

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.be/h6Sz12ZfPd4

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.

Jimmy Carter, ancien président des États-Unis, a été guéri d'un cancer en phase avancée grâce à une immunothérapie.



L'ESSENTIEL

● Une nouvelle génération de traitements contre le cancer a produit des résultats remarquables ces dernières années.

● Ils renforcent la capacité du système immunitaire à combattre et contrôler les cellules malignes.

● Des milliers de patients atteints de formes avancées et agressives de cancers de la peau et des poumons, ainsi que de diverses formes de leucémie ont été traités et guéris.

● Des chercheurs améliorent ces traitements et testent de nouvelles combinaisons qui pourraient se révéler plus sûres et plus efficaces encore.

L'AUTEURE



KAREN WEINTRAUB est journaliste scientifique indépendante. Elle écrit régulièrement pour *STAT*, *USA Today*, *le New York Times*...

Pas de plan de paix avec le cancer

Plusieurs traitements récemment mis au point réarment le système immunitaire et le lancent dans la bataille contre le cancer. Les résultats sont de plus en plus prometteurs.

E

n 2015, Jimmy Carter, âgé aujourd'hui de 93 ans, souffrait d'un mélanome, un cancer de la peau, qui s'était propagé jusqu'à son cerveau. Était-il condamné? Non, un médicament récemment mis au point, le pembrolizumab (vendu sous le nom Keytruda), a débarrassé l'ancien président des États-Unis de son cancer: en peu de temps, toutes ses tumeurs avaient disparu.