

# LES CAR-T CELLS DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS SOLIDES : OÙ EN SOMMES-NOUS ?

TROISFONTAINE F (1)\*, DENIS C (1)\*, SERVAIS S (2), LOUSBERG L (1), JERUSALEM G (1)

**RÉSUMÉ :** Les lymphocytes T porteurs d'un récepteur antigénique chimérique, appelés CAR-T cells, ont déjà fait leur chemin dans l'arsenal thérapeutique de certains cancers hématologiques, améliorant significativement le pronostic des patients. La perspective d'un tel traitement, aussi innovant qu'efficace, dans les tumeurs solides est très attrayante. C'est la raison pour laquelle plusieurs études cliniques ont vu le jour. Malheureusement, l'hétérogénéité antigénique et l'hostilité micro-environnementale de ces tumeurs solides limitent actuellement l'efficacité des CAR-T cells. De nouvelles stratégies sont recherchées pour contrer ces obstacles thérapeutiques.

**MOTS-CLÉS :** CAR-T cells - Immunothérapie - Tumeurs solides

## CAR-T CELLS THERAPY IN SOLID TUMORS : WHERE ARE WE NOW ?

**SUMMARY :** Chimeric antigen receptor T cells (also known as CAR-T cells) have already made their way into the therapeutic arsenal of specific hematological cancers, significantly improving the prognosis of patients. The prospect of such an innovative and effective treatment in solid tumors is very attractive. For this reason, several clinical studies have been initiated. Unfortunately, the antigenic heterogeneity and microenvironmental hostility of these solid tumors currently limit the effectiveness of CAR-T cells. New strategies are being sought to counteract these therapeutic obstacles.

**KEYWORDS :** CAR-T cells - Immunotherapy - Solid tumors

## INTRODUCTION

À la fin des années 80, les premiers travaux concernant de potentiels traitements combinant la spécificité des anticorps avec la lyse des cellules cibles médiée par les lymphocytes T ont été publiés (1). Les CAR-T cells (acronyme anglais de «Chimeric Antigen Receptor T cells») ont ainsi vu le jour. Il s'agit d'une thérapie innovante ayant fait ses preuves dans certains cancers hématologiques, en permettant d'obtenir des taux élevés de rémission complète chez des patients atteints de maladies réfractaires multi-traitées telles que la leucémie lymphoblastique aiguë de type B ou le lymphome B diffus à grandes cellules (2).

À la suite de ces résultats très encourageants, de plus en plus d'études cliniques ont été lancées pour tenter d'obtenir des réponses tout aussi significatives dans les tumeurs solides.

Cet article présente les caractéristiques des CAR-T cells ainsi que les défis imposés par ces nouvelles thérapeutiques en Oncologie médicale.

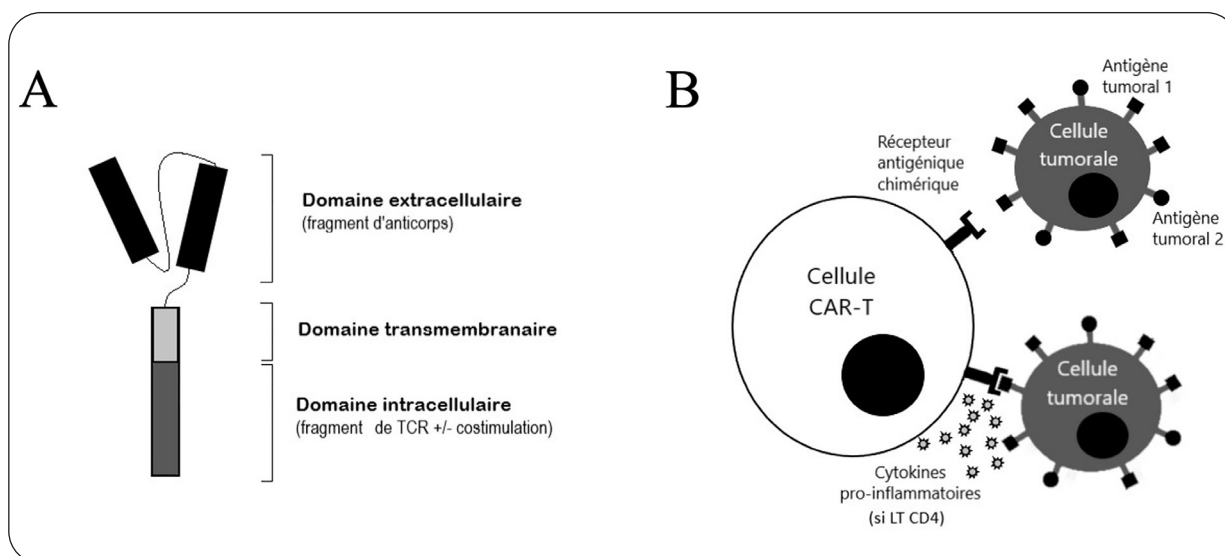
## STRUCTURE DU CAR-T ET MÉCANISME D'ACTION

Les CAR-T cells sont des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique artificiel (appelé CAR) qui est composé d'un domaine de reconnaissance de l'antigène tumoral couplé à un ou plusieurs domaines d'activation intracellulaire. Il s'agit d'une approche prometteuse, puisqu'elle combine la reconnaissance directe de l'antigène avec la lyse des cellules cibles médiée par les lymphocytes T. Le domaine de reconnaissance de l'antigène est un fragment d'une chaîne variable d'un anticorps monoclonal et constitue la partie extracellulaire de la structure. Le domaine transmembranaire permet l'ancrage du CAR à la membrane du lymphocyte T. La partie intracellulaire comprend un ou plusieurs domaines d'activation du lymphocyte T (fragments du domaine CD3 du TCR et des molécules de co-stimulation) permettant la transduction du signal d'activation. Il en résulte une prolifération du lymphocyte et l'activation de ses propriétés effectrices (activité cytotoxique et/ou libération de multiples cytokines pro-inflammatoires, contribuant au recrutement d'autres cellules immunitaires tels les macrophages et d'autres lymphocytes T) (Figure 1) (3). L'avantage d'avoir un anticorps en surface est que l'antigène reconnu n'a ni besoin d'être apprêté, ni d'être exprimé par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). De plus, les CAR-T cells peuvent reconnaître des antigènes protéiques et aussi glucidiques

(1) Service d'Oncologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.

\* Contribution égale des deux premiers auteurs.

**Figure 1. Structure et mécanisme d'action du CAR-T**

(A) Structure d'un CAR présent sur les CAR-T cells, adapté de (3). (B) Schéma d'activation d'une cellule CAR-T, dérivée d'un lymphocyte T (LT) CD4, après reconnaissance d'un antigène tumoral spécifique via son CAR, entraînant la libération de multiples cytokines pro-inflammatoires (IFN- $\gamma$ , GM-CSF, IL-2, IL-10 etc.). Si le CAR-T est dérivé d'un LT CD8, le mécanisme d'action diffère (système granzyme-perforine).

ou glycolipidiques, élargissant ainsi la gamme des cibles potentielles.

La procédure actuelle de fabrication est assez complexe et repose sur de la thérapie génique, nécessitant un délai variable de 1 à 6 semaines pour la production de CAR-T cells autologues. Les lymphocytes T du patient sont récoltés par aphérèse puis envoyés au laboratoire pour leur modification génétique, grâce à la transduction via un vecteur viral le plus souvent (lentivirus ou rétrovirus recombinant); le matériel génétique s'intègre alors à l'ADN du lymphocyte qui exprimera à son tour le CAR. Avant d'être ré-infusés au patient, une chimiothérapie doit être réalisée pour entraîner une déplétion des lymphocytes résiduels du patient et favoriser la croissance des CAR-T cells. Le traitement est administré en une perfusion intra-veineuse, qui est suivie d'une surveillance étroite étant donné les potentiels effets secondaires sévères (4).

## OÙ EN SONT LES CAR-T CELLS EN ONCOLOGIE ?

Le traitement par CAR-T cells a révolutionné la prise en charge de certaines maladies hématologiques, permettant d'obtenir des taux de réponses avoisinant les 40-80 %, selon les pathologies (5). Dans le lymphome B diffus à grandes cellules réfractaire ou récidivant, des

taux de réponse complète proche des 50 % ont même été observés (6). Malheureusement, dans le cadre des tumeurs solides, plusieurs méta-analyses ont démontré des taux de réponse bien inférieurs et ne dépassant pas, en général, les 20 % (5, 7, 8). Les raisons pour lesquelles ces résultats sont décevants sont multiples :

1) L'importante hétérogénéité tumorale rendant le choix de l'antigène à cibler complexe. En effet, pour définir un antigène tumoral cible, il doit être exprimé plus significativement dans les cellules cancéreuses que dans les cellules normales, et il doit également être exprimé par toutes les cellules cancéreuses. Or, l'expression antigénique dans les tumeurs solides peut varier entre les lésions (primitive ou secondaire) et aussi au sein d'une même lésion.

2) L'état des lymphocytes T résiduels chez ces patients : les patients candidats aux CAR-T cells sont des patients porteurs de maladies déjà avancées et multi-traitées avec plusieurs lignes de chimiothérapies, affaiblissant l'état des lymphocytes résiduels.

3) Enfin, dans les tumeurs solides, les CAR-T cells ne sont pas directement en contact avec les cellules tumorales et doivent, pour cela, pénétrer dans le tissu tumoral depuis le compartiment sanguin. La difficulté réside donc dans le passage à travers l'endothélium vasculaire et le micro-environnement tumoral, ce dernier étant très immuno-suppresseur, riche en facteurs

pro-apoptotiques et constitué d'un stroma très dense, limitant la survie des CAR-T cells.

Dans ce contexte, les scientifiques recherchent de nouvelles approches, comme générer des CAR-T cells multi-spécifiques ciblant plusieurs antigènes, ou encore combiner les CAR-T cells avec d'autres traitements comme les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire afin d'augmenter la pénétration des CAR-T cells dans le tissu tumoral (9).

## TOXICITÉS SPÉCIFIQUES AUX CAR-T CELLS

Les données que nous possédons concernant les toxicités de ces traitements proviennent majoritairement des études réalisées en Hématologie. Ces dernières années, grâce aux études cliniques croissantes dans les cancers solides, des données supplémentaires nous ont permis de constater que la toxicité des CAR-T cells était bien moindre que dans les cancers hématologiques. Les raisons citées ci-dessus, qui expliquent pourquoi ce traitement semble moins efficace dans les tumeurs solides, sont probablement en cause. Parmi les effets secondaires principaux et importants à connaître, citons (10) :

(1) *Le syndrome de relargage cytokinique* (CRS pour «Cytokine Release Syndrome»). Ce syndrome résulte d'une libération massive de cytokines, soit issues de la lyse des cellules tumorales ciblées, soit des lymphocytes T activés. Ces cytokines vont entraîner une cascade réactionnelle, activant d'autres cellules immunitaires comme les macrophages, sécrétant à leur tour d'autres cytokines responsables de la symptomatologie du CRS. Ce syndrome survient habituellement dans les 7 premiers jours suivant la perfusion des CAR-T cells, bien que des cas aient été décrits jusqu'à 3 semaines après la perfusion. Le CRS se manifeste, principalement, par de la fièvre, une hypotension artérielle et/ou une hypoxie, mais peut également être accompagné par d'autres symptômes plus aspécifiques (myalgies, arthralgies, rash cutané, diarrhée, nausées/vomissements, etc.) et des défaillances d'organes pour les formes sévères (cardiomyopathie de stress, insuffisance rénale, coagulopathie, défaillance multi-viscérale).

(2) *Le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunes effectrices* (ICANS pour «Immune Cell Associated Neurotoxicity syndrome»). Ce syndrome, dont la physiopathologie n'est pas encore bien déterminée, peut survenir au moment du CRS ou plusieurs semaines

après la perfusion, en fonction du CAR-T utilisé et de la maladie hématologique sous-jacente. Les symptômes sont variables, allant d'une simple dysgraphie, à un syndrome confusionnel ou à une encéphalopathie rapidement progressive, avec une aphasie motrice, un déficit moteur, un syndrome convulsif ou une altération de l'état de conscience.

La gradation de ces syndromes déterminera leur sévérité (11) et permettra d'orienter l'attitude thérapeutique (10). Ce que les données en Hématologie nous ont bien appris, c'est qu'il ne faut en aucun cas banaliser un «syndrome gripal» chez un patient ayant reçu un traitement récent par CAR-T cells. Tous grades confondus, les taux de CRS et d'ICANS restent, en effet, très fréquents et variables en fonction des études et de la maladie sous-jacente. Dans une méta-analyse récente regroupant 84 études et 2.592 patients (dont 160 patients avec des tumeurs solides), les taux de CRS dans les cancers hématologiques traités par CAR-T cells étaient de 81 % (dont 29 % à un grade  $\geq 3$ ) contre 37 % (dont 19 % à un grade  $\geq 3$ ) dans les tumeurs solides. Il en est de même pour l'ICANS qui, pour tous grades confondus, est plus fréquemment décrit pour les tumeurs hématologiques que pour les tumeurs solides (40 % *versus* 32 %) (8). Avec une prise en charge rapide et adaptée par une équipe expérimentée, l'incidence de décès à la suite des traitements par CAR-T cells reste très faible.

## FUTURES PERSPECTIVES À L'AUBE DE L'ANNÉE 2023

À ce jour, une centaine d'essais cliniques de phase 1/2 sont en cours pour les tumeurs solides, contre plus de 600 en Hématologie. Les données que nous possédons actuellement nous permettent déjà d'observer des réponses encourageantes avec un profil de sécurité satisfaisant. Cependant, les données en termes de survie sont basées sur un faible nombre de patients et le recul que nous avons n'est pas encore suffisant. Parmi les résultats prometteurs récents, on retrouve ceux présentés au congrès de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) en 2021 sur les données préliminaires d'une étude de phase 1 utilisant des CAR-T anti-Claudine 18.2, surexprimés dans les cancers digestifs. Sur les 37 patients inclus avec des cancers digestifs avancés (dont 28 avec un cancer de l'estomac), aucune toxicité sévère n'a été enregistrée (95 % de CRS de grade 1 ou 2), avec des taux de réponse objective de 49 % et de contrôle de la maladie de 73 % (12).

Ces études sont d'autant plus intéressantes qu'elles attestent d'une certaine efficacité des CAR-T cells même après l'échec des premières lignes de traitement. Dans cette étude, parmi les patients avec un cancer de l'estomac ayant déjà progressé après 2 lignes de traitement (n = 18), 61 % ont tout de même démontré une réponse objective avec un taux de contrôle de la maladie avoisinant les 80 %.

## CONCLUSION

À l'ère d'une médecine de précision, les CAR-T cells commencent, enfin, à se développer dans les tumeurs solides, avec plusieurs essais cliniques de phases 1 et 2 en cours. Leur efficacité est mise à rude épreuve en raison, notamment, de l'environnement tumoral plus hostile que dans les pathologies hématologiques et de l'importante hétérogénéité antigénique. Pour lever ces obstacles rencontrés, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours de développement (CAR T cells plus puissants, combinaison avec d'autres traitements, ...). Quoi qu'il en soit, un long chemin reste à parcourir avant l'utilisation de ce traitement innovant dans notre pratique clinique quotidienne.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;**149**:960-8.
2. Grégoire C, Servais S, Willems E et al. Immunothérapie cellulaire au CHU de Liège : avancées, défis et perspectives. *Rev Med Liege* 2022;**77**:206-11.
3. Marofi F, Motavalli R, Safonov VA, et al. CAR T cells in solid tumors: challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther* 2021;**12**:81.
4. Maquet C, Beguin Y, De Prijck B et al. Le Lymphome diffus à grandes cellules B : Nouveau traitement révolutionnaire par des cellules immunitaires génétiquement modifiées appelées «CAR T cells». *Rev Med Liege* 2021;**76**:476-81.

5. Yu WL, Hua ZC. Chimeric antigen receptor T-cell (CAR T) therapy for hematologic and solid malignancies: efficacy and safety-a systematic review with meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019;**11**:47.
6. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;**20**:31-42.
7. Grigor EJ, Fergusson D, Kekre N, et al. Risks and benefits of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2019;**33**:98-110.
8. Lei W, Xie M, Jiang Q, et al. Treatment-related adverse events of chimeric antigen receptor T-cell (CAR T) in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2021;**13**:3912.
9. Tokarew N, Ogonek J, Endres S, et al Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Br J Cancer* 2019;**120**:26-37.
10. Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO Guideline (published correction appears in J Clin Oncol 2022;40:919). *J Clin Oncol* 2021;**39**:3978-92.
11. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;**25**:625-38.
12. Qi C, Qin Y, Liu D, et al. 13720 CLDN 18.2-targeted CAR-T cell therapy in patients with cancers of the digestive system. *Ann Oncol* 2021;**32**(Suppl 5):S1040-75.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Troisfontaine F, Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.  
Email : [froisfontaine@chuliege.be](mailto:froisfontaine@chuliege.be)