

LA PREMIÈRE ADMINISTRATION DE CAR T-CELLS AU CHU DE RENNES CHEZ UN PATIENT SOIGNÉ POUR UN LYMPHOME MALIN SIGNE UN TOURNANT RÉVOLUTIONNAIRE DANS L'IMMUNOTHÉRAPIE SUR LE GRAND OUEST.

Jeudi 23 août, un patient du service d'hématologie clinique adulte du CHU de Rennes recevait une injection de cellules T porteuses d'un récepteur chimérique – « CAR T-cells » (Chimeric antigen Receptor) pour traiter un lymphome malin (cancer du système lymphatique, 5^{ème} cause de cancer en France). Spécialisé dans le traitement des lymphomes et particulièrement investi dans la recherche et les approches d'immunothérapie, le service d'hématologie clinique adulte du CHU est le Centre coordonnateur national de certains essais CAR-T cells du laboratoire Kite/Gilead dans le lymphome (études ZUMA-1 et ZUMA-2). Pour les patients en échec des traitements standards, cette première dans le Grand Ouest, effectué dans le cadre de l'essai clinique, ouvre une nouvelle voie révolutionnaire dans le traitement des lymphomes.

Alors que l'EMA (Agence Européenne du Médicament) approuvait le 27 août 2018 la mise sur le marché des 2 premiers médicaments de cette nouvelle classe thérapeutique - Kymriah (Novartis) et Yescarta (Kite/Gilead) - pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) du sujet jeune (moins de 25 ans) et des lymphomes diffus à grandes cellules B en rechute ou résistants à la chimiothérapie, le CHU de Rennes s'engageait à son tour dans cette révolution médicale qui consiste à modifier les lymphocytes T du patient pour les éduquer à reconnaître les cellules cancéreuses.

LE SERVICE D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE DU CHU DE RENNES A EFFECTUÉ SA 1ÈRE INJECTION DE « MÉDICAMENTS VIVANTS » DOTÉS DE MEMOIRE

Fort de l'expertise reconnue du service d'hématologie clinique dirigé par le Professeur Thierry LAMY DE LA CHAPELLE dans le traitement du lymphome, le Professeur Roch HOUOT, hématologue et coordonnateur national de l'essai clinique CAR-T cells conduit par Kite/Gilead dans le lymphome raconte :

« le traitement consiste, à modifier les lymphocytes T pour qu'ils détruisent les cellules cancéreuses, selon un processus extrêmement sophistiqué ; les cellules de notre patient ont été prélevées à l'EFS Bretagne en juillet dernier et envoyées dans un laboratoire aux Etats-Unis où elles ont été génétiquement modifiées : les lymphocytes T ont été équipés d'un récepteur capable de reconnaître et de tuer les cellules cancéreuses de notre patient. Cette poche d'à peine 70 ml contenant les lymphocytes génétiquement modifiés a été réinjectée au patient le 23 août 2018. En se multipliant dans l'organisme, les cellules peuvent combattre les cellules malignes ».

Ces traitements ont la particularité d'être des « médicaments vivants » (« living drugs » selon l'expression anglo-saxonne) ce qui leur confère des propriétés uniques, notamment :

- La capacité de se multiplier in vivo, à l'intérieur même du patient (leur nombre peut ainsi être multiplié d'un facteur 1.000 voire 10.000 par rapport au nombre de cellules injectées),
- La capacité de « mémoire » leur permettant de persister pendant des mois, voire des années, assurant ainsi une surveillance immunitaire pour prévenir une éventuelle rechute.

PLUS DE 2 ANS DE TRAVAUX POUR UN TRAITEMENT ENCORE RESERVÉ A UNE POIGNÉE DE PATIENTS

Ce médicament « sur mesure » ne concerne aujourd'hui qu'une poignée de patients en France et présente encore des limites.

Ultra personnalisé et conçu à distance, son temps de production (fabrication et logistique) se compte en semaines et son coût reste aujourd'hui très élevé (de 373.000 à 475.000\$ aux Etats-Unis). Il s'adresse à des patients pour lesquels les traitements standards ont été inefficaces au regard de leur pathologie.

Cette thérapie cellulaire peut également provoquer des effets secondaires potentiellement sévères: les lymphocytes injectés se multiplient et libèrent des cytokines en très grand nombre (substances élaborées par les cellules immunitaires, servant de messagers intercellulaires) pouvant provoquer une forte fièvre, une chute de la tension artérielle, une gêne respiratoire et/ou d'autres défaillances viscérales. Des effets secondaires neurologiques sont également possibles : une confusion pouvant aller jusqu'au coma ou d'autres manifestations (troubles de l'élocution, convulsions, déficits moteurs,...).

Ces toxicités, généralement réversibles sans séquelles, peuvent nécessiter une prise en charge en réanimation.

Deux ans de travaux ont été nécessaires au Professeur HOUOT pour effectuer cette première dans la région du Grand Ouest dans le cadre des essais CAR-T cells de Kite/Gilead (le prix du traitement n'ayant pas encore été déterminé en France, les patients sont traités soit dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation – ATU- soit dans le cadre d'essais cliniques comme au CHU de Rennes).

Le Professeur Lamy de la Chapelle, chef du service d'hématologie clinique du CHU rappelle : *«Jeune interne, j'ai vécu il y a 31 ans la réalisation de la première allogreffe de moelle osseuse au CHU de Rennes ; depuis d'immenses progrès ont été accomplis : l'application de la technique des CAR – T cells au traitement de certains cancers ouvre à son tour des perspectives extraordinaires pour certains patients même si il reste encore un long chemin à parcourir; le potentiel est immense car ces lymphocytes sont modifiables « à l'infini » grâce aux techniques de modification génétiques. Ils pourraient également avoir des applications dans les maladies infectieuses et auto-immunes par exemple ».*

A PROPOS DU SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE DU CHU DE RENNES

- Spécialisé dans le traitement des lymphomes malins (cancers du système lymphatique, près de 15.000 nouveaux cas par an en France, 5ème cancer par ordre de fréquence) et les approches d'immunothérapie innovantes
- Fortement investi dans la recherche :
 - ✓ Recherche clinique (plus de 50 essais cliniques en cours, en lien avec l'Unité d'Investigation Clinique du CHU de Rennes)
 - ✓ Recherche fondamentale (Unité INSERM U1236 et Etablissement Français du Sang) spécifiquement dédiée à la recherche sur les lymphomes.
- Equipe pluridisciplinaire impliquant médecins, chercheurs, biologistes, pharmaciens, attachés de recherche clinique et soins d'accompagnement (parcours personnalisé).
- Centre coordonnateur national des essais CAR-T cells de Kite/Gilead dans le lymphome (ZUMA-1 et ZUMA-2).
- 1er patient du Grand-Ouest traité par CAR T-cells pour un lymphome malin au CHU de Rennes fin août 2018.