



# LE POTENTIEL PROMETTEUR DES CELLULES CAR-T

© AFM-Téléthon / Mathieu Génon

**Les cellules CAR-T, qui allient thérapies génique et cellulaire, sont utilisées aujourd’hui pour soigner certains cancers du sang.**

Demain, elles pourraient traiter des myosites ou la myasthénie, et après-demain, la fibrose. Zoom sur des traitements prometteurs. ▶ Françoise Dupuy-Maury

Grâce aux cellules CAR-T, le pronostic de certains cancers du sang s’est considérablement amélioré. De fait, six traitements<sup>[1]</sup> ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Or, cette approche pourrait élargir son champ d’action : dans le monde, presque une vingtaine d’essais cliniques sont en cours – dont un en France – ou à venir pour des myosites et la myasthénie<sup>[2]</sup>.

## Que sont les cellules CAR-T ?

Les cellules CAR-T (*chimeric antigen receptor T*) sont des immunothérapies à base de lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer des récepteurs « artificiels » grâce auxquels ils reconnaissent puis détruisent des cellules cancéreuses qui ont déjoué la vigilance naturelle du système immunitaire.

## Un traitement « génique » et « cellulaire »

Les traitements actuellement commercialisés pour certains cancers du sang débutent avec le prélèvement de lymphocytes T du malade. Puis y est introduit l’ADN codant le récepteur

complémentaire d’une molécule, l’antigène, de la cellule cancéreuse à éliminer. Ainsi modifiés, les lymphocytes deviennent des cellules CAR-T qui sont multipliées puis réinjectées au malade chez lequel une partie des lymphocytes « naturels » ont été au préalable éliminés par chimiothérapie. Enfin, après l’injection, le patient reste sous étroite surveillance du fait des effets indésirables potentiels, parmi lesquels l’orage cytokinique bien connu depuis la Covid-19.

**Ces traitements innovants, encore réservés aux malades réfractaires aux thérapies conventionnelles,** ont été administrés jusqu’à présent à peu de patients : un peu plus de 40 000 dans le monde, dont 4 000 en France<sup>[3]</sup>.

Néanmoins, **les cellules CAR-T intéressent d'autres pathologies, notamment des myosites et la myasthénie.** Et pour cause. Des CAR-T développées pour des leucémies éliminent aussi des lymphocytes B « non cancéreux » et d'autres pour les myélomes ciblent les plasmocytes (des lymphocytes B activés) forts pourvoyeurs d'anticorps. Or, ces cellules de l'immunité sont justement les principales responsables de ces maladies auto-immunes du muscle et de la jonction neuro-musculaire.

### Des effets positifs aussi dans des myosites

L'idée est donc d'utiliser des CAR-T pour éliminer les cellules impliquées dans l'auto-immunité afin que l'organisme en produise de nouvelles « naïves » ne fabriquant pas d'auto-anticorps. Cette sorte de « remise à zéro » du système immunitaire commence à faire ses preuves dans des myosites.

**De nombreuses pathologies auto-immunes sont potentiellement concernées par ces traitements prometteurs.**

En Allemagne, deux malades atteints du syndrome des anti-synthétases et réfractaires à tous les médicaments disponibles ont été traités avec succès<sup>[4, 5]</sup>. En Chine, des CAR-T ont été bénéfiques à deux patients atteints de **myopathie nécrosante auto-immune** liée aux auto-anticorps anti-SRP qui sont devenus indétectables ; les médecins parlent même de rémission<sup>[6, 7]</sup>. De plus, un des patients est inclus dans un essai qui évalue des cellules CAR-T issues non pas de lymphocytes T prélevés au malade, mais à des donneurs « sains ».

En France, huit centres<sup>[8]</sup> participent à un essai international mené dans **la dermatomyosite, la myopathie nécrosante auto-immune, le syndrome anti-synthétase et la polymyosite**<sup>[9]</sup>. Enfin, l'équipe d'Olivier Boyer du CHU de Rouen va produire des cellules CAR-T pour un essai multicentrique coordonné par Christian Jorgensen du CHU de Montpellier, dans la **sclérodémie systémique**, une maladie auto-immune qui peut affecter les muscles.

### Des CAR-T « temporaires » pour la myasthénie

Dans la myasthénie auto-immune, un traitement a priori moins contraignant a été évalué aux États-Unis<sup>[10]</sup>. Les lymphocytes T ont été modifiés avec un ARN qui s'exprime temporairement. Ces rCAR-T ne perdurent donc pas dans l'organisme. Par ailleurs, **le traitement ne s'appuyant pas sur la prolifération des rCAR-T, les malades n'ont pas eu de chimiothérapie préalable.** En revanche, la présence des rCAR-T étant transitoire, les patients ont été traités une fois par semaine pendant six semaines. Résultats, aucun effet indésirable sévère n'est survenu, et des changements significatifs ont été observés avec **une réduction des symptômes et une amélioration de la qualité de vie des malades jusqu'à un an après le traitement.** Pour valider l'intérêt de cette approche, un nouvel essai à plus grande échelle contre placebo est en cours aux États-Unis et au Canada<sup>[11]</sup>.



- [1] Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus et Yescarta  
 [2] Clinicaltrials.gov – Octobre 2024 – « CAR-T cells » et « Myopathy »  
 [3] *Les cellules CAR-T*  
<https://www.afm-telethon.fr>  
 [4] F. Müller *et al.* *Lancet*. 11 mars 2023 ; 401 (10379) : 815-818.  
 Doi : 10.1016/S0140-6736(23)00023-5  
 [5] A.C. Pecher *et al.* *JAMA*. 27 juin 2023 ; 329 (24) : 2154-2162.  
 Doi : 10.1001/jama.2023.8753  
 [6] C. Qin *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 6 février 2024 ; 121 (6) : e2315990121.  
 Doi : 10.1073/pnas.2315990121  
 [7] X. Wang *et al.* *Cell*. 5 septembre 2024 ; 187 (18) : 4890-4904.e9.  
 Doi : 10.1016/j.cell.2024.06.027  
 [8] Lille, Montpellier, Nice, 2 centres à Paris, Pessac, Rennes, Strasbourg  
 [9] Clinicaltrials.gov NCT05869955  
 [10] V. Granit *et al.* *Lancet Neurol*. Juillet 2023 ; 22 (7) : 578-590.  
 Doi : 10.1016/S1474-4422(23)00194-1  
 [11] Clinicaltrials.gov NCT04146051

Drew Weissman



© AFM-Téléthon / Franck Beloncle

### La fibrose, une autre cible potentielle

Enfin, les CAR-T pourraient bien aussi **permettre de lutter contre la fibrose**, en particulier dans les muscles. Ainsi, Inès Barthélémy de l'École nationale vétérinaire d'Alfort et de l'Université Paris-Est Créteil, soutenue par l'AFM-Téléthon, vise à démontrer la faisabilité et l'intérêt de CAR-T ciblant les fibroblastes activés, les cellules à l'origine de la fibrose, chez un modèle canin de la myopathie de Duchenne (DMD) (cf. *VLM 209*, p. 20). En outre, elle s'intéresse aussi au traitement potentiel de la **fibrose cardiaque des femmes porteuses de la DMD**.

En matière de fibrose cardiaque, des chercheurs américains ont traité des lésions cardiaques chez des souris grâce à des CAR-T dirigées également contre des fibroblastes activés<sup>[1]</sup>. Puis associés à **Drew Weissman**, le prix Nobel de médecine 2023, ils ont développé une approche à base de nanoparticules lipidiques (LNP) renfermant un ARN messager qui reprogramme les lymphocytes T en CAR-T « anti-fibrose » directement dans le cœur<sup>[2]</sup>.

### Des recherches encore nécessaires

Si le potentiel des CAR-T va bien au-delà des cancers du sang, ces traitements radicalement nouveaux demandent à être affinés. Des recherches tentent d'en améliorer la spécificité afin par exemple, de cibler les lymphocytes B auto-réactifs et d'épargner les sains.

Un traitement de ce type est à l'essai aux États-Unis pour **la myasthénie** avec des auto-anticorps anti-MuSK<sup>[3]</sup>. Côté production, la France connaît des freins. Une société s'est créée à Besançon pour développer de nouvelles cellules CAR-T, et le laboratoire d'**Olivier Boyer** est pour l'instant le seul établissement public autorisé à produire des CAR-T à l'hôpital, en l'occurrence pour un essai clinique du CHU de Lille dans **la leucémie**. Et plus largement, « *générer les CAR-T ex vivo [hors de l'organisme] est long et coûteux* », a souligné **Drew Weissman** lors de Myologie 2024. Or, les CAR-T issues de donneurs sains et les LNP à ARN pourraient faire partie de la solution.

De plus, « **les CAR-T à ARN pourraient également fournir une plateforme plus sûre en réduisant le risque de toxicités induites par les cellules CAR-T [à ADN] en raison de leur nature transitoire, ainsi qu'en évitant le risque d'intégration génomique** », a complété **Drew Weissman**. Dans cet esprit et comme pour toute innovation, il faudra donc aussi évaluer pour chaque maladie le rapport entre les bénéfices et les potentiels risques à court mais aussi à long terme<sup>[4]</sup> lors du déploiement de ces traitements très prometteurs.

[1] H. Aghajanian *et al.* *Nature*. Septembre 2019 ; 573 (7774) : 430-433. Doi : 10.1038/s41586-019-1546-z

[2] J.G. Rurik *et al.* *Science*. 7 janvier 2022 ; 375 (6576) : 91-96. Doi : 10.1126/science.abm0594

[3] Clinicaltrials.gov NCT05451212

[4] <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/abecma-breynzi-carvykti-kymriah-tecartus-et-yescarta-therapies-cellulaires-car-t-dirigees-contre-les-antigenes-cd19-ou-bcma-risque-de-tumeur-maligne-secondaire-issue-de-lymphocytes-t>