

Traiter le lupus par cellules CAR-T

Système immunitaire Utilisé jusqu'ici comme immunothérapie contre le cancer, le traitement par cellules CAR-T pourrait bientôt aider les personnes atteintes de maladies auto-immunes – voire en guérir certaines. Des scientifiques allemands ont testé ce traitement sur des personnes atteintes de lupus et les résultats se sont révélés prometteurs.

Martina Huber

Le lupus érythémateux systémique, ou lupus, est une maladie imprévisible: le système immunitaire n'attaque plus les agents pathogènes, mais ses propres structures cellulaires et tissulaires. Nombre de sujets concernés souffrent d'extrême fatigue, de fièvre, d'éruptions cutanées et d'inflammations douloureuses des muscles et articulations. Reins, système nerveux ou hématopoïétique, cœur ou poumons peuvent aussi être affectés. Selon l'organe ciblé par le système immunitaire et l'intensité de l'attaque, le lupus sera léger, sévère ou fatal.

Les malades sont souvent traités à long terme par cortisone ou une combinaison d'immunosuppresseurs, mais chez certains, la pathologie ne peut être contrôlée. Comme chez cette patiente, dont *The Lancet* présentait le cas il y a peu [1]: à 15 ans, la jeune femme contracte un lupus sévère. Elle souffre d'éruptions cutanées, de fièvre et d'arthrite, et même l'association de plusieurs immunosuppresseurs ne suffit pas à empêcher l'insuffisance rénale. Tous les deux jours en dialyse, elle prend aussi des antihypertenseurs en plus des immunosuppresseurs.

Face à l'évolution préoccupante de la maladie et au mauvais pronostic impliqué, on initie un traitement par cellules CAR-T. Cette toute nouvelle immunothérapie n'est à ce jour autorisée et utilisée dans des centres spécialisés à travers le monde que pour le traitement de certaines formes de leucémie et de lymphome – et ce, si le traitement standard échoue.

Un redémarrage du système immunitaire

Avec ce traitement, on prélève dans le sang des malades des cellules T dites cytotoxiques: des cellules immunitaires capables de détruire de façon ciblée des cellules infectées par exemple par des virus ou présentant des mutations pathogènes. Modifiées génétiquement, elles reconnaissent et attaquent les cellules dotées d'une certaine protéine de surface. Injectées au malade, ces cellules T modifiées détruisent, dans l'idéal, les cellules cancéreuses.

«Cette nouvelle immunothérapie a tout de suite éveillé notre intérêt», indique le Prof. Dr méd. Georg Schett, professeur de médecine interne et directeur de clinique au Centre d'immunothérapie de la Clinique universitaire d'Er-

langen. La plupart des traitements oncologiques par cellules CAR-T ciblant les cellules B, lui et son équipe ont présumé que d'autres maladies auto-immunes graves pourraient bénéficier de cette thérapie. Car là aussi, il y a souvent un souci de cellules B, des cellules immunitaires censées produire des anticorps contre les virus et autres agents pathogènes – et qui, dans le lupus, réagissent à la place contre les propres tissus du sujet.

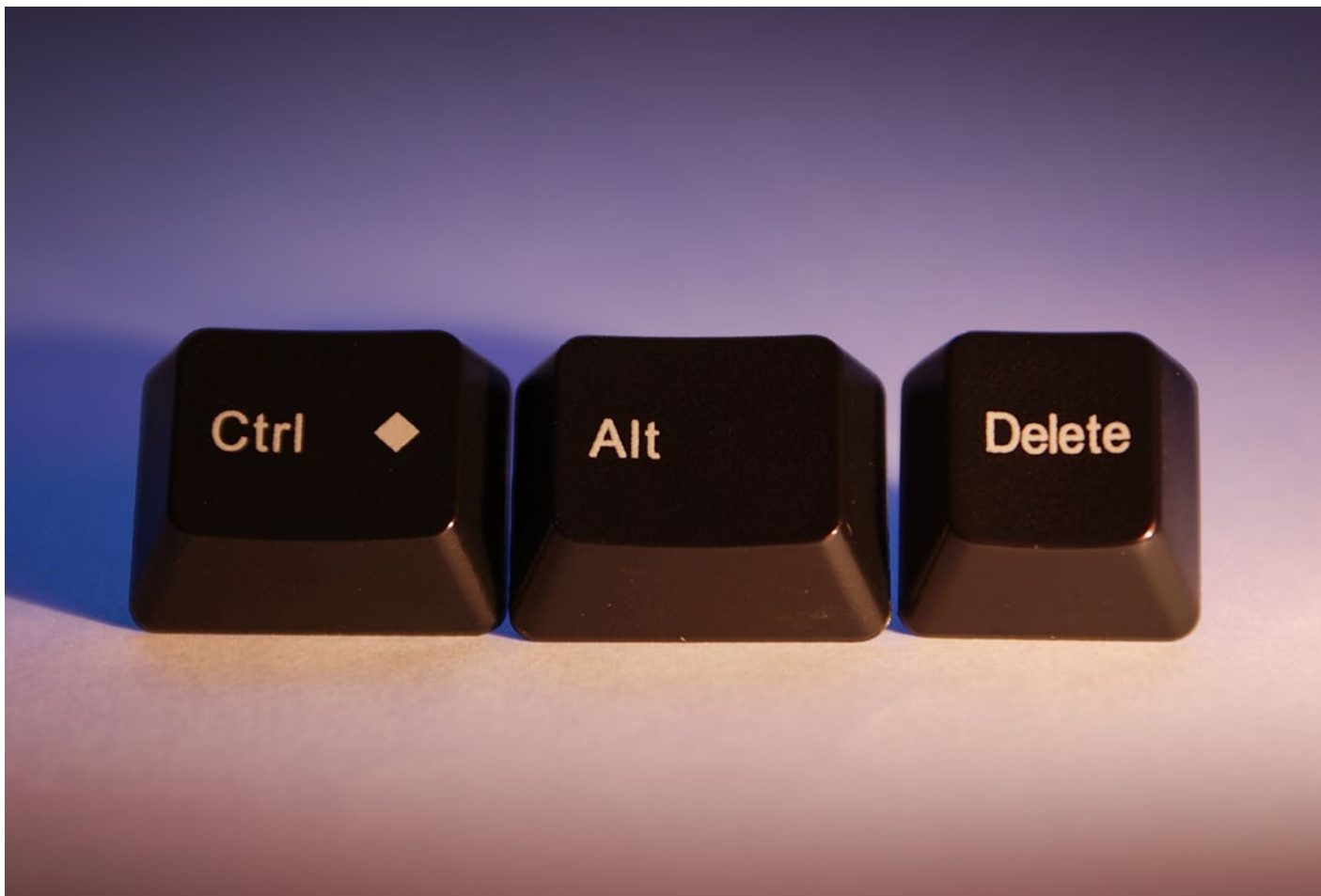
Si le traitement par cellules CAR-T détruit toutes les cellules B auto-réactives, de nouvelles cellules B saines peuvent se former dans la moelle osseuse. La personne serait ainsi guérie – c'est en tout cas l'idée.

«Pour les jeunes femmes gravement malades, le traitement par cellules CAR-T est une lueur d'espoir», affirme Britta Maurer.

Disparition des signes de la maladie

Convaincus du potentiel du traitement par cellules CAR-T, Georg Schett et son équipe l'ont testé dès 2021 sur 15 malades à la Clinique universitaire d'Erlangen: d'abord sur des sujets avec évolution sévère de lupus, puis sur d'autres malades auto-immunes graves. Ils publient les premiers résultats en 2022 dans la revue *Nature Medicine* [2], d'autres ont été publiés en février 2024 dans le *New England Journal of Medicine* [3]. Les données indiquent que le traitement est «possible, bien toléré et hautement efficace» contre le lupus. Après 15 mois en moyenne, les sujets traités étaient tous en rémission malgré l'arrêt des immunosuppresseurs, ou présentaient un recul net des symptômes. «Nous accompagnerons bien sûr plusieurs années les personnes concernées, mais elles n'ont actuellement plus de signe de la maladie et la plupart ont retrouvé une vie normale», explique Georg Schett.

Une étude de suivi a déjà été réalisée à la Clinique universitaire d'Erlangen et d'autres groupes de recherche et industries pharmaceutiques dans le monde s'intéressent au sujet.



© Fromout / Dreamstime

Ce traitement modifie génétiquement les cellules T pour qu'elles attaquent des cellules dotées de protéines de surface spécifiques.

«Il y a un très fort potentiel – pour le lupus, mais aussi pour toutes les maladies auto-immunes graves où les cellules B sont le problème clé.»

Un traitement pour les évolutions graves

C'est un avis partagé par la Prof. Dre méd. Britta Maurer, qui fait des recherches sur les maladies auto-immunes systémiques en tant que professeure de rhumatologie et, dans son quotidien de directrice de la clinique de rhumatologie et d'immunologie de l'Hôpital de l'Île de Berne, connaît le difficile destin de patientes atteintes de lupus, souvent jeunes et ne répondant pas au traitement standard. «Elles sont en général dans la force de l'âge, certaines ont un désir d'enfant inassouvi, car la maladie active et une immunosuppression multiple retardent fortement, voire empêchent toute grossesse. Elles ont aussi un risque élevé de détérioration sévère de certains organes. Pour ces jeunes femmes gravement malades, le traitement par cellules CAR-T est une lueur d'espoir.» En février, à l'Hôpital de l'Île, une première patiente souffrant d'un lupus grave jusqu'ici non traitable a elle aussi reçu la thérapie – dans le cadre d'une étude multicentrique internationale avec un partenaire pharmaceutique. Le traitement a été mis en œuvre en collaboration avec l'oncologie et l'hématologie.

Malgré son potentiel, ce traitement ne peut être envisagé pour tous les malades auto-immunes graves. «Les cellules B ne sont pas toujours le problème principal», indique Britta Maurer. Il est donc essentiel de réaliser en amont des exa-

mens approfondis. Une autre limite est l'obligation de stopper tout médicament immunosuppresseur un mois avant le début du traitement par cellules CAR-T, pour pouvoir prélever des cellules T en nombre et en qualité suffisants. «Certains sont tout simplement trop malades», précise Britta Maurer.

Georg Schett pense aussi que le traitement par cellules CAR-T restera réservé aux sujets souffrant d'un lupus ou d'autres maladies auto-immunes avec évolution grave et ne répondant pas aux thérapies conventionnelles. «Mais pour ces malades, souvent jeunes, ce traitement peut représenter une nouvelle vie.» Comme pour cette jeune patiente de 15 ans évoquée au début. The Lancet rapporte qu'aujourd'hui, elle n'est plus ni sous traitement médicamenteux, ni sous dialyse, et qu'elle «profite à nouveau d'un quotidien normal» [1].



Références

À consulter sous www.bullmed.ch ou via code QR