



# CELLULES CAR-T: AU CŒUR DE LA RÉVOLUTION IMMUNOTHÉRAPEUTIQUE

D'APRÈS UNE DISCUSSION AVEC LE PHN GREGORY GAUDILLOT (COORDINATEUR DES OPÉRATIONS, CHL),  
LE DR SIGRID DE WILDE (HÉMATO-ONCOLOGIE, CHL), LE PHN SARA MACCHI (PHARMACIE, CHL) ET  
LE PHN/BIOLOGISTE VINCENT SCHLESSER (LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE, CHL)

Les cellules CAR-T, ou cellules T à récepteurs d'antigènes chimériques, représentent une révolution dans le traitement de certains cancers hématologiques réfractaires ou en rechute. Ce traitement innovant repose sur la modification génétique des lymphocytes T du patient, afin qu'ils soient à même de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses. Grâce à un processus d'accréditation rigoureux et une organisation interdisciplinaire, le CHL est devenu il y a un peu plus d'un an, un centre d'excellence dans ce domaine (Centre National), permettant aux patients luxembourgeois d'accéder à ces traitements novateurs sans quitter le pays. Cependant, le travail et l'expertise nécessaires à la mise en œuvre de cette thérapie ne sont pas encore totalement reconnus par la Caisse Nationale de Santé, qui ne prend en charge que le traitement en lui-même. Or des moyens supplémentaires, tant humains que matériels, sont indispensables pour soutenir le développement et la pérennisation de cette expertise.

## QU'EST-CE QUE LES CELLULES CAR-T?

Les cellules CAR-T sont issues d'un processus complexe, au cours duquel les lymphocytes T du patient sont prélevés, modifiés génétiquement en laboratoire puis réinjectés au patient dans le but de reconnaître et d'éliminer les cellules cancéreuses.

Les lymphocytes T sont d'abord prélevés chez le patient par leucaphérèse – une technique ciblant spécifiquement les globules blancs – puis envoyées à la firme productrice. Une fois leur qualité contrôlée, ces cellules subissent une modification génétique qui leur permet d'exprimer des «récepteurs antigéniques chimériques» (CAR) à leur surface. Ces récepteurs confèrent aux cellules CAR-T la capacité de reconnaître et de se fixer aux cellules tumorales. Par ailleurs, cette modification inclut l'ajout d'un signal de «costimulation», indispensable à l'activation des cellules CAR-T lorsqu'elles se lient à une cellule cancéreuse, déclenchant ainsi une attaque ciblée, avec, à la clé, l'apoptose de la cellule tumorale. Une fois modifiées et à nouveau contrôlées pour la qualité, les cellules CAR-T sont ensuite multipliées en laboratoire avant d'être renvoyées à l'hôpital dans des conteneurs réfrigérés (-150°C) pour leur administration au patient après une décongélation contrôlée. Juste avant l'administration, le patient recevra une chimiothérapie lymphodéplétive pendant 3 jours.

Une fois dans l'organisme, les cellules CAR-T vont reconnaître et cibler les cellules tumorales de manière spécifique grâce au récepteur CAR, puis s'activer contre elles et les éliminer.

L'ensemble du processus prend plusieurs semaines. Il faut tenir compte de ce délai dans la prise de décision thérapeutique et stabiliser le patient durant ce temps.

## QUELLES SONT LEURS INDICATIONS?

Actuellement, les cellules CAR-T sont utilisées principalement dans le traitement de certains lymphomes, du myélome multiple et leucémies (leucémie lymphoblastique aiguë). Les patients éligibles sont ceux pour lesquels les thérapies conventionnelles ont échoué, offrant ainsi une



PHN SARA MACCHI - PHN/BIOLOGISTE VINCENT SCHLESSER

option thérapeutique dans des situations autrement désespérées.

Cette technologie s'inscrit dans une évolution plus large des thérapies cellulaires, qui pourraient, à l'avenir, s'appliquer aux tumeurs solides, aux maladies dégénératives et même à des pathologies comme le VIH ou le lupus.

Huit patients ont été traités en 2024.

## POURQUOI LE LUXEMBOURG A-T-IL SOUHAITÉ MAÎTRISER CETTE TECHNIQUE?

La mise en place des cellules CAR-T au Luxembourg répond à plusieurs objectifs stratégiques.

Tout d'abord, permettre aux patients résidant au Luxembourg d'accéder à ces traitements innovants sans devoir se rendre à l'étranger. Les établissements voisins, notamment en Belgique, imposaient des contraintes financières et logistiques importantes, rendant difficile l'accès à ces soins pour certains patients.

En outre, cette maîtrise permet au Centre Hospitalier de Luxembourg de se positionner comme un centre d'excellence en thérapie cellulaire, tout en renforçant son expertise dans un domaine en pleine évolution. Cette initiative s'inscrit également dans une volonté de modernisation et d'alignement avec les standards européens en matière de médecine de pointe,

garantissant aux patients luxembourgeois des soins de qualité et à la pointe de l'innovation.

## LE PROCESSUS D'ACCREDITATION AU CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

L'utilisation des cellules CAR-T au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) a requis un long processus d'accréditation par Kite, une des firmes spécialisées dans la modification génétique des lymphocytes.

Cette accréditation a été le fruit d'un travail intense mobilisant plusieurs services de l'hôpital. Avant cette étape, le CHL avait déjà obtenu une accréditation pour les cultures et transplantations de tissus et cellules, une condition préalable indispensable, tout comme le CHL a dû également faire le nécessaire pour être **officiellement inscrit sur le Registre européen des établissements de cellules**. Cette expérience a permis de structurer les étapes nécessaires à l'accréditation KITE tout en respectant des normes de qualité extrêmement strictes.

Il est important de noter que l'accréditation obtenue par le CHL est spécifique à un type particulier de cellules CAR-T, développé par une firme spécifique pour une indication précise. Ainsi, chaque nouveau type de cellules CAR-T nécessite un processus d'accréditation complet. Ce processus, bien qu'exigeant, est



PHN GREGORY GAUDILLOT - DR SIGRID DE WILDE

désormais facilité par l'expérience et l'expertise acquises par le CHL lors de ses premières démarches. Cela permet à l'établissement de répondre plus efficacement aux audits et de mettre en place les procédures adaptées pour intégrer de nouvelles thérapies dans un cadre réglementaire et organisationnel solide.

En 2025, le CHL débutera une nouvelle accréditation avec le laboratoire pharmaceutique J&J afin de se préparer à l'utilisation des cellules CAR-T pour les patients atteints de myélome multiple.

### ORGANISATION, EXPERTISE ET COLLABORATION INTERSERVICES

La mise en place de cette thérapie exige une coordination sans faille entre le service d'hématologie, le laboratoire et la pharmacie. Chaque étape, depuis le prélèvement des cellules jusqu'à leur réinjection, est réalisée selon des protocoles rigoureux pour garantir la sécurité et l'efficacité du traitement. Ce processus repose sur une architecture documentaire et une formation continue des équipes, supervisées à chaque étape par des audits réguliers des firmes pharmaceutiques comme Kite. Les patients, quant à eux, bénéficient d'un suivi rapproché après leur traitement, incluant des évaluations neurologiques et des paramètres systématiques pour déceler et prendre en charge les effets secondaires.

### EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT

Le traitement par cellules CAR-T, bien qu'efficace, peut en effet entraîner des effets secondaires notables. L'un des plus redoutés est la «tempête de cytokines» (rappelez-vous le Covid!), ou **syndrome de libération des cytokines**. Ce phénomène survient lorsque les cellules CAR-T activées libèrent de grandes quantités de cytokines, entraînant une réponse inflammatoire systémique. Les patients peuvent présenter des symptômes tels que fièvre élevée, hypotension, hypoxie, et dans les cas les plus graves, une défaillance multiorganes. Cette réaction peut également s'accompagner de troubles neurologiques, qui se manifestent par des troubles de l'attention, de la confusion, voire des convulsions.

Par ailleurs, le traitement par cellules CAR-T entraîne un **risque accru d'infections**, qui peut persister pendant plusieurs mois après l'injection. Ce surrisque infectieux est principalement lié à l'immunosuppression provoquée par la destruction des lymphocytes B normaux. Les patients peuvent ainsi développer des infections bactériennes, virales (notamment par le cytomégalo virus) ou fongiques. Une hypogammaglobulinémie prolongée peut également nécessiter des substitutions d'immunoglobulines, d'autant plus

difficiles que ces dernières sont souvent en pénurie. Une vigilance accrue et un suivi médical rigoureux sont donc indispensables pour prévenir et traiter ces complications.

La gestion de ces effets secondaires nécessite une surveillance intensive, notamment durant les premiers jours suivant l'administration du traitement. Des protocoles stricts, incluant des évaluations régulières et des interventions immédiates (comme l'administration de corticostéroïdes ou de tocilizumab), permettent de minimiser ces risques et d'assurer la sécurité des patients.

### ENJEUX FINANCIERS ET RECONNAISSANCE DU TRAVAIL

Le coût des cellules CAR-T est extrêmement élevé, mais il est pris en charge par la Caisse Nationale de Santé (CNS). Cependant, le travail nécessaire à leur administration, incluant la logistique, l'expertise médicale et les équipes impliquées, n'est pas valorisé par le système actuel de remboursement. Il en est de même pour les équipements requis. Cette absence de reconnaissance financière pour l'expertise déployée constitue un véritable défi pour le CHL. Gregory Gaudillot souhaite attirer l'attention sur ce problème afin que la CNS prenne en compte non seulement le coût du traitement en lui-même, mais également l'ensemble des efforts nécessaires à sa mise en œuvre. Une telle reconnaissance serait essentielle pour soutenir les établissements comme le CHL et garantir un accès durable à ces thérapies innovantes.

### LE FUTUR DES THÉRAPIES CELLULAIRES

Les cellules CAR-T ouvrent la voie à d'autres thérapies cellulaires aussi prometteuses. Les évolutions en cours pourraient permettre d'étendre cette approche aux tumeurs solides ou à différentes maladies systémiques. L'expérience acquise au CHL place l'établissement au cœur de cette révolution, et les investissements dans l'organisation et la formation des équipes garantiront que le Luxembourg demeure à la pointe de ces avancées médicales. ■