux objectifs. De quoi s'agit-il ?

Ce sont des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR, pour *chimeric antigen receptor*). Ils consistent à doter les lymphocytes T de gènes codant une molécule synthétique (CAR) qui pourrait à la fois détecter un antigène donné et activer le lymphocyte T, même en l'absence des signaux habituels. Cette molécule pourrait combiner des morceaux d'anticorps (des protéines qui ciblent habituellement les bactéries et les virus) avec ceux d'autres protéines connues pour stimuler les lymphocytes T.

DÉTOURNEMENT DE VIRUS

Nous avons d'abord conçu la partie extracellulaire de CAR, celle qui se lie à l'antigène cancéreux choisi – à la façon d'un anticorps. Puis nous avons construit le fragment intramembranaire de CAR, qui transmet un signal d'activation dans la cellule dès que l'antigène cancéreux est détecté.

Cibler des antigènes spécifiques au cancer pour combattre le cancer n'est pas un concept nouveau. Dans les années 1990, les médecins espéraient traiter des patients avec des anticorps monoclonaux, spécifiques de protéines situées principalement à la surface de diverses tumeurs. Le problème est que les anticorps n'ont qu'une courte durée de vie dans l'organisme. Cependant, fabriqués directement par les lymphocytes T, ils seraient actifs aussi longtemps que la cellule vit.

La difficulté était alors de faire produire l'anticorps-activateur sélectionné par les lymphocytes T. Pour y parvenir, nous avons détourné le VIH, qui infecte facilement les lymphocytes T, et remplacé ses gènes natifs par d'autres contenant les instructions nécessaires à la synthèse de la chimère anticorps-activateur. Les virus altérés, et rendus

inoffensifs, ont agi comme un cheval de Troie pour introduire les gènes du CAR dans les lymphocytes T prélevés chez des patients.

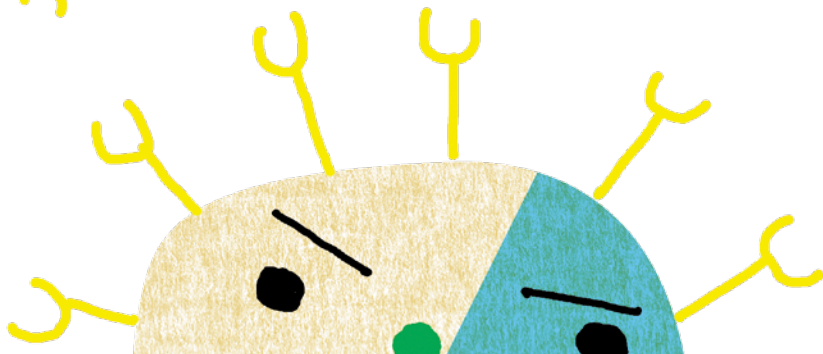
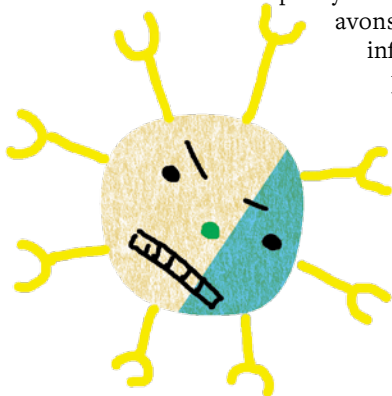
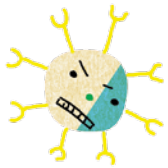
De la sorte, notre groupe, et d'autres, a remodelé les lymphocytes T de façon à ce qu'ils attaquent les cellules tumorales après n'avoir reconnu qu'une seule protéine de leur surface. Ces nouveaux lymphocytes T peuvent être taillés sur mesure pour cibler n'importe quel antigène, ou combinaison d'antigènes.

Les lymphocytes T CAR ont alors commencé à être testés chez des patients atteints de cancer. Nous avons alors compris à quel point cette nouvelle arme était efficace ! À ce stade, la meilleure cible pour les lymphocytes T CAR serait un antigène spécifique des cellules tumorales, mais ceux-ci sont très rares, les cellules tumorales étant, nous l'avons vu, issues de cellules normales. Or diriger des lymphocytes T CAR contre des antigènes partagés conduirait inévitablement à la destruction de nombreux tissus sains.

Toutefois, une exception permet de surmonter cette complication. Certains types de leucémies et de lymphomes, par exemple, se développent à partir d'un autre type de globules blancs, les lymphocytes B, les usines à anticorps. On peut survivre sans ces cellules, du moment que leur absence est compensée par l'injection régulière d'anticorps. Or les lymphocytes B, ainsi que les cellules malignes qu'ils peuvent devenir, sont les seuls à arborer à leur surface la protéine CD19. Elle est donc une cible idéale pour les lymphocytes T CAR.

Nous avons testé notre hypothèse sur la souris, puis, au début des années 2010, lors d'un essai clinique. Les trois premiers patients étaient des adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) avancée qui ne répondaient à aucun autre traitement.

Le premier, William Ludwig, portait en lui un peu plus de deux kilogrammes de cellules leucémiques. Dix jours après l'injection de lymphocytes T CAR (élaborés à partir de ses propres lymphocytes), il a développé de sérieux effets secondaires (fièvre, difficultés respiratoires...) qui l'ont conduit en soins intensifs. Ces symptômes trahissaient une activité de son système immunitaire multipliée par trois en réponse à une grande quantité de cytokines. Le patient s'en est heureusement sorti et, un mois plus tard, toute trace de lymphocytes B leucémiques avait disparu de son corps. Ce résultat était si



inattendu qu'il a fallu confirmer la guérison par une seconde biopsie.

Nous avons alors traité les deux autres patients, qui ont aussi extraordinairement bien réagi. Plus de six ans plus tard, William Ludwig et l'un des deux autres patients sont toujours en vie et débarrassés de leur leucémie.

Des tests plus approfondis ont montré que les lymphocytes T CAR se sont multipliés dans le système sanguin et dans la moelle osseuse, où les cellules sanguines sont conçues. Chaque lymphocyte T CAR (ou une de leurs cellules filles) injecté dans ces trois patients a éliminé plusieurs milliers de cellules tumorales. Plusieurs mois plus tard, les lymphocytes T CAR avaient encore leur capacité à tuer les cellules leucémiques exhibant la molécule CD19. Ces sentinelles étaient devenues des « médicaments vivants » qui continuaient de patrouiller dans le corps, chassant la moindre potentielle récurrence cancéreuse.

Après quelques déboires de financement et deux articles publiés en août 2011 dans le *New England Journal of Medicine* et *Science Translational Medicine*, nous avons pu entreprendre un nouvel essai clinique en 2012, cette fois-ci avec des enfants. Nos derniers résultats ont montré chez les enfants un taux de survie global, après douze mois, de 62 %, contre 10 % sur la même durée avec des traitements standards.

Ces dernières années, de nombreux groupes ont obtenu des résultats impressionnants dans des cas avancés de leucémie et de lymphomes. Dans notre centre, nous avons traité 300 patients avec des lymphocytes T CAR ciblant des lymphocytes B malins. Le taux de réussite varie selon la maladie : environ la moitié de nos patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique avancée ont montré une amélioration clinique (avec une baisse de cellules leucémiques dans leur corps, et d'autres facteurs), alors que près de 90 % des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ont complètement guéri.

On ne sait pas expliquer cette disparité. Certaines rechutes s'expliqueraient par la non-multiplication des lymphocytes T CAR injectés, ou bien l'apparition de nouvelles cellules leucémiques dépourvues de protéine CD19. Malgré cela, le taux de réussite du traitement de ces tumeurs malignes est sans précédent. Deux entreprises (Novartis et Kite) devraient, cette année, demander une approbation à la FDA pour l'usage de lymphocytes T CAR contre le cancer.

De nombreux obstacles restent néanmoins à surmonter. Nous développons toujours des moyens de contrôler et, si possible, d'empêcher les effets secondaires les plus sévères. Bien que le décès parmi les patients soit rare, un certain nombre de personnes atteintes de

leucémie lymphoblastique aiguë sont décédées à cause de problèmes liés au traitement, ce qui pourrait être dû, en partie, à la santé fragile de ces patients, ainsi qu'aux différences dans la conception des lymphocytes T CAR selon les instituts.

EXTENSION DU DOMAINE DE LA LUTTE

Notre priorité est aujourd'hui de rendre les lymphocytes T CAR plus largement accessibles

Chaque lymphocyte T CAR injecté a éliminé plusieurs milliers de cellules tumorales

aux patients atteints de cancer des lymphocytes B et d'autres tumeurs. Plusieurs essais cliniques sont d'ores et déjà programmés. Pour traiter d'autres cancers que les tumeurs malignes des lymphocytes B, les chercheurs traquent des combinaisons d'antigènes qui sont plus communes sur les cellules cancéreuses que dans les tissus sains. L'un de nous (Avery Posey), par exemple, essaie de développer un traitement à base immunitaire contre le cancer du sein et du pancréas.

Ces tumeurs solides sont encore plus douées pour se dissimuler et inhiber le système immunitaire inné que la leucémie et les lymphomes. Pour dénicher ces cellules, Avery Posey travaille sur un lymphocyte T CAR capable de reconnaître deux cibles au lieu d'une. Cette combinaison devrait n'exister en abondance que sur les cellules cancéreuses, épargnant aux tissus normaux l'attaque des lymphocytes T CAR.

Le progrès est rarement linéaire. Déceptions, fausses hypothèses et échecs sont inévitables. Mais il ne fait aucun doute que le succès que nous avons déjà rencontré dans le traitement de leucémies et de lymphomes avancés suffit à justifier de futures recherches en matière de développement de nouveaux lymphocytes T CAR. ■

BIBLIOGRAPHIE

Fire with Fire, vidéo sur les lymphocytes T CAR, par Ross Kauffman, Red Light Films, 2013. www.youtube.com/watch?v=h6Szl2ZfPd4

M. MAUS ET AL., Adoptive Immunotherapy for Cancer or Viruses, *Annual Review of Immunology*, vol. 32, pp. 189-225, 2014.

S. MAUDE ET AL., Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia, *New England Journal of Medicine*, vol. 371(16), pp. 1507-1517, 2014.

C. JUNE ET B. LEVINE, Blocking HIV's Attack, *Scientific American*, vol. 306(3), Mars 2012.