



LYMPHOME
CANADA

Aperçu de la thérapie CAR T-cell

La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique, ou thérapie CAR T-cell, est un type d'immunothérapie qui modifie les cellules T d'un patient pour mieux détecter le lymphome et le détruire. Présentes dans le système immunitaire, les cellules T sont un type de globules blancs, qui s'attaquent aux cellules infectées par un virus, aux cellules étrangères et aux cellules cancéreuses. La thérapie CAR T-cell améliore l'efficacité des cellules T.

Les étapes ci-dessous décrivent le protocole de la thérapie CAR T-cell :

1 Dépistage

Les patients doivent consulter leur médecin pour savoir si la thérapie CAR T-cell est médicalement indiquée dans leur cas. Il existe des critères d'admissibilité particuliers pour chaque thérapie, ceux-ci étant fondés sur les leçons tirées des essais cliniques et des approbations réglementaires. De manière générale, les patients sont évalués en fonction des critères suivants pour déterminer leur admissibilité à la thérapie CAR T-cell :

- Diagnostic d'un sous-type de lymphome pour lequel la thérapie CAR-T est approuvée.
- Conformité aux critères réglementaires (ex. : deux rechutes et traitements antérieurs).
- Présence de tumeurs qui expriment l'antigène spécifique ciblé par la thérapie.
- Fonctionnement des organes et niveau de performance jugés satisfaisants.
- Absence d'infection active.
- Aucune importante dysfonction des systèmes immunitaire, neurologique ou cardiaque.

Les médecins discuteront de l'admissibilité des patients et enverront les dossiers médicaux pertinents au centre spécialisé en soins oncologiques qui administre la thérapie CAR T-cell. Celle-ci devra faire l'objet d'une évaluation pour le traitement.

2 Leucophérèse

Au cours d'un processus appelé aphérèse ou leucophérèse, le sang est prélevé chez le patient, les lymphocytes T sont isolés, puis éliminés. Le sang résiduel est réinjecté à la personne.

Pour favoriser l'augmentation du nombre de lymphocytes T fonctionnels, le schéma thérapeutique du patient peut être quelque peu modifié. Par exemple, on évitera parfois de lui administrer des corticostéroïdes ou une chimiothérapie de rattrapage durant une certaine période avant de procéder à la leucophérèse.

🕒 **Durée de l'intervention : de 3 à 6 heures.**

3 Ingénierie des lymphocytes T

Les lymphocytes T collectés sont envoyés dans un laboratoire désigné où ils sont génétiquement modifiés. Cette opération se déroule en trois étapes :

1. **Activation** : Les lymphocytes T isolés sont exposés à des billes enduites d'anticorps qui les activent.
2. **Ajout du gène CAR** : Le gène CAR est introduit dans les lymphocytes T activés à l'aide de vecteurs viraux. Ce processus entraîne une modification génomique permanente et une expression continue du gène CAR.
3. **Expansion** : À l'aide d'un système de culture, on augmente le nombre de cellules CAR-T afin de s'assurer qu'il y en aura suffisamment pour administrer la thérapie.

Les cellules modifiées sont alors lavées, concentrées et testées pour en vérifier la qualité, puis elles sont congelées et réexpédiées au centre de traitement du patient.

🕒 **Durée du processus : Environ de 2 à 4 semaines**

4 Traitements préalables

Avant la perfusion des CAR-T, les patients reçoivent habituellement une chimiothérapie à faible dose, appelée chimiothérapie de lymphodéplétion, afin de réduire le nombre de cellules immunitaires. Cela permet aux CAR-T de commencer à se développer et à se multiplier dans l'organisme du patient. En attendant de recevoir la thérapie CART, il peut recevoir un traitement de transition à base de stéroïdes, de radiothérapie ou de chimiothérapie pour l'aider à maîtriser son cancer.

- ⌚ **Durée des traitements : Environ de 2 à 14 jours avant la perfusion de CAR-T.**

6 Observation

Les patients seront suivis régulièrement afin de vérifier l'efficacité de la thérapie CAR T-cell et d'en détecter les effets secondaires à court et à long terme. On conseille aux patients de rester non loin de leur centre de traitement durant quelques semaines. Souvent, ces personnes sont admises à l'hôpital, sinon elles font l'objet d'évaluations fréquentes.

Des thérapies de soutien peuvent gérer la plupart des effets secondaires à court terme. Mais certains autres peuvent être plus graves et potentiellement mortels. Les patients nécessitent parfois un traitement dans une unité de soins intensifs de l'hôpital.

Les effets secondaires graves sont souvent le résultat de l'activité élevée du système immunitaire induite par la thérapie CAR T-cell. On utilise alors des médicaments immunosuppresseurs, des corticostéroïdes et d'autres thérapies de soutien dans le cadre de la gestion des symptômes dans le but de réduire les effets secondaires sans éliminer complètement les cellules CAR-T.

Il est important que les patients et leurs aidants puissent déceler rapidement les symptômes afin de pouvoir administrer le traitement de manière appropriée. Le centre de traitement vous donnera des instructions précises sur ce qu'il faut faire et sur les personnes à contacter si un patient présente des symptômes dans le cadre d'un traitement ambulatoire.

Syndrome de libération des cytokines

Lorsque les cellules CAR-T sont libérées et qu'elles se multiplient dans l'organisme du patient, son système immunitaire est fortement activé et libère un nombre massif de cytokines inflammatoires dans le sang. De là, la survenue du syndrome de libération des cytokines (SLC), l'effet secondaire le plus courant de la thérapie CAR T-cell. Ce syndrome peut survenir au cours de la première semaine suivant la perfusion ou plus tard dans certains cas.

La durée et l'intensité du SLC peuvent varier. Certains patients ne présentent que de légers symptômes pseudogrippaux, tandis que d'autres souffrent de fortes fièvres, d'hypoxie (déficit en oxygène), de tension artérielle basse ou de toxicité dans de nombreux organes. On leur administre alors souvent un médicament, appelé tocilizumab, et des corticostéroïdes pour diminuer la production de cytokines qui contribuent au SLC.

Neurotoxicité

(désormais désigné syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices ou CIE ou encore en anglais ICANS, soit Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

Le CIE désigne les cellules effectrices du système immunitaire. Les cellules CAR-T peuvent avoir un effet sur le cerveau du patient, susceptible de causer chez lui un état de confusion, d'agitation et une perte de conscience. Les patients peuvent souffrir de maux de tête, de difficultés à s'exprimer par écrit ou oralement, d'anxiété et de crises d'épilepsie occasionnelles.

5 Perfusion CAR-T

Les cellules CAR-T modifiées sont injectées au patient dans son centre de traitement. Le protocole de traitement particulier du patient peut varier pour offrir une efficacité maximale et en limiter la toxicité. Les doses optimales de cellules injectées, leur nombre et le moment de l'intervention peuvent varier.

- ⌚ **Durée de la perfusion : de 30 à 60 minutes**

La neurotoxicité peut se produire avec ou sans syndrome de libération des cytokines. Elle est réversible dans la plupart des cas, mais à quelques rares exceptions, un œdème cérébral associé à une neurotoxicité peut se développer et être potentiellement mortel. Les corticostéroïdes sont couramment utilisés pour gérer les cas graves du ICANS.

Syndrome d'activation macrophagique

Inflammation grave du système immunitaire, susceptible d'entraîner une défaillance de plusieurs organes.

Neutropénie fébrile

Diminution anormale du nombre de certains globules blancs dans le sang, associée à de la fièvre.

Anémie

État où le nombre de globules rouges est inférieur à la normale.

Thrombocytopénie

Diminution du nombre de plaquettes dans le sang.

Aplasie des lymphocytes B et hypogammaglobulinémie

Diminution du taux normal de lymphocytes B qui entraîne une baisse de la production d'immunoglobulines (anticorps) et un risque accru de développer des infections graves.

L'hypogammaglobulinémie peut être prise en charge en reconstituant les taux d'immunoglobuline G (IgG) du patient à l'aide d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou sous-cutanées, un produit sanguin fabriqué à partir de mélanges de plasma d'individus sains.

- ⌚ **Échéancier : En cours**