

LEUCÉMIE

Une thérapie « passerelle » porteuse d'espoir



Chaque année, 450 nouveaux cas de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), un cancer du sang qui touche la lignée des cellules souches lymphoïdes[❧], sont recensés en France. Affectant surtout les enfants, cette maladie à évolution rapide est traitée grâce à la chimiothérapie et à la greffe de moelle osseuse. Pour faire le lien entre ces deux thérapies et améliorer les chances de guérison de deux petites filles âgées de 11 et 16 mois,

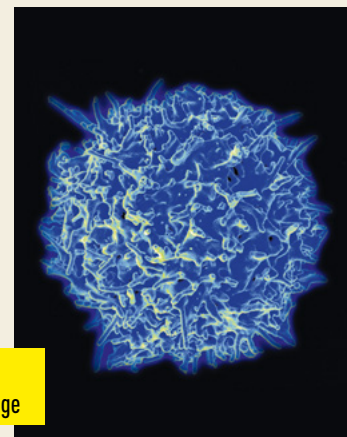
des chercheurs, dirigés par Paul Veys de l'hôpital londonien de Great Ormond Street, leur ont administré des lymphocytes T, un type de globules blancs impliqués dans la réponse immunitaire. Auparavant, ceux-ci avaient été modifiés génétiquement pour reconnaître et tuer les cellules cancéreuses résiduelles. Un mois après l'injection, aucun effet secondaire toxique n'est apparu et les cellules cancéreuses étaient

éliminées. Trois mois plus tard, les petites filles ont reçu une greffe de moelle osseuse. Aujourd'hui, plus d'un an après ces traitements, elles sont toujours en bonne santé.

❧Cellules souches lymphoïdes. Type de cellules immunitaires capables de se différencier en plusieurs types de lymphocytes

W. Qasim *et al.* *Science Translational Medicine*, 25 janvier 2017
doi : 10.1126/scitranslmed.aaj2013

➔ Lymphocyte T observé en microscopie électronique à balayage



© NIAID



LE POINT AVEC



Jean-Jacques Fournié

Directeur de recherche CNRS,
Centre de recherche en cancérologie
de Toulouse

Science&Santé : Comment fonctionnent ces lymphocytes T modifiés génétiquement ?

Jean-Jacques Fournié : Ce sont en réalité des cellules CAR T (pour *Chimeric Antigen Receptors*) dotées d'un récepteur dirigé contre les antigènes[❧] portés par les cellules tumorales. Depuis leur création, en 1990, leur production et leur mise en œuvre clinique ont été source de difficultés. Après une chimiothérapie qui détruit la quasi-totalité des cellules souches

sanguines, il est compliqué d'obtenir des lymphocytes T (LT) des patients. Les chercheurs se sont donc tournés vers la production de LT issus d'un donneur sain, et compatible avec le patient. Cependant, cela nécessite la mise en place, en amont, d'un traitement immunosuppresseur chez le patient receveur pour, d'une part, diminuer le rejet immunologique de ces cellules CAR T greffées et, d'autre part, diminuer la réaction de ces dernières contre les tissus sains du patient receveur. Autre problème : en persistant dans le temps, cette immunosuppression préalable diminue l'efficacité même des cellules CAR T thérapeutiques.

S&S : Quelle est alors l'innovation des travaux de Paul Veys ?

J.-J. F. : Il a utilisé des cellules CAR T classiques qui proviennent de donneurs sains, mais il les a modifiées génétiquement de sorte qu'elles ne soient plus la cible du traitement immunosuppresseur préalable, et ne déclenchent plus de réaction indésirable du greffon contre l'hôte. Une fois leur efficacité de production accrue et, surtout, leur toxicité diminuée, ces cellules CAR T deviennent des « cellules universelles » : elles sont issues d'un seul donneur mais peuvent servir à plusieurs receveurs. Finalement, en se positionnant entre les chimiothérapies et les greffes de moelle osseuse, cette stratégie thérapeutique des cellules CAR T agit comme une passerelle.

S&S : Quelles sont les autres pistes de recherche prometteuses pour lutter contre les leucémies ?

J.-J. F. : Récemment, l'équipe de **Jean-Emmanuel Sarry**, au CRCT, en collaboration avec le service d'hématologie de Christian Récher de l'Oncopole de Toulouse, vient de découvrir une nouvelle approche thérapeutique. Elle combine la chimiothérapie conventionnelle avec des inhibiteurs de l'activité des mitochondries[❧] afin de cibler les cellules chimiorésistantes, responsables de la rechute du patient. Les premiers résultats de ces essais in vivo, réalisés sur des greffes de cellules leucémiques issues de 25 patients vers des souris immunodéficientes, seront publiés très prochainement. Un développement clinique de ce type d'inhibiteurs est en cours actuellement dans ces leucémies mais aussi d'autres cancers.

Propos recueillis par Julie Paysant

Jean-Jacques Fournié, Jean-Emmanuel Sarry : unité 1037 Inserm/CNRS – Université Toulouse III-Paul Sabatier, équipes Stratégies innovantes pour les thérapies du lymphome et Pharmacorésistance, cellules souches et oncométabolisme dans la leucémie aiguë myéloblastique

❧ **Antigène.** Molécule reconnue par un anticorps et capable de déclencher une réponse immunitaire

❧ **Mitochondrie.** Organite cellulaire qui joue un rôle crucial dans le métabolisme cellulaire en assurant la production d'énergie.

T. Farge *et al.* *Cancer discovery*, 17 avril 2017
doi : 10.1158/2159-8290.CD-16-0441