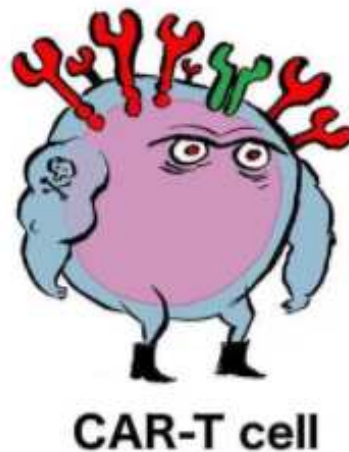


Innovation thérapeutique en immuno-oncologie:

Les CAR T-cells



Dr Loïc REPPEL
MCU-PH
Unité de Thérapie Cellulaire et Tissus
CHRU de Nancy

Le 01/03/2019

Plan

- **Tumeurs et système immunitaire**
- **Antigènes associés aux tumeurs**
- **Effecteurs immunitaires**
- **Mécanisme d'échappement des tumeurs**
- **Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire**
- **Les Récepteurs Chimériques d'Antigène**
 - Principe du CAR
 - Générations de CAR
 - Production des CAR en thérapeutique
 - Les CAR en clinique
 - Les effets secondaires
 - Aspect réglementaire
 - Conclusion et perspectives

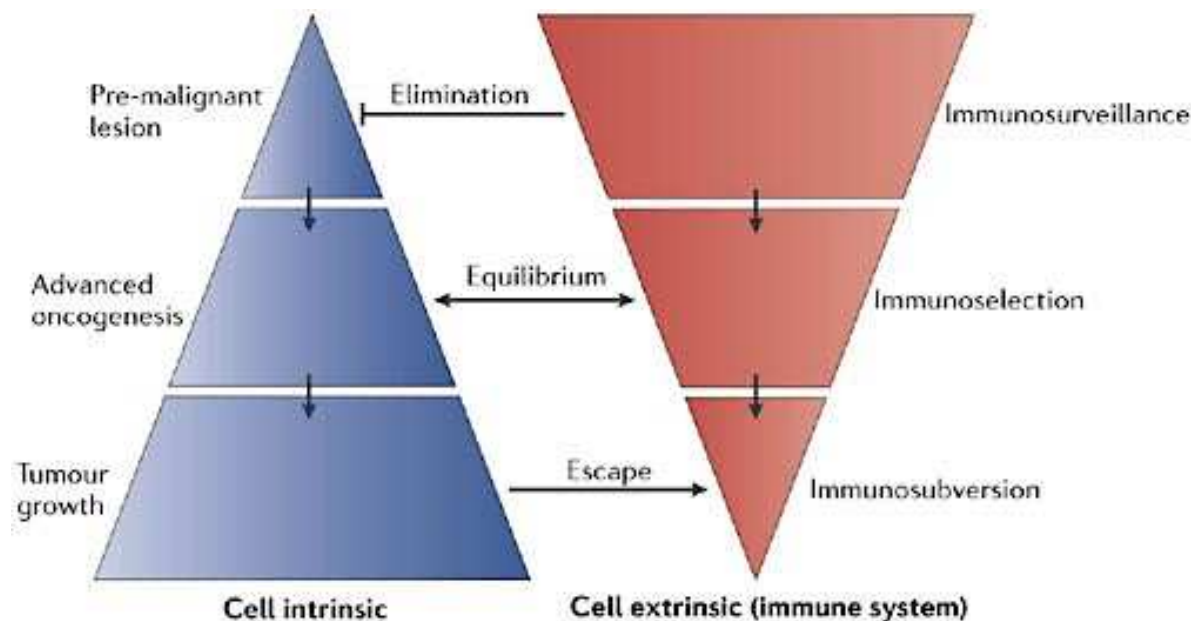
Plan

- **Tumeurs et système immunitaire**
- Antigènes associés aux tumeurs
- Effecteurs immunitaires
- Mécanisme d'échappement des tumeurs
- Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire
- Les Récepteurs Chimériques d'Antigène
 - Principe du CAR
 - Générations de CAR
 - Production des CAR en thérapeutique
 - Les CAR en clinique
 - Les effets secondaires
 - Aspect réglementaire
 - Conclusion et perspectives

Tumeurs et Systèmes immunitaire



- L'apparition d'un cancer = stade clinique et terminal du processus tumoral
- Processus ayant débuté bien en amont suivant 3 stades :



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

- **Théorie des 3 E:
(Robert Schreiber)**

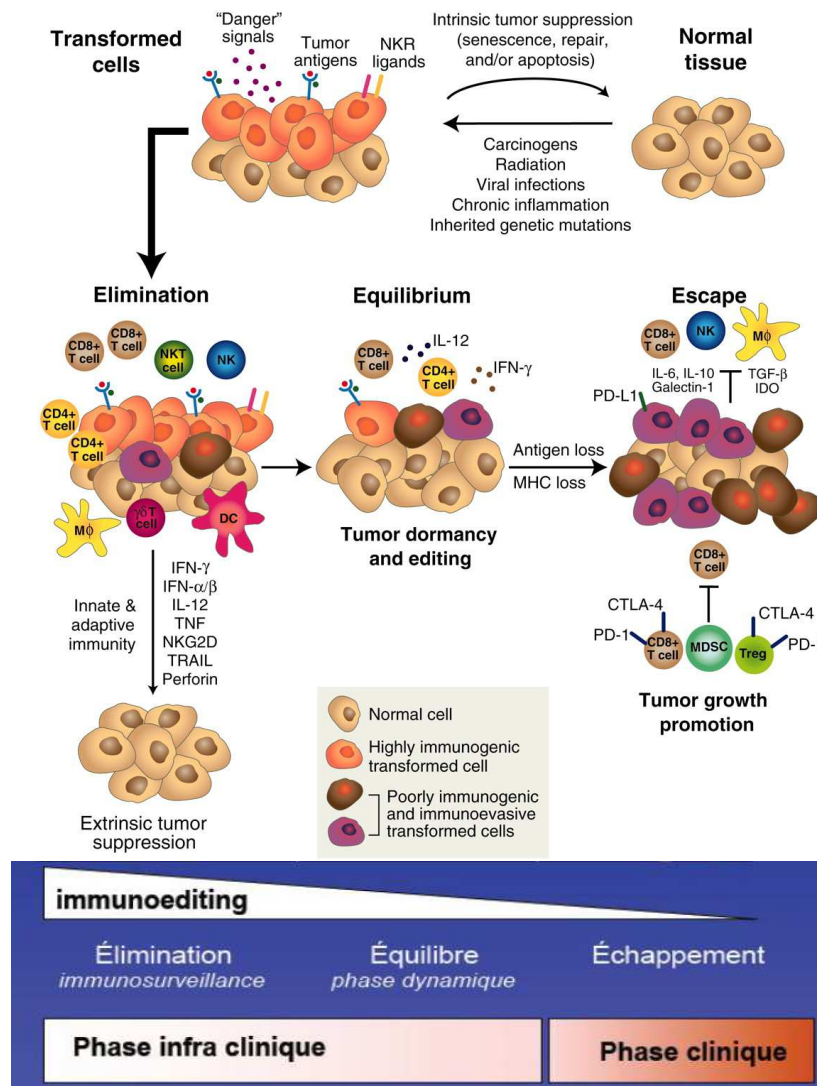
Elimination de la tumeur :
Immunosurveillance: le SI est capable d'éliminer les cellules tumorales qui apparaissent

Equilibre : Cellules tumorales non éliminées par le SI qui évite l'emballement de la prolifération

Echappement : SI dépassé. La tumeur échappe au SI et l'inhibe

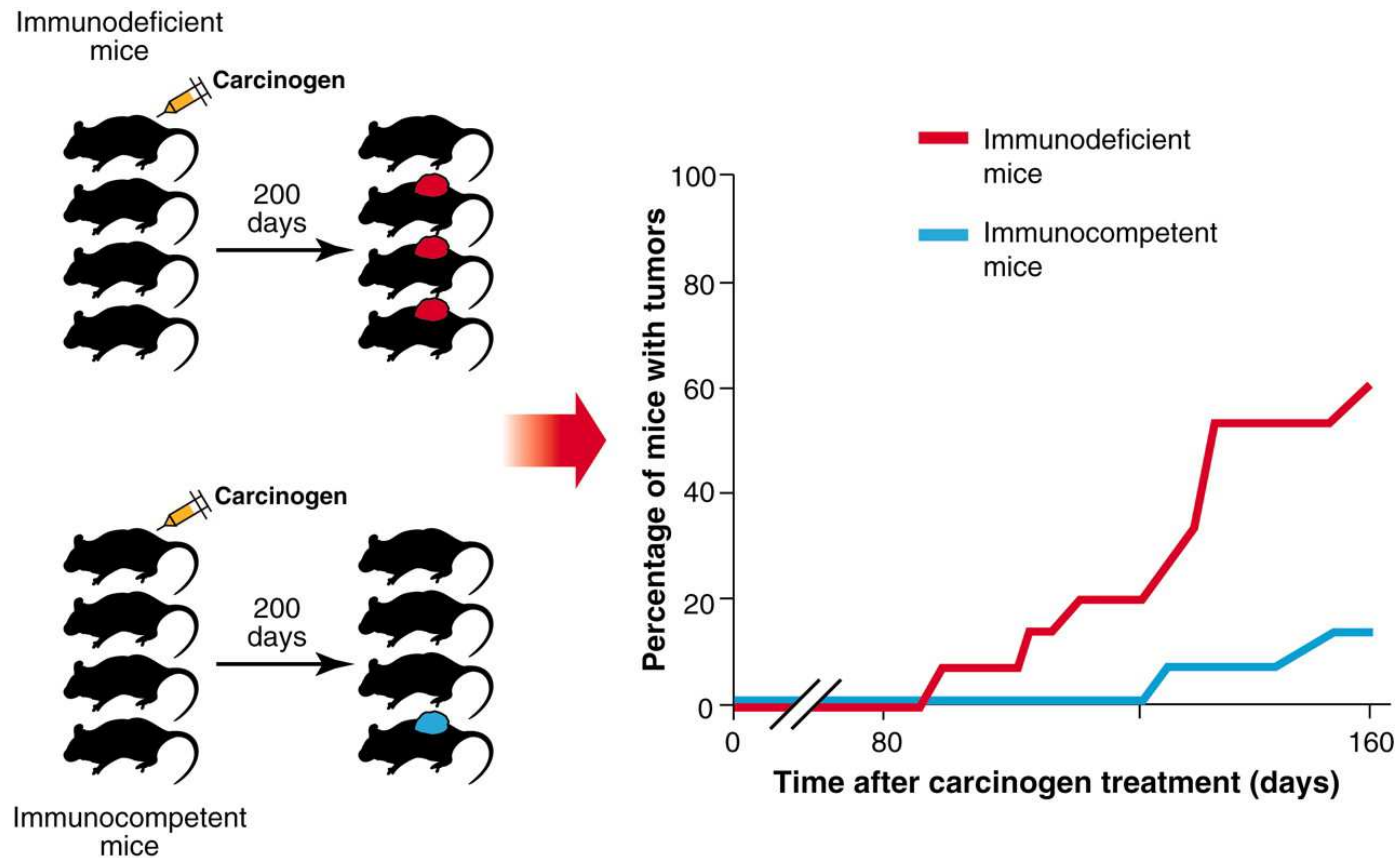
Tumeurs et Systèmes immunitaire

Schreiber *et al*, Science, 2011



Tumeurs et Systèmes immunitaire

- Arguments expérimentaux en faveur d'une immunosurveillance :



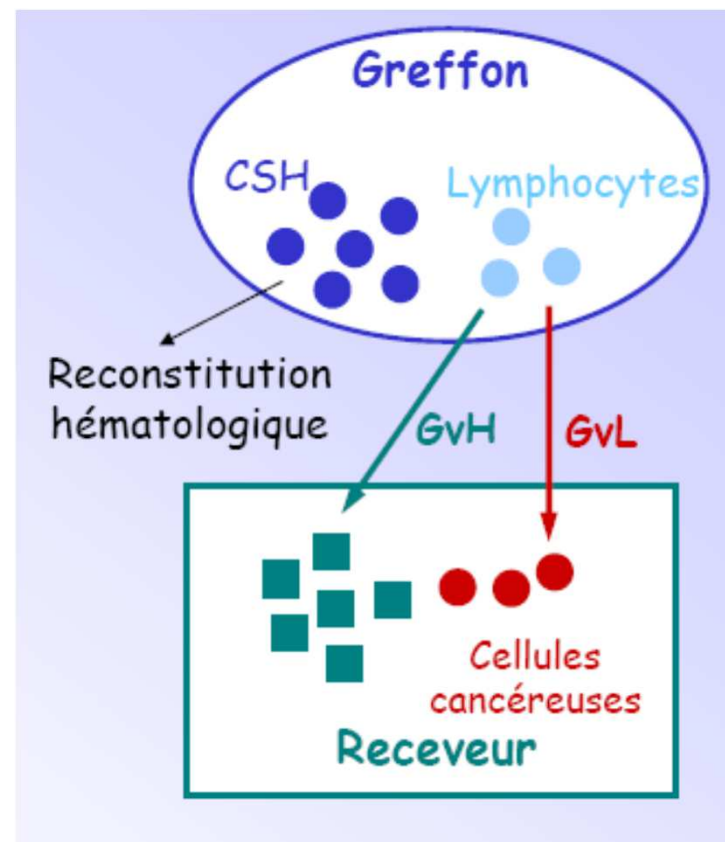
Capacité à développer des tumeurs induites par des agents carcinogènes chimiques en fonction du statut immunitaire des souris

Tumeurs et Systèmes immunitaire

- **Arguments cliniques en faveur d'une immunosurveillance :**
 - Début XXème siècle, P Ehrlich constate une régression de tumeurs lors d'épisodes infectieux
 - Patients atteints de DIP : fréquence des cancers x 100
 - Infiltration de la tumeur par des LT et NK : pronostic plus favorable
 - Reconnaissance des tumeurs par le système immunitaire : Boon 1992
 - Effet du greffon contre la leucémie de l'Allogreffe de CSH

Tumeurs et Systèmes immunitaire

L'ALLOGREFFE DE CSH : **Un exemple d'Immunothérapie anti-tumorale**



Plan

- Tumeurs et système immunitaire
- **Antigènes associés aux tumeurs (TAA)**
- Effecteurs immunitaires
- Mécanisme d'échappement des tumeurs
- Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire
- Les Récepteurs Chimériques d'Antigène
 - Principe du CAR
 - Générations de CAR
 - Production des CAR en thérapeutique
 - Les CAR en clinique
 - Les effets secondaires
 - Aspect réglementaire
 - Conclusion et perspectives

Antigènes associés aux tumeurs (TAA)

- Très peu sont spécifiques des tumeurs

| | |
|---|--|
| 1. AG spécifiques de tumeurs | MAGE-1, NY-ESO-1, Cancer-testis antigen |
| 2. AG de différenciation | Mélanocytaire: Mart-1 (Melan-A), TRP2 Prostatique: PSA |
| 3. AG surexprimés dans les tumeurs | Her-2/neu, p53, hTERT |
| 4. AG résultant d'altérations génétiques | Mutations ponctuelles: β catenine, CDK-4 Translocation chromosomique: BCR-ABL |
| 5. AG dérivant d'agents pathogènes | Virus: HTLV, HPV, HBV, HCV Bactérie: <i>H. pylori</i> et K estomac Parasites: Schistosome et K vessie |

Antigènes associés aux tumeurs (TAA)

- Sont souvent exprimés par les cellules normales également

Réponse
immunitaire
anti-tumorale

+

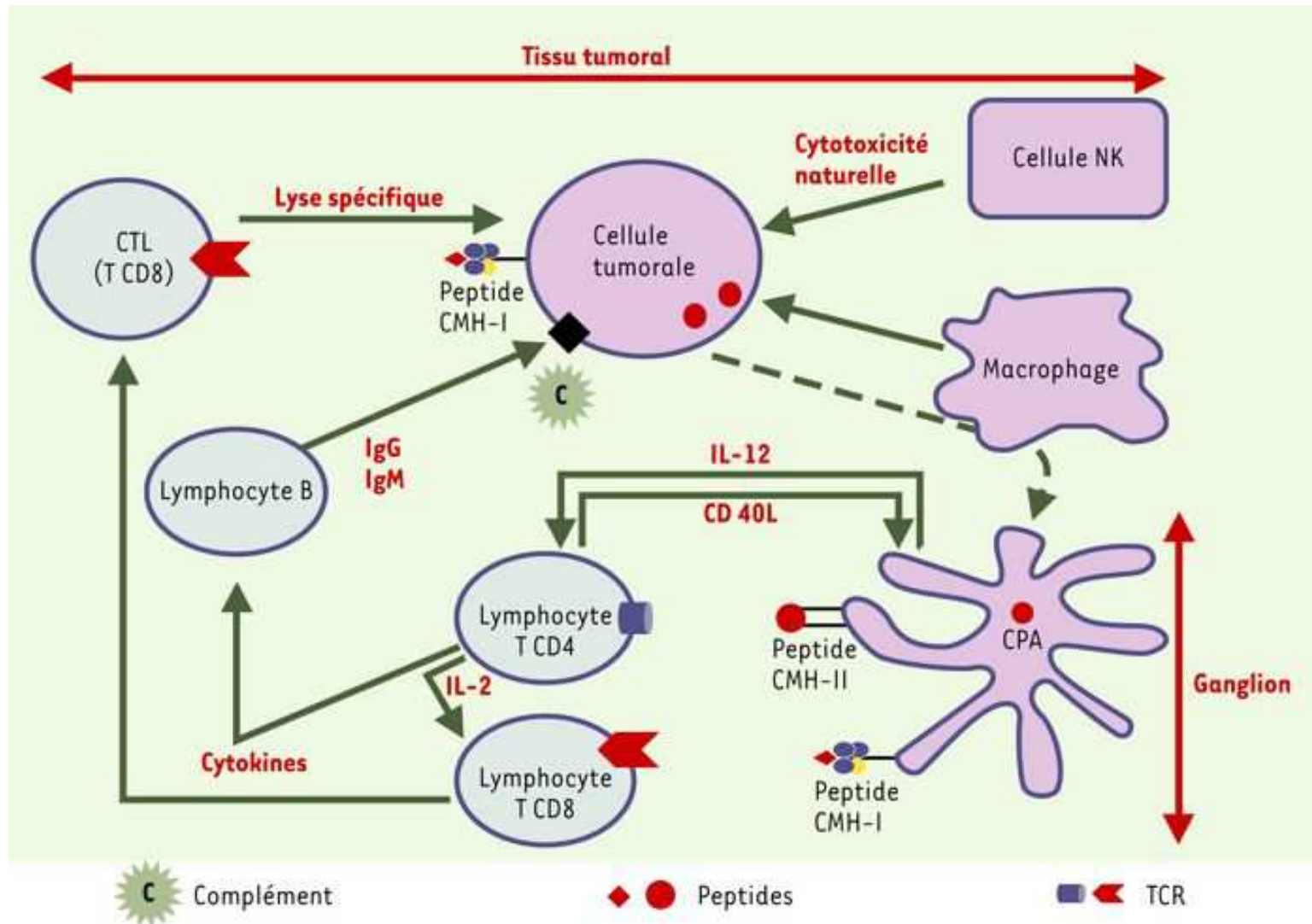
Réponse
immunitaire
auto-immune



Plan

- Tumeurs et système immunitaire
- Antigènes associés aux tumeurs
- **Effecteurs immunitaires**
- Mécanisme d'échappement des tumeurs
- Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire
- Les Récepteurs Chimériques d'Antigène
 - Principe du CAR
 - Générations de CAR
 - Production des CAR en thérapeutique
 - Les CAR en clinique
 - Les effets secondaires
 - Aspect réglementaire
 - Conclusion et perspectives

Effecteurs immunitaires



Effecteurs immunitaires

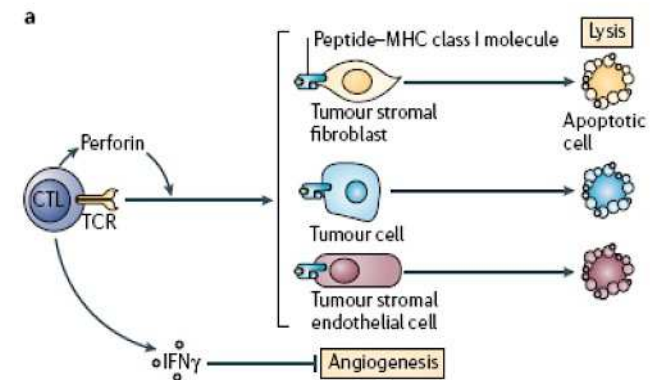
Réponse Immunitaire Spécifique

- Lymphocytes T cytotoxiques CD8+: +++++
- Lymphocytes T CD4+ : (en appui)
 - TH1 +++
 - cytokines IFN- γ , IL-2...
 - ➔ amplification de la réponse cellulaire
 - TH2 +
 - cytokines IL-4, IL5...
 - ➔ amplification de la réponse humorale

- Présentation antigénique efficace :

Rôle des Cellules dendritiques : DC :

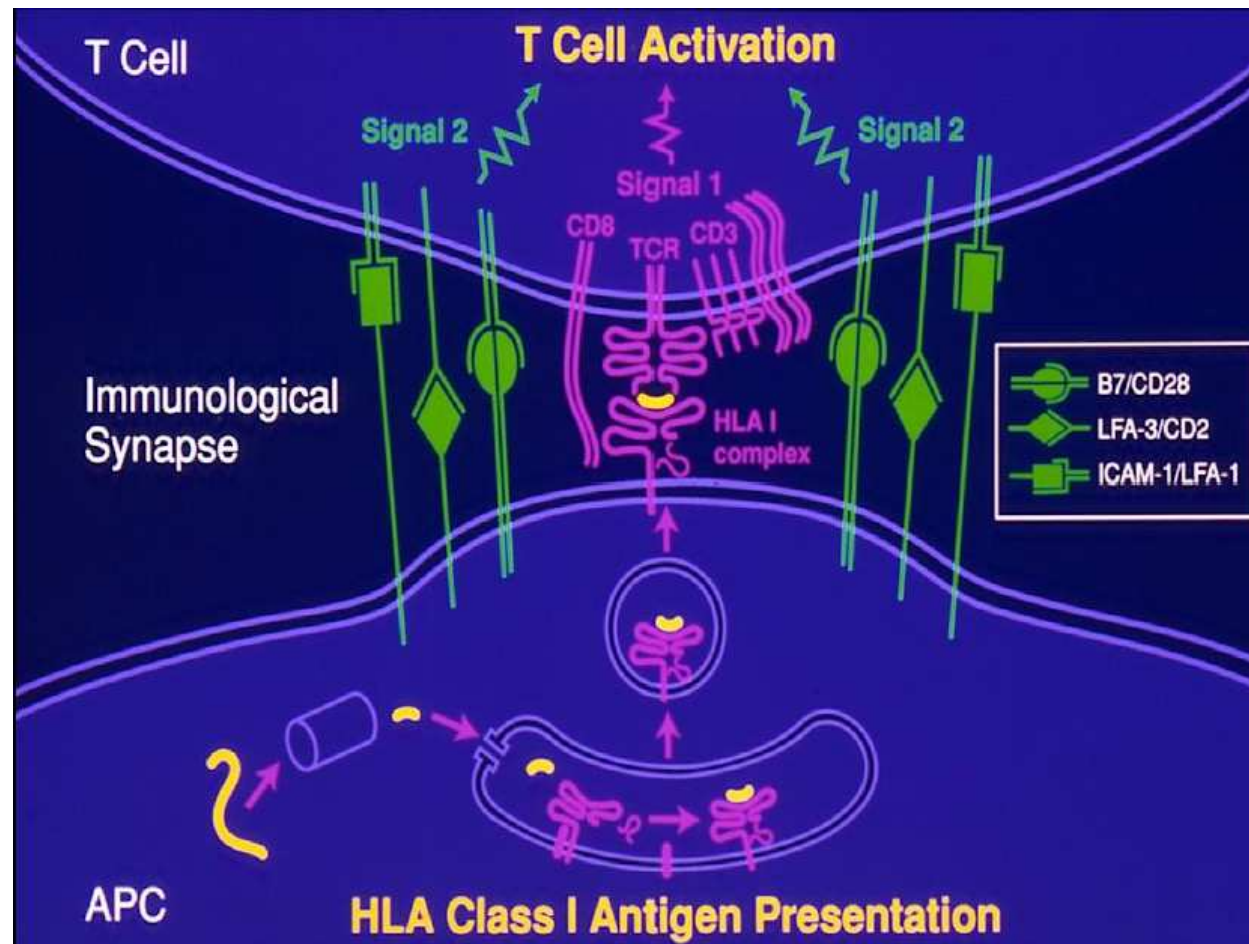
- Activent (Priming) les LT naïfs
- Présentes dans tout l'organisme : sentinelles



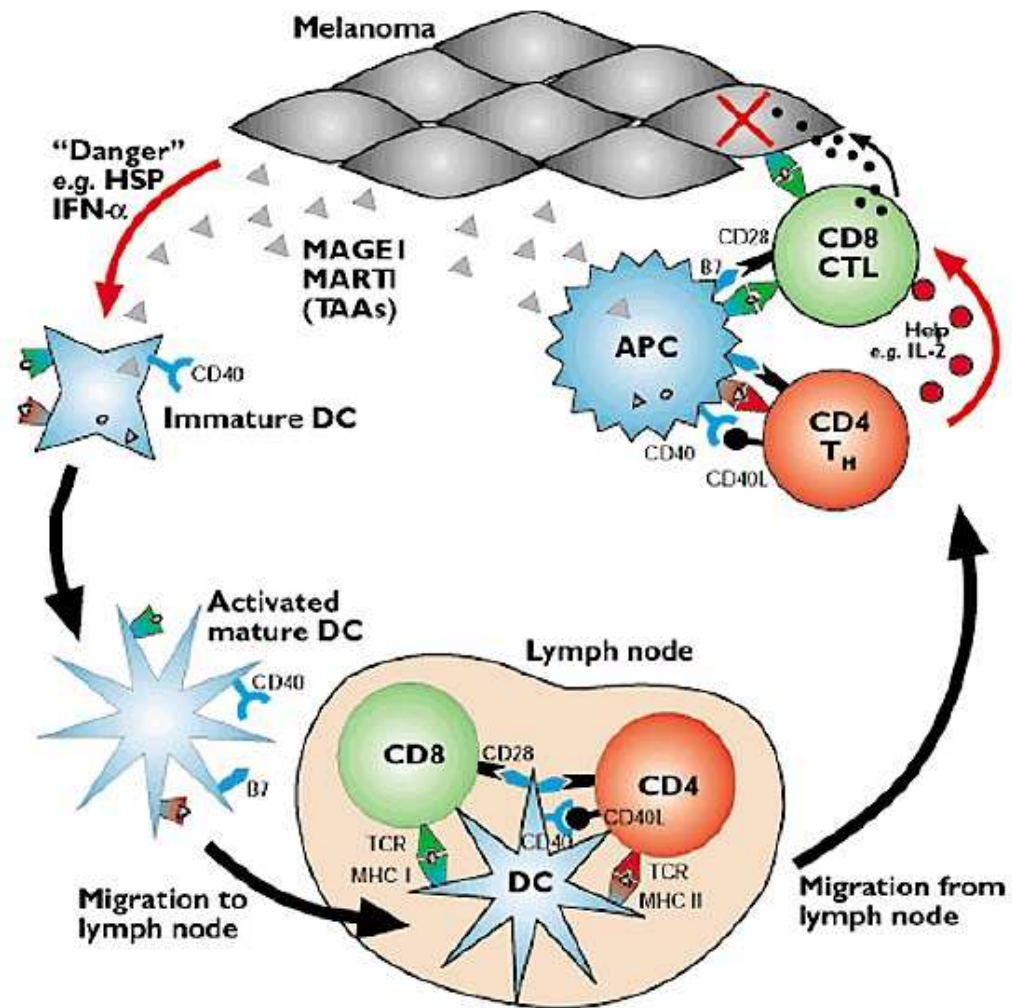
Zitvogel *et al*, Nat Rev Immunol, 2006

Effecteurs immunitaires

Interaction cellule tumorale -LT



Effecteurs immunitaires



Smith *et al*, Nat Immunol, 2001

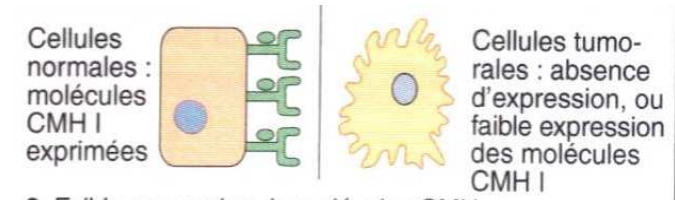
Plan

- Tumeurs et système immunitaire
- Antigènes associés aux tumeurs
- Effecteurs immunitaires
- **Mécanisme d'échappement des tumeurs**
- Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire
- Les Récepteurs Chimériques d'Antigène
 - Principe du CAR
 - Générations de CAR
 - Production des CAR en thérapeutique
 - Les CAR en clinique
 - Les effets secondaires
 - Aspect réglementaire
 - Conclusion et perspectives

Mécanismes d'échappement

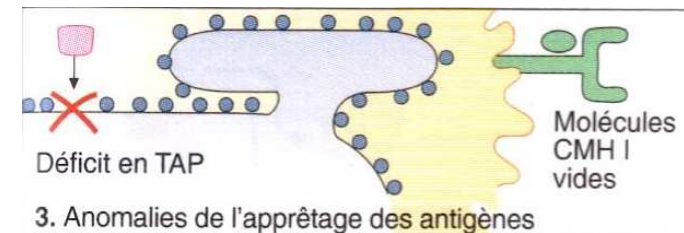
- **Diminution de la présentation Ag :**

- Dim molécules HLA de classe I
Concerne 33 à 50% des tumeurs
- Anomalie de l'apprêtement des Ag
Déficit en TAP (mutation)



- **Absence molécules de Co-Stimulation:**

- Pas de second signal
Anergie des Ly T
- Absence de molécules d'adhésion



- **Défaut de maturation des cellules dendritiques**

- En l'absence de signal de danger, les DC restent immatures
induction de tolérance
- Défaut de présentation Ag efficace aux Ly T

- **Production de cytokines Immunosuppressives:**

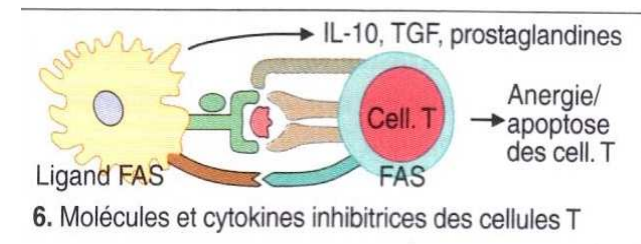
- TGF β , IL-10, PGE-2, IDO (Indolamine 2,3 Dioxygénase)
Induction des TH2 et Treg

- **Recrutement de Treg (CD4+ CD25+FoxP3+) au sein de la tumeur :**

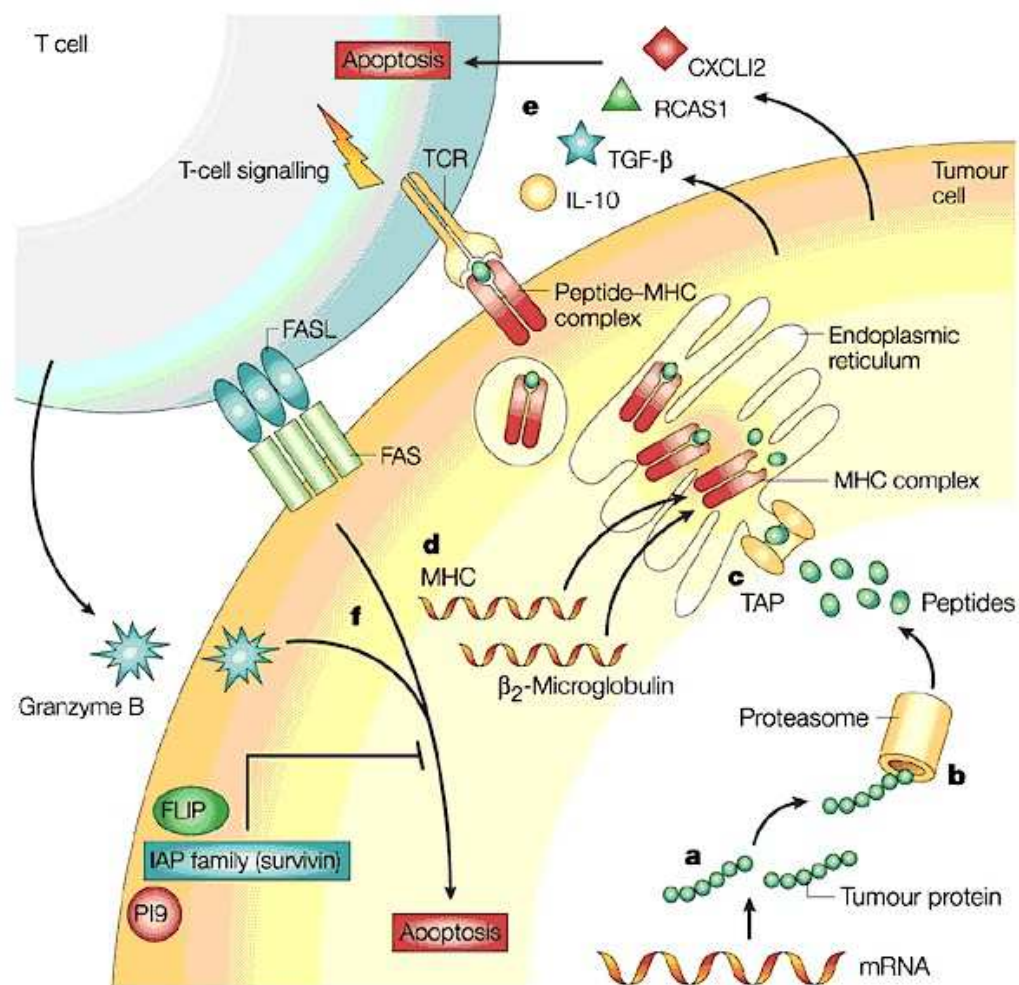
- IS par contact direct ou sécrétion de cytokines TGF β , IL-10

Mécanismes d'échappement

- **Modulation Antigénique :**
 - Ag tumoral n'est plus membranaire
Il devient soluble et échappe à une reconnaissance AC
 - Ag tumoral masqué : modification des glycosylations masquant l'épitope (AC ne peut plus reconnaître sa cible)
- **Diminution de l'expression peptides Immunogènes :**
 - Mutations fréquentes des Ag tumoraux
Nécessite une adaptation permanente du SI
- **Résistance à la mort cellulaire :**
 - Surexpression de Bcl2 :
gène protecteur de l'apoptose
 - Diminution de l'expression de CD95 (Fas)
- **Destruction des cellules du Système Immunitaire:**
 - Induction de CD95L (surface cell tumorale)
Ou PDL-1 (checkpoint inhibiteurs)
Mort des cellules immunes par apoptose
- **Autres facteurs dépendant de l'hôte :**
 - Déficit Immunitaire inné ou acquis (traitements IS)



Mécanismes d'échappement



Plan

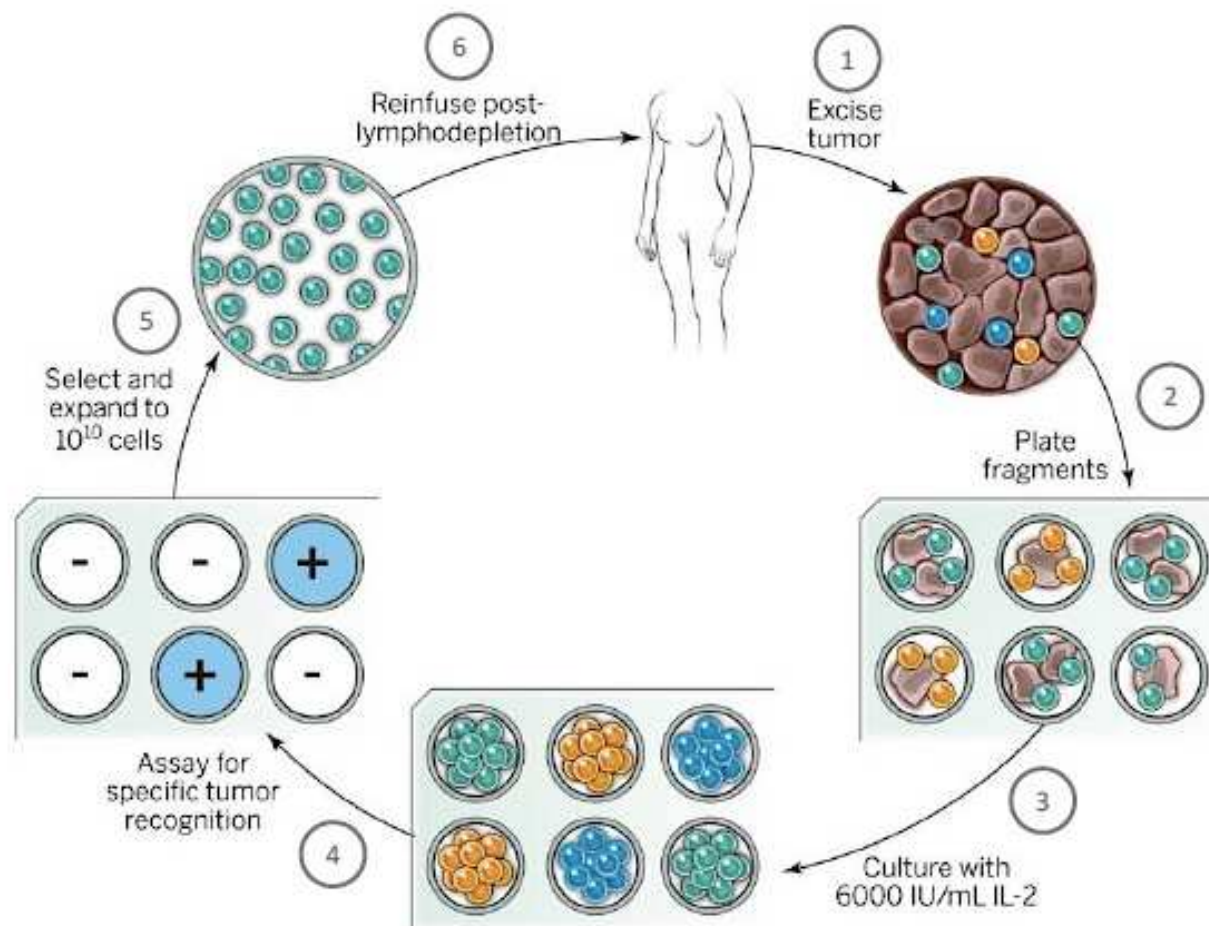
- Tumeurs et système immunitaire
- Antigènes associés aux tumeurs
- Effecteurs immunitaires
- Mécanisme d'échappement des tumeurs
- **Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire**
- Les Récepteurs Chimériques d'Antigène
 - Principe du CAR
 - Générations de CAR
 - Production des CAR en thérapeutique
 - Les CAR en clinique
 - Les effets secondaires
 - Aspect réglementaire
 - Conclusion et perspectives

Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire

- **Action anti-tumorale +++**
 - Rediriger la spécificité des LT envers un AG tumoral
 - Améliorer l'efficacité de la réponse cytotoxique
- **Cellules effectrices éduquées *ex vivo***
- **Contrer les mécanismes d'échappement des tumeurs**
- **Les Lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL)**
- **Les TCR transgéniques**
- **Les Récepteurs Chimériques d'Antigène**

Les Lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL)

- Infiltrat LT dans les tumeurs → meilleur pronostic



Rosenberg *et al*, 2015

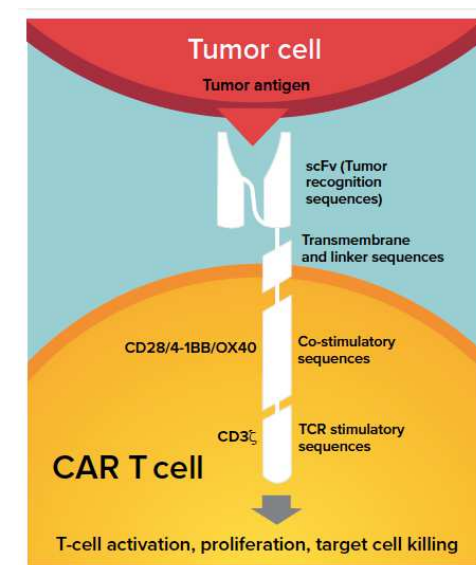
Les Lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL)

- Rosenberg *et al* (1994): Mélanome métastatique, TIL + IL2 Hte dose
Taux de réponse : 34% mais de courte durée
- Dudley *et al* (2005): Mélanome métastatique, Chimiothérapie puis TIL
Taux de réponse : 50%

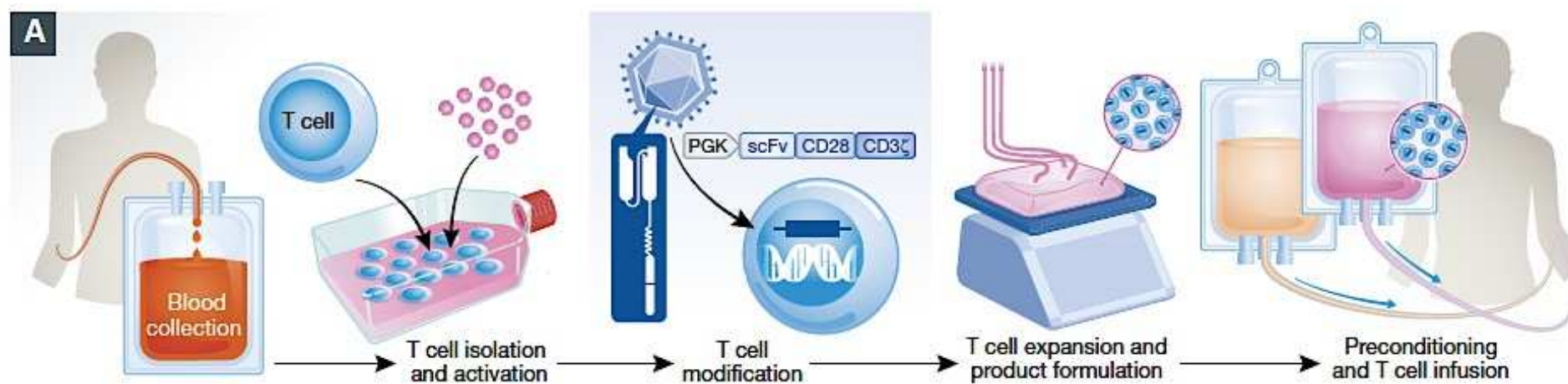
Mais techniques lourdes et coûteuses pour une efficacité imparfaite

Plan

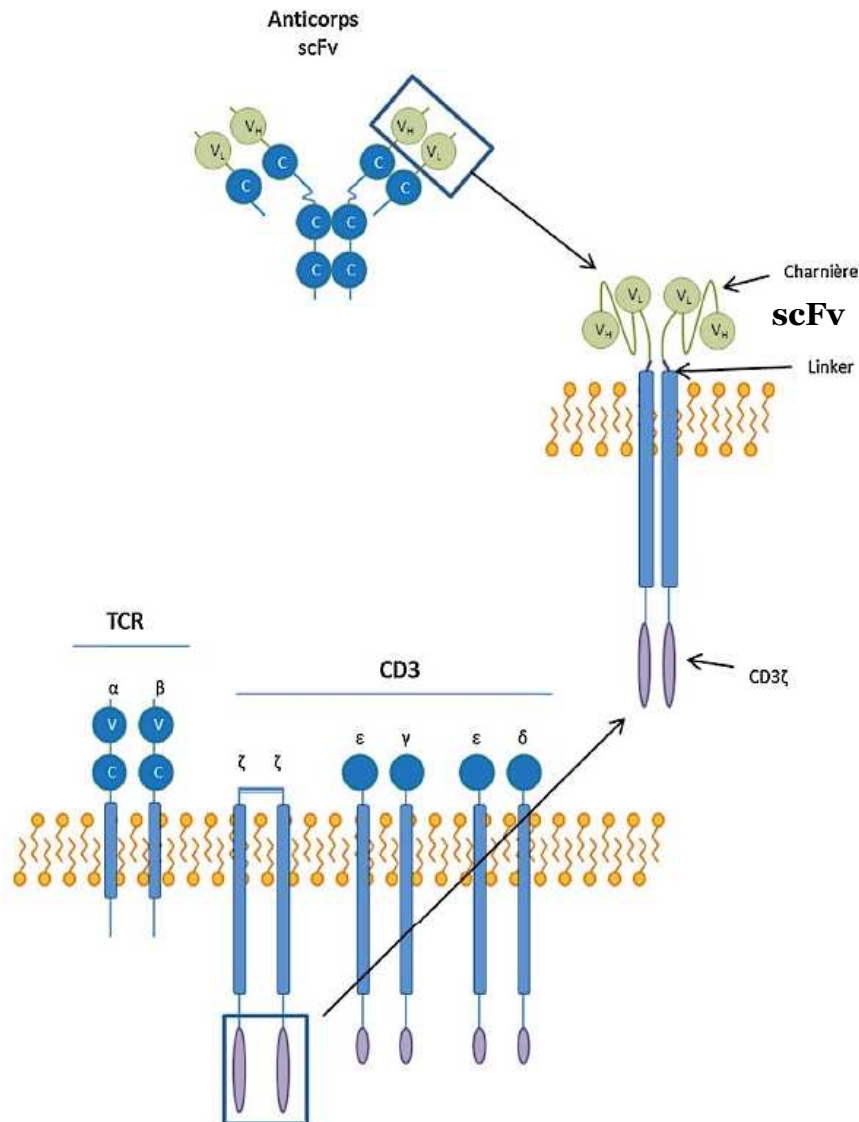
- Tumeurs et système immunitaire
- Antigènes associés aux tumeurs
- Effecteurs immunitaires
- Mécanisme d'échappement des tumeurs
- Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire
- **Les Récepteurs Chimériques d'Antigène**
 - **Principe du CAR**
 - Générations de CAR
 - Production des CAR en thérapeutique
 - Les CAR en clinique
 - Les effets secondaires
 - Aspect réglementaire
 - Conclusion et perspectives



Principe du CAR



Principe du CAR



- **scFV: single chain fragment variable**

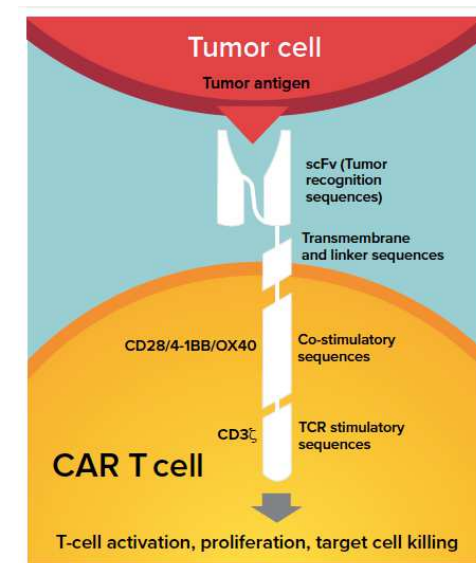
- ✓ Protéine linéaire articulée
- ✓ Souvent d'origine murine
- ✓ Domaine variable des chaînes lourdes (VH) et légères (VL) des Ig
- ✓ Spécificité et affinité pour AG +++
- ✓ Fonctionne comme le Fab d'un AC
- ✓ Reconnaissance AG indépendante du HLA
- ✓ TAA ou non (toxicité)
- ✓ AG ciblé membranaire

- **Domaine intracytoplasmique**

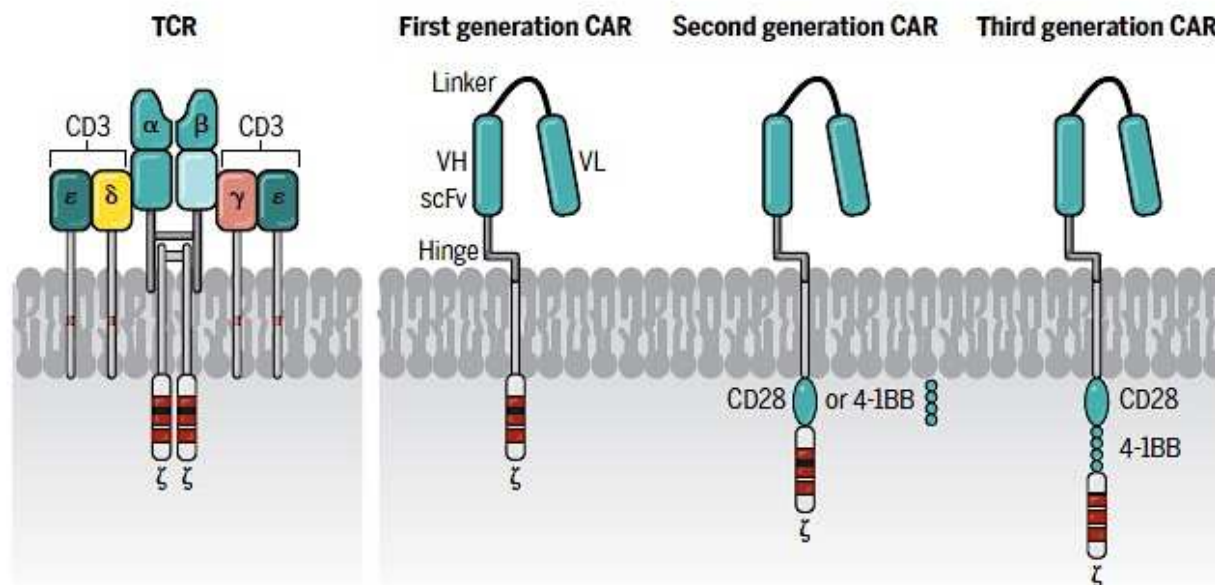
- ✓ Portion intracytoplasmique du TCR des LT
- ✓ Transduction du signal d'activation

Plan

- Tumeurs et système immunitaire
- Antigènes associés aux tumeurs
- Effecteurs immunitaires
- Mécanisme d'échappement des tumeurs
- Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire
- **Les Récepteurs Chimériques d'Antigène**
 - Principe du CAR
 - **Génération de CAR**
 - Production des CAR en thérapeutique
 - Les CAR en clinique
 - Les effets secondaires
 - Aspect réglementaire
 - Conclusion et perspectives



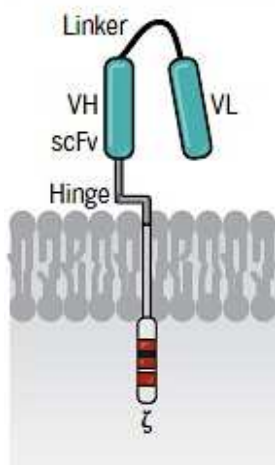
Génération de CAR



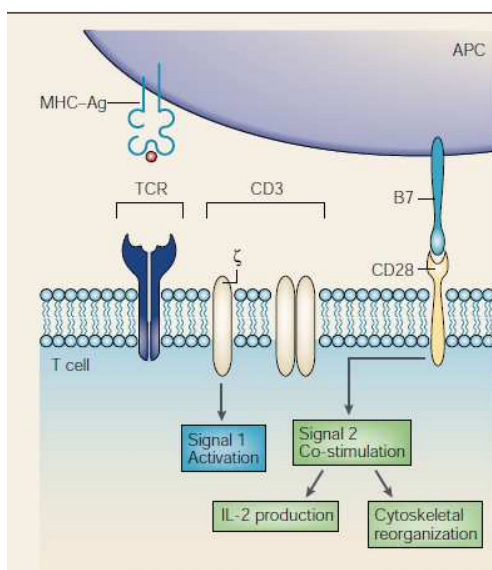
Cytotoxicité
Prolifération
Sécrétion cytokines
Résistance
Persistance *in vivo*

Génération de CAR

First generation CAR

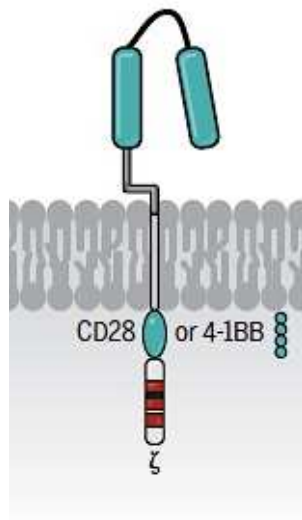


- CAR couplé au domaine intracytoplasmique CD3 ζ via la partie transmembranaire de CD8 α
- Activité limitée en clinique: l'activation des LT modifiés entraîne:
 - ✓ Une division cellulaire transitoire
 - ✓ Une production de cytokine suboptimale
 - ✓ Expansion des LT et effet anti-tumoral non maintenus



Génération de CAR

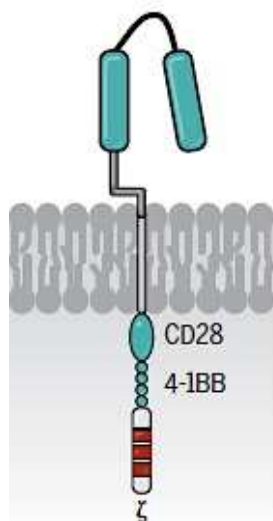
Second generation CAR



- Ajout de gènes codant pour le signal de **costimulation** CD28 ou 4-1BB (CD137)
- Autres molécules de costimulation:
 - OX40 (CD134)
 - ICOS
 - CD27
- Permet d'amplifier la stimulation des CAR T-cells, leur survie et leur effet anti-tumoral

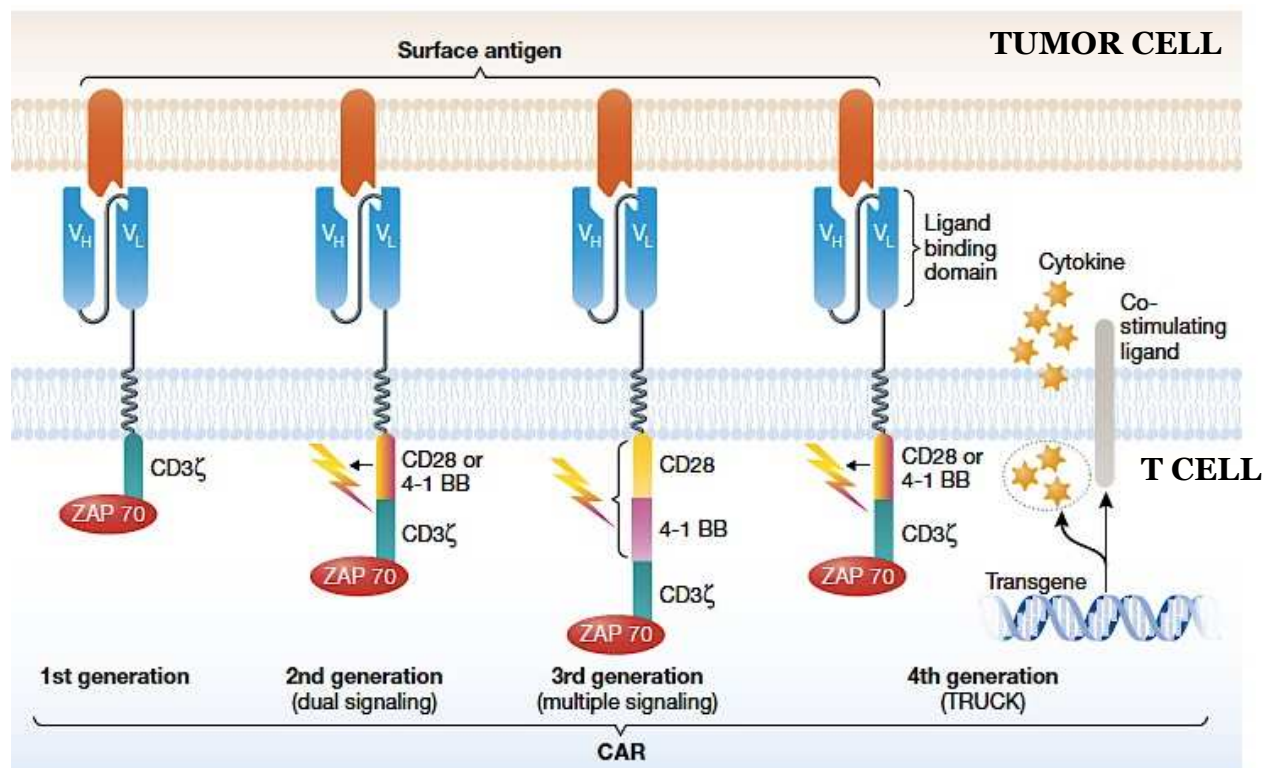
Génération de CAR

Third generation CAR



- **CD28 + 1 autre molécule de costimulation**
- 4-1BB (CD137)
- OX40 (CD134)
- ICOS
- CD27
- Permet d'amplifier la stimulation des CAR T-cells, leur survie et leur effet anti-tumoral

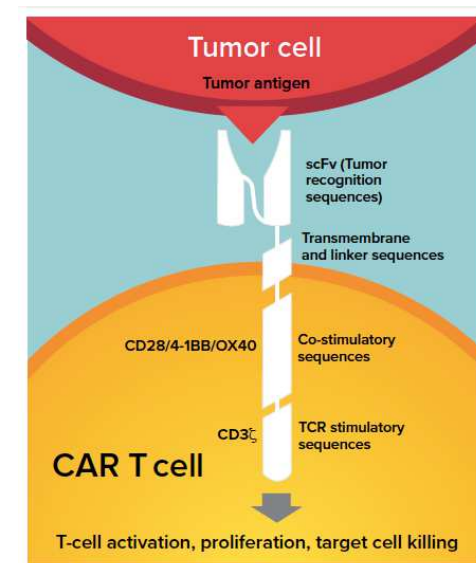
Génération de CAR



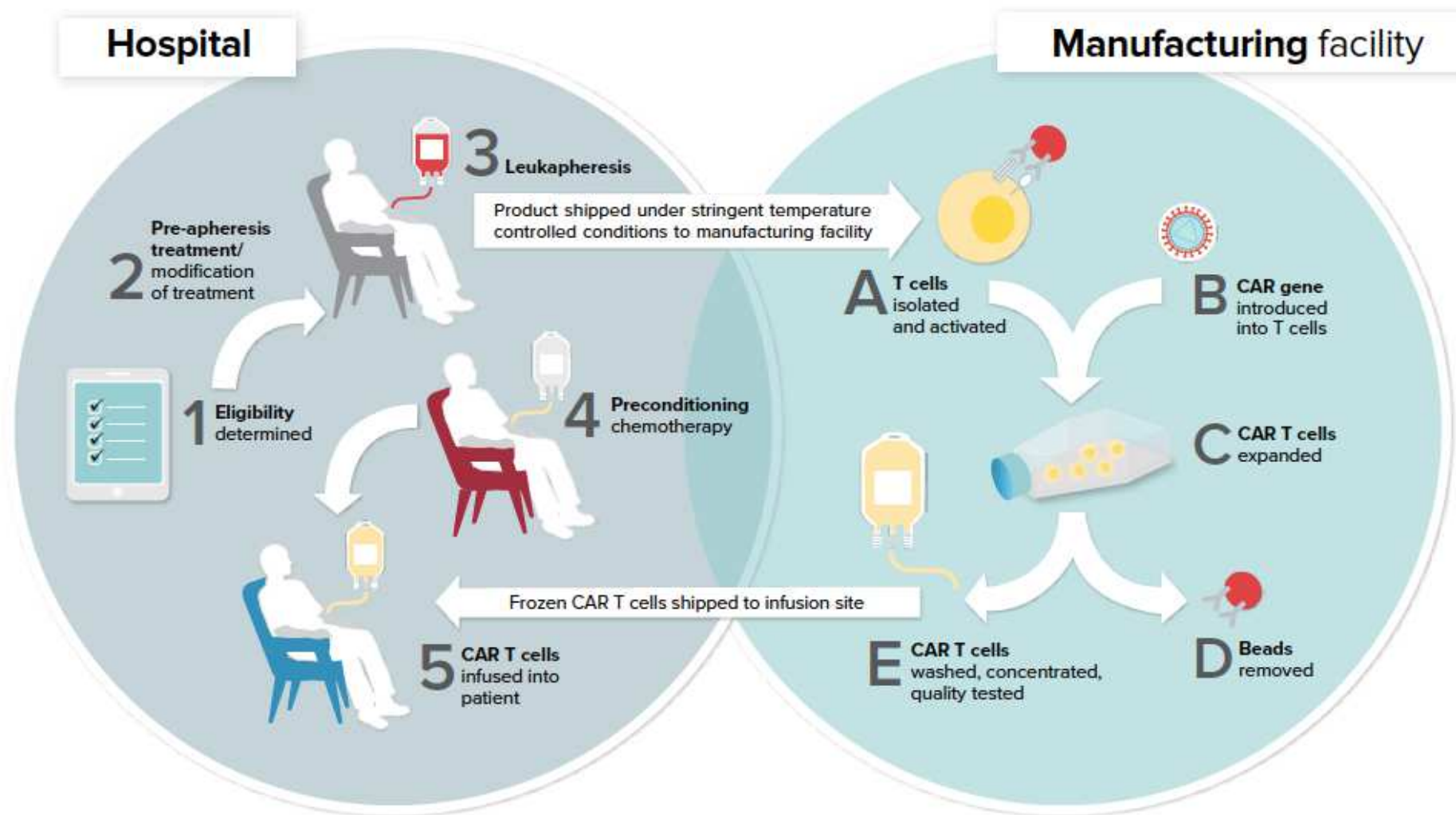
- 4^{ème} génération
- TRUCKS ou amorced CARs
- CAR seconde génération + expression cytokine pro-inflammatoire (IL-12 par exemple)

Plan

- Tumeurs et système immunitaire
- Antigènes associés aux tumeurs
- Effecteurs immunitaires
- Mécanisme d'échappement des tumeurs
- Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire
- **Les Récepteurs Chimériques d'Antigène**
 - Principe du CAR
 - Générations de CAR
 - **Production des CAR en thérapeutique**
 - Les CAR en clinique
 - Les effets secondaires
 - Aspect réglementaire
 - Conclusion et perspectives

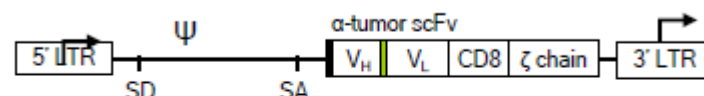


Production des CAR en thérapeutique



Production des CAR en thérapeutique

La transduction



CAR retroviral vector

Vector used for Transduction of T cells.

VIRAL VECTORS

Lentiviral Vectors

Advantages

Transduce non-dividing cells
Safety
High efficiency
Stable expression

Disadvantages

Limited lot sizes
Lack of stable packaging system
Variability between lots
Long term monitoring of recipients
Complex manufacturing & testing
Possibility of replication competent virus

Gamma-Retroviral Vectors

Advantages

Long experience in use
High expression
In vitro safety
Large lots available

Disadvantages

In-vivo safety concerns
Long term monitoring of recipients
Complex manufacturing
Expensive testing
Possibility of replication competent virus

NON- VIRAL VECTORS

Transposon/Transposase System

Advantages

Simpler manufacturing
Simpler testing
Lower cost than viral vectors

Disadvantages

Safety -Potential oncogenic risk
Low T cell toxicity

mRNA Transfer

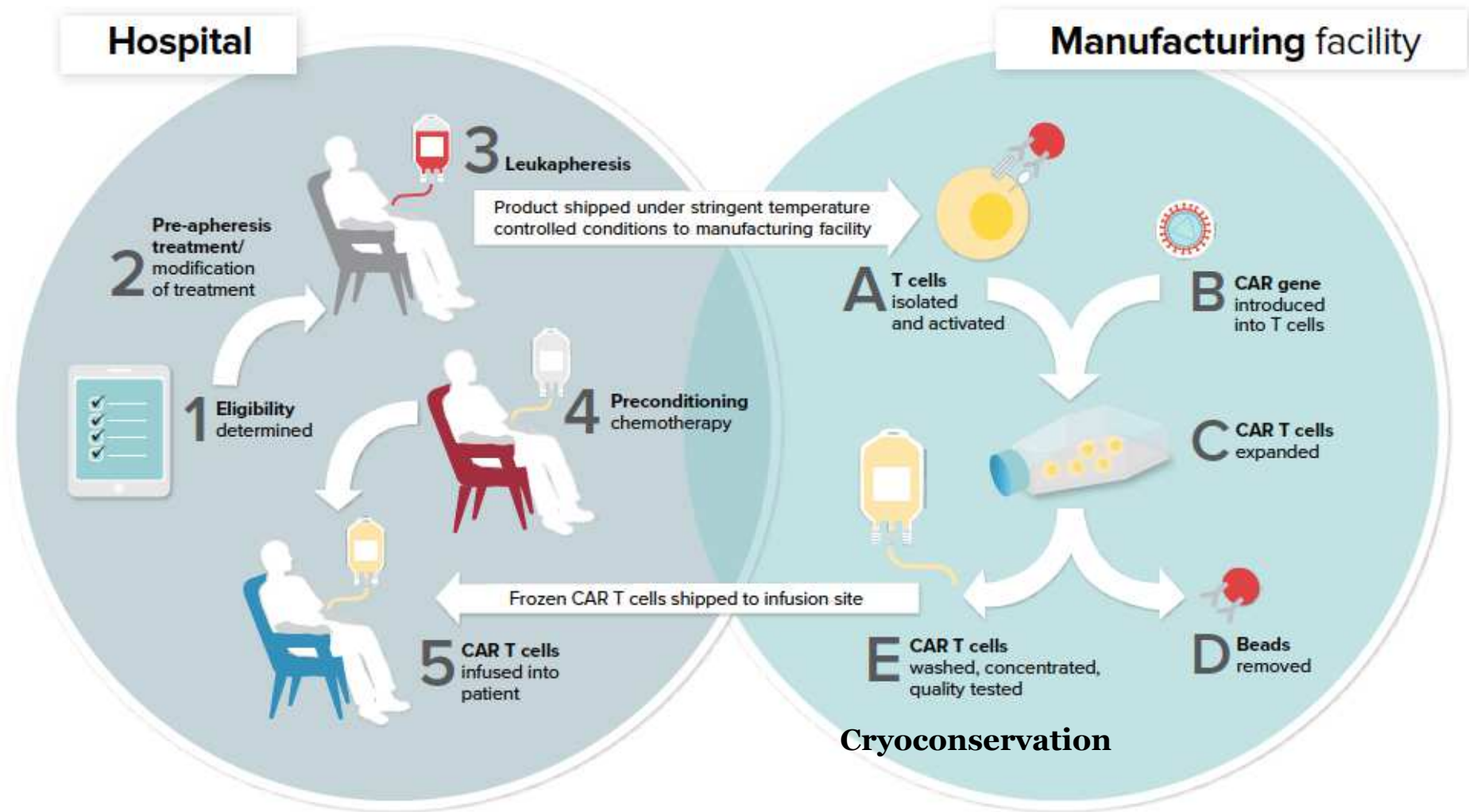
Advantages

Simple endocytosis or electroporation
No genomic integration
No risk of replication competent virus

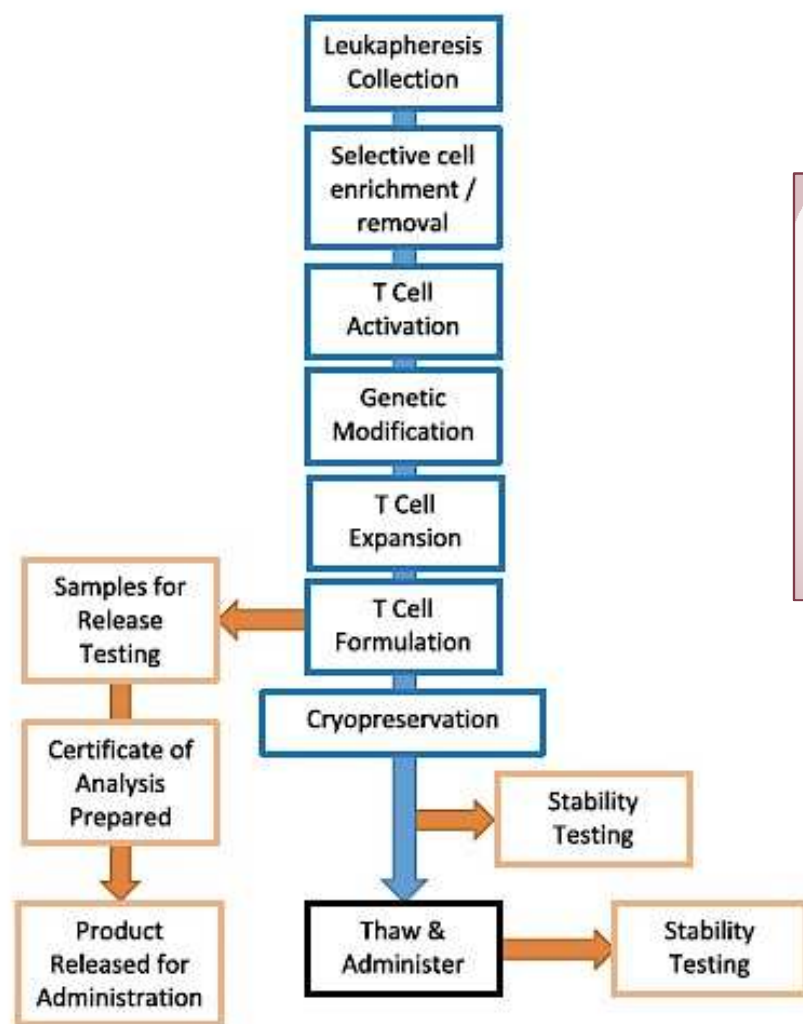
Disadvantages

Transient expression

Production des CAR en thérapeutique

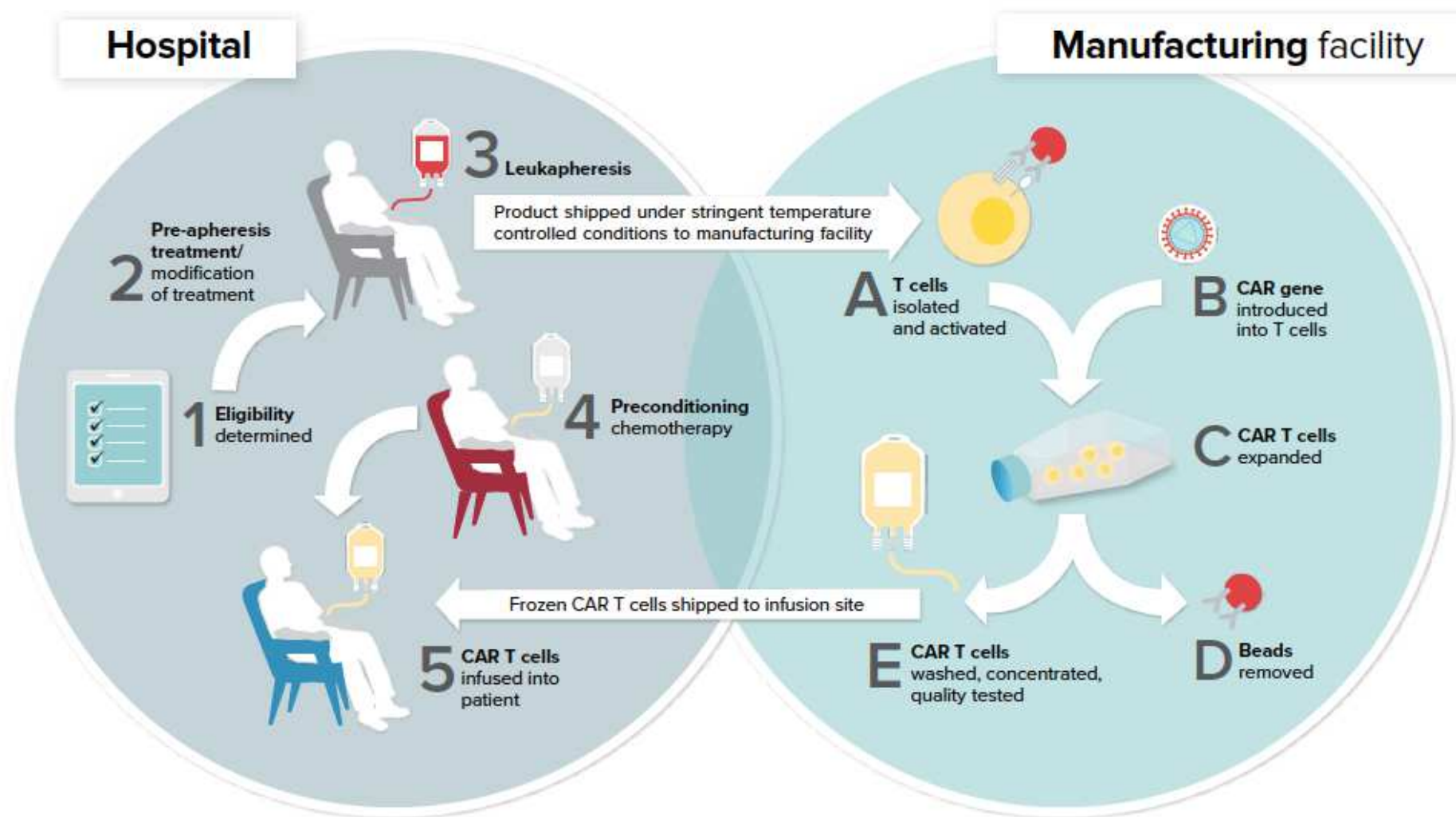


Production des CAR en thérapeutique



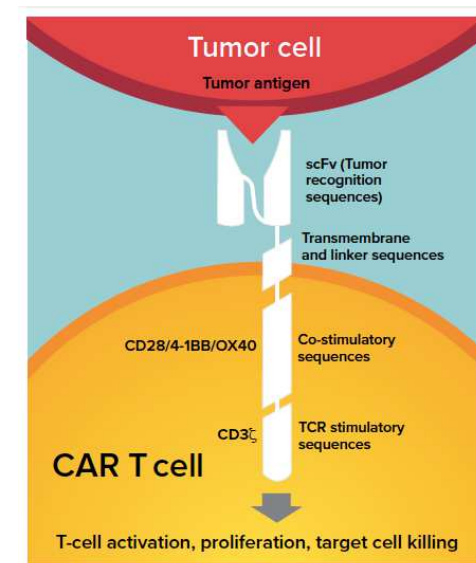
- CONTROLES QUALITE
 - ✓ Viabilité
 - ✓ Identité
 - ✓ Pureté
 - ✓ Potentialité
 - ✓ Contrôle microbiologique
 - ✓ Stabilité

Production des CAR en thérapeutique

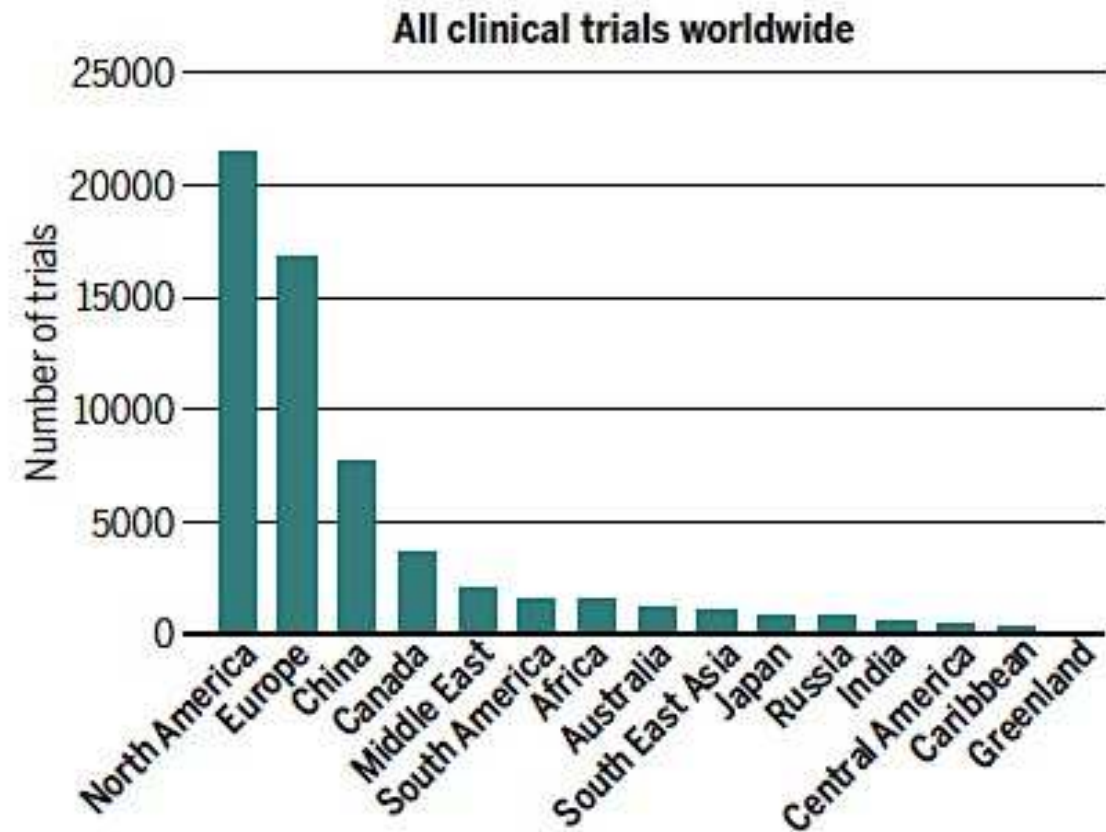
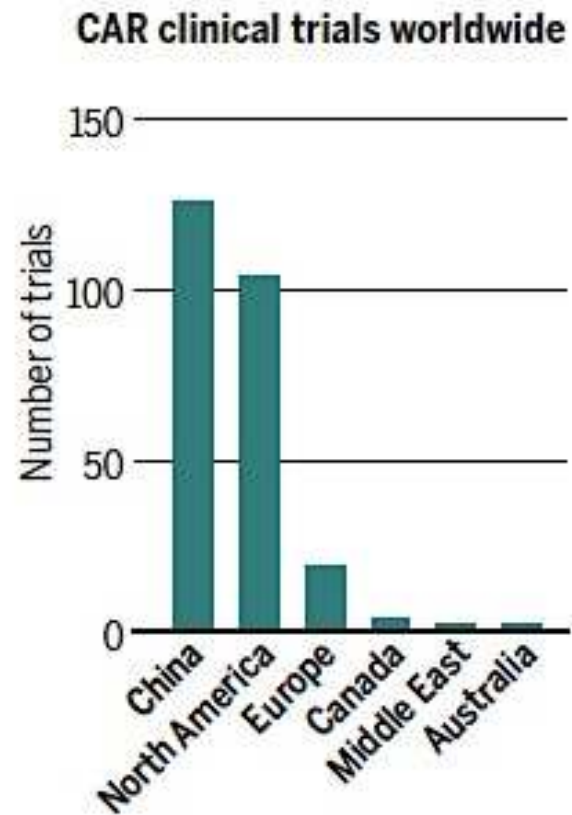


Plan

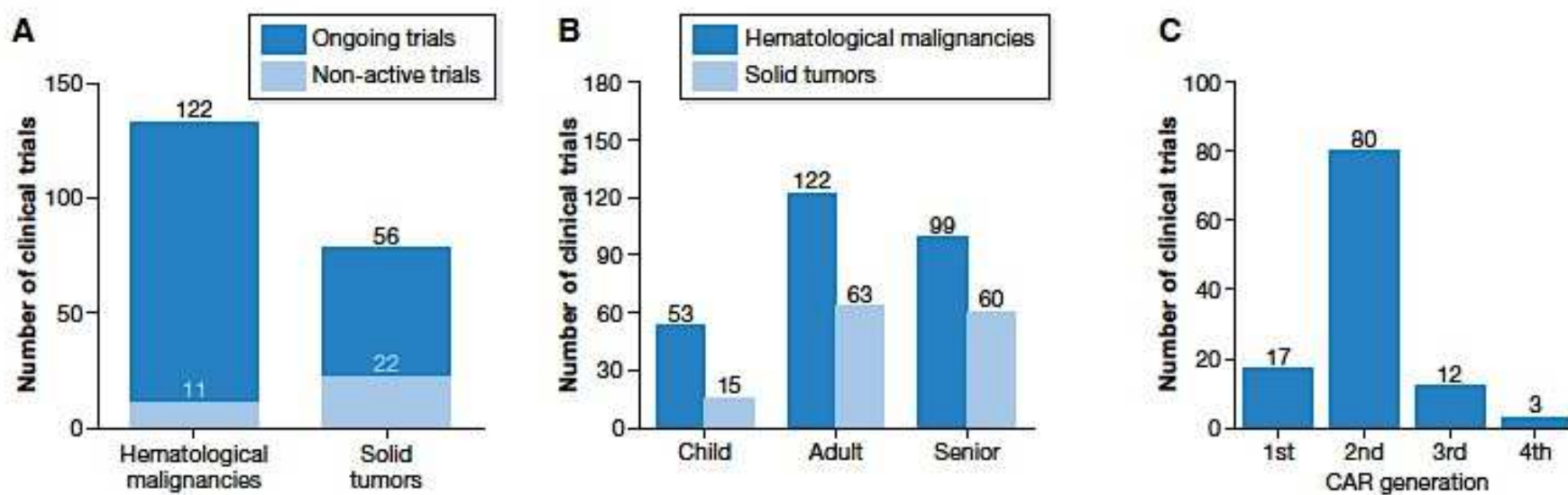
- Tumeurs et système immunitaire
- Antigènes associés aux tumeurs
- Effecteurs immunitaires
- Mécanisme d'échappement des tumeurs
- Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire
- **Les Récepteurs Chimériques d'Antigène**
 - Principe du CAR
 - Générations de CAR
 - Production des CAR en thérapeutique
 - **Les CAR en clinique**
 - Les effets secondaires
 - Aspect réglementaire
 - Conclusion et perspectives



Les CAR en clinique



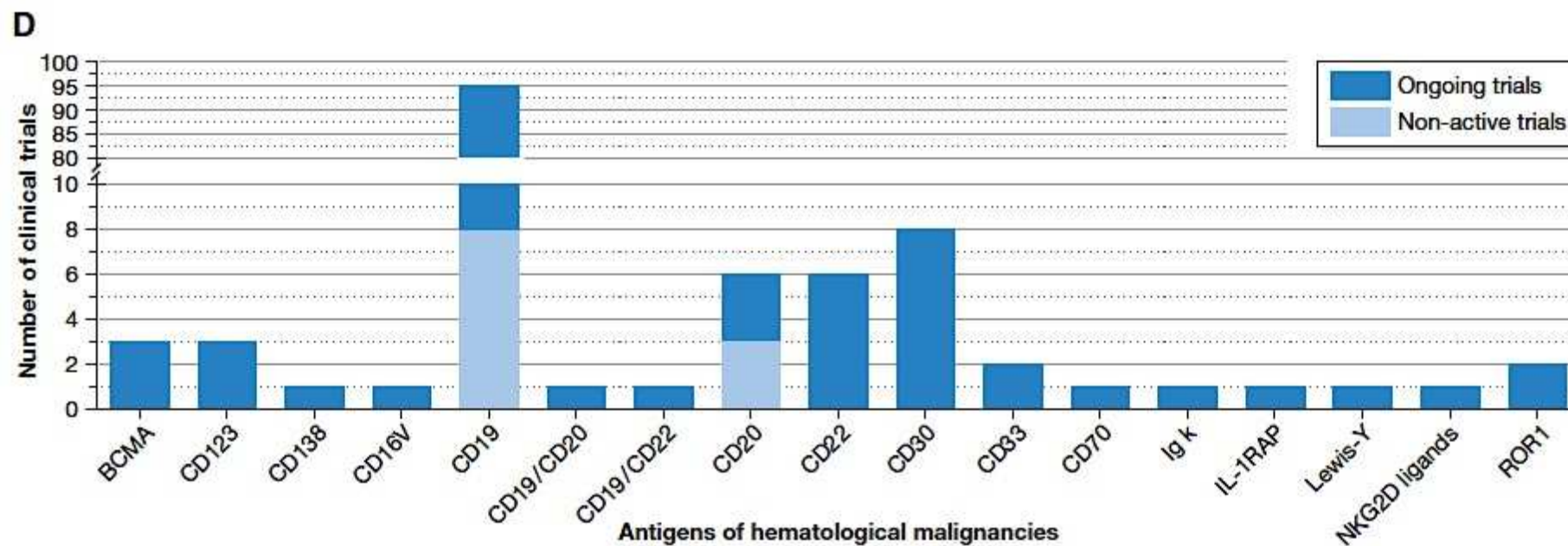
Les CAR en clinique



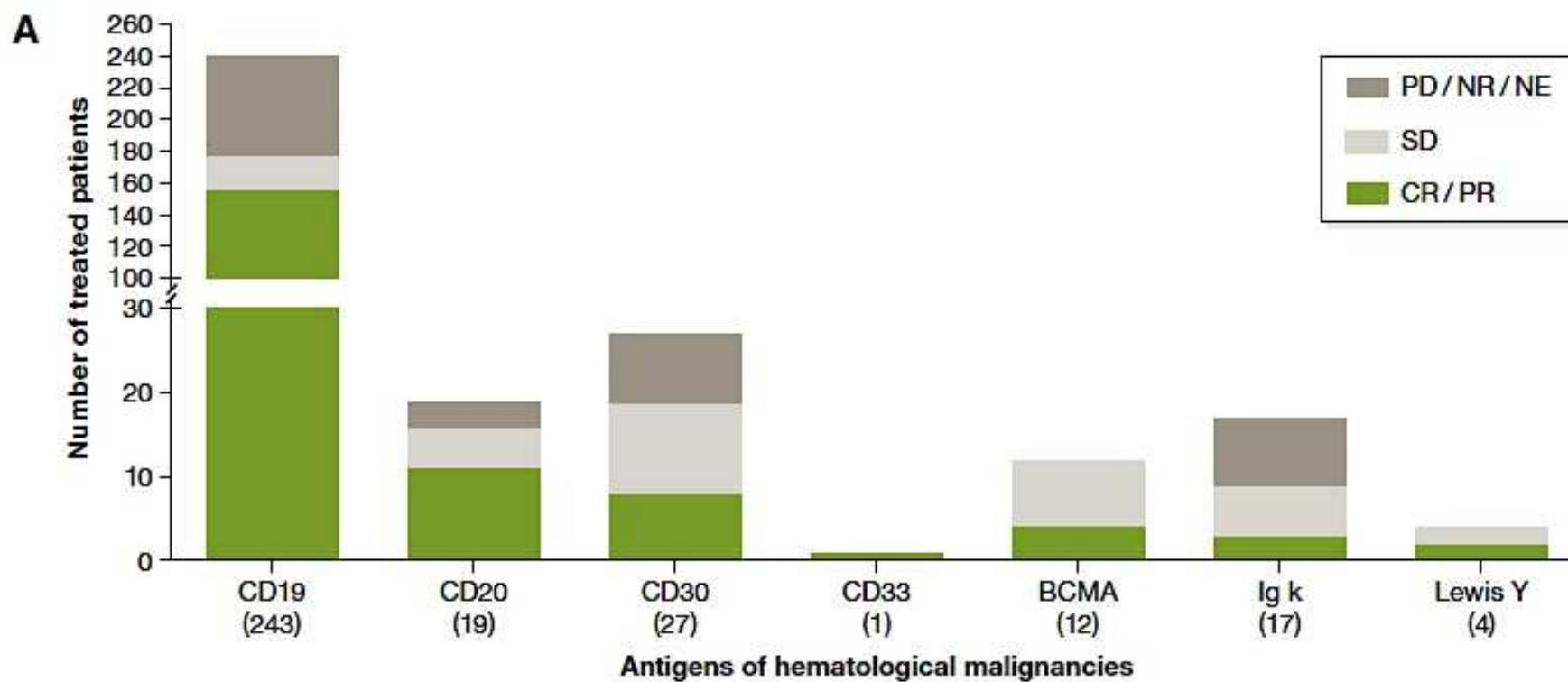
Les CAR dans les hémopathies malignes

- 2013: 1^{ère} étude à Philadelphie
- **Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)** réfractaires de l'enfant
- CAR T-cells ciblant l'antigène CD19
- Rémission complète dans plus de 90% des cas
- Résultats impressionnants confirmés par d'autres équipes
- Plus de 400 cas de LAL à un stade avancé
- Patients pédiatriques et adultes
- Taux de réponse entre 59 et 100%
- Durée médiane de réponse entre 6 et 18 mois

Les CAR dans les hémopathies malignes



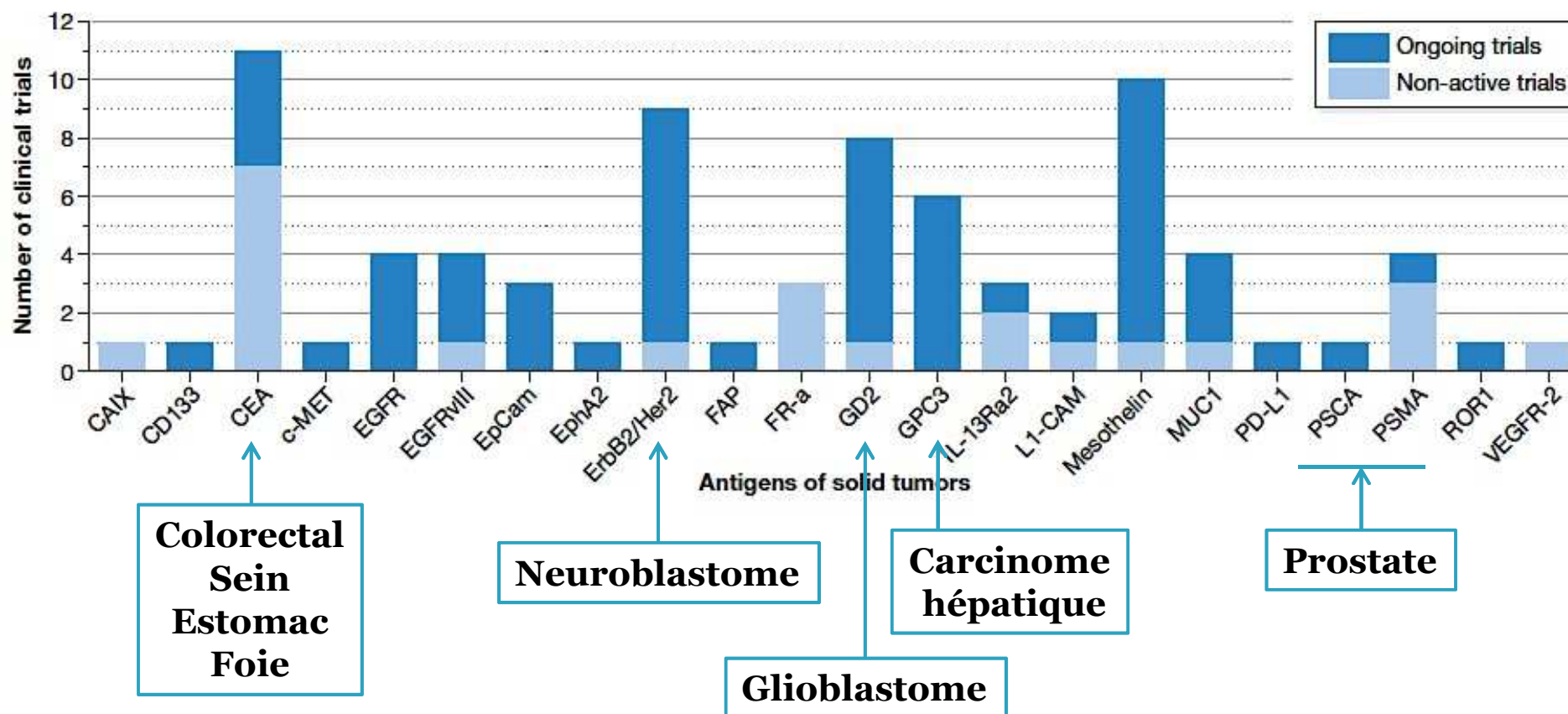
Les CAR dans les hémopathies malignes



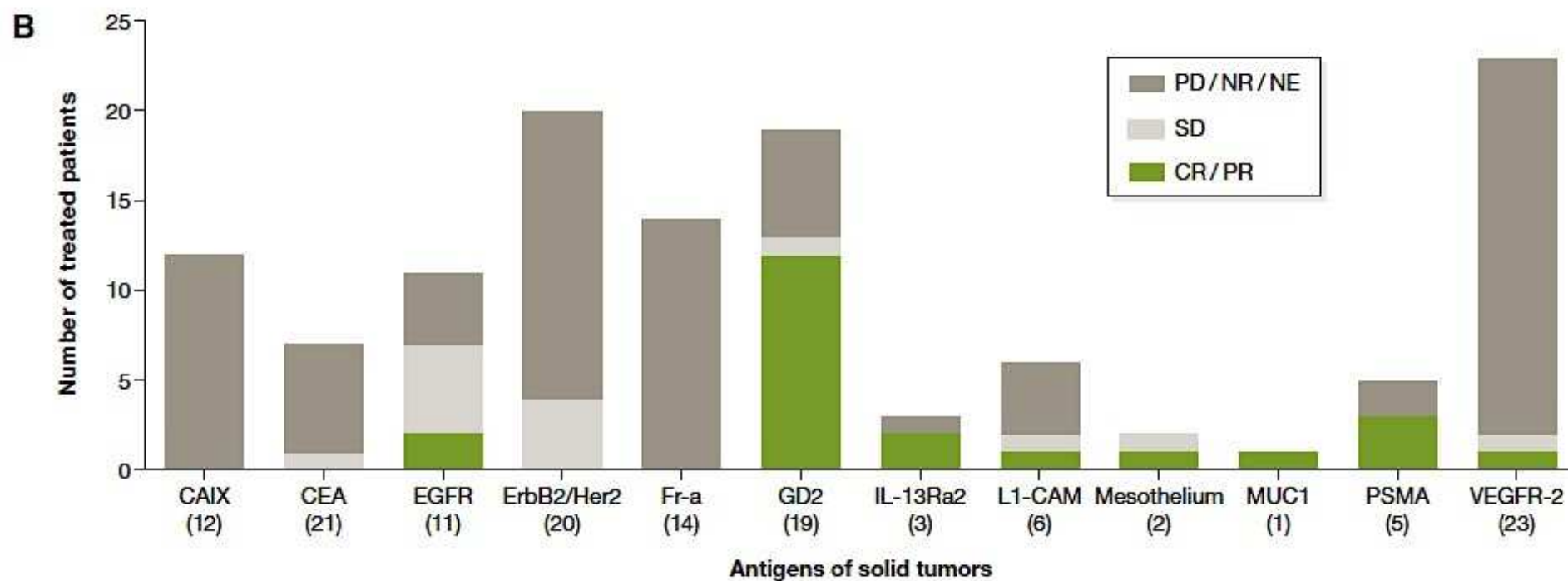
Les CAR dans les hémopathies malignes

- CAR T-cells anti-CD19 dans hémopathies lymphoïdes différenciées (Lymphomes, LLC) stades avancés, rechute et/ou réfractaire
 - Taux de réponses (RC et PR) entre 33 et 73%
- CAR T-cells anti-BCMA (B-cell maturation antigen)
 - Plasmocytes tumoraux dans myélome
 - Résultats encourageants
- CAR T-cells anti-CD22: hémopathies lymphoïdes
- CAR T-cells anti-CD30: maladie de Hodgkin
- CAR T-cells anti-CD123 ou anti-flt3: LAM, SM

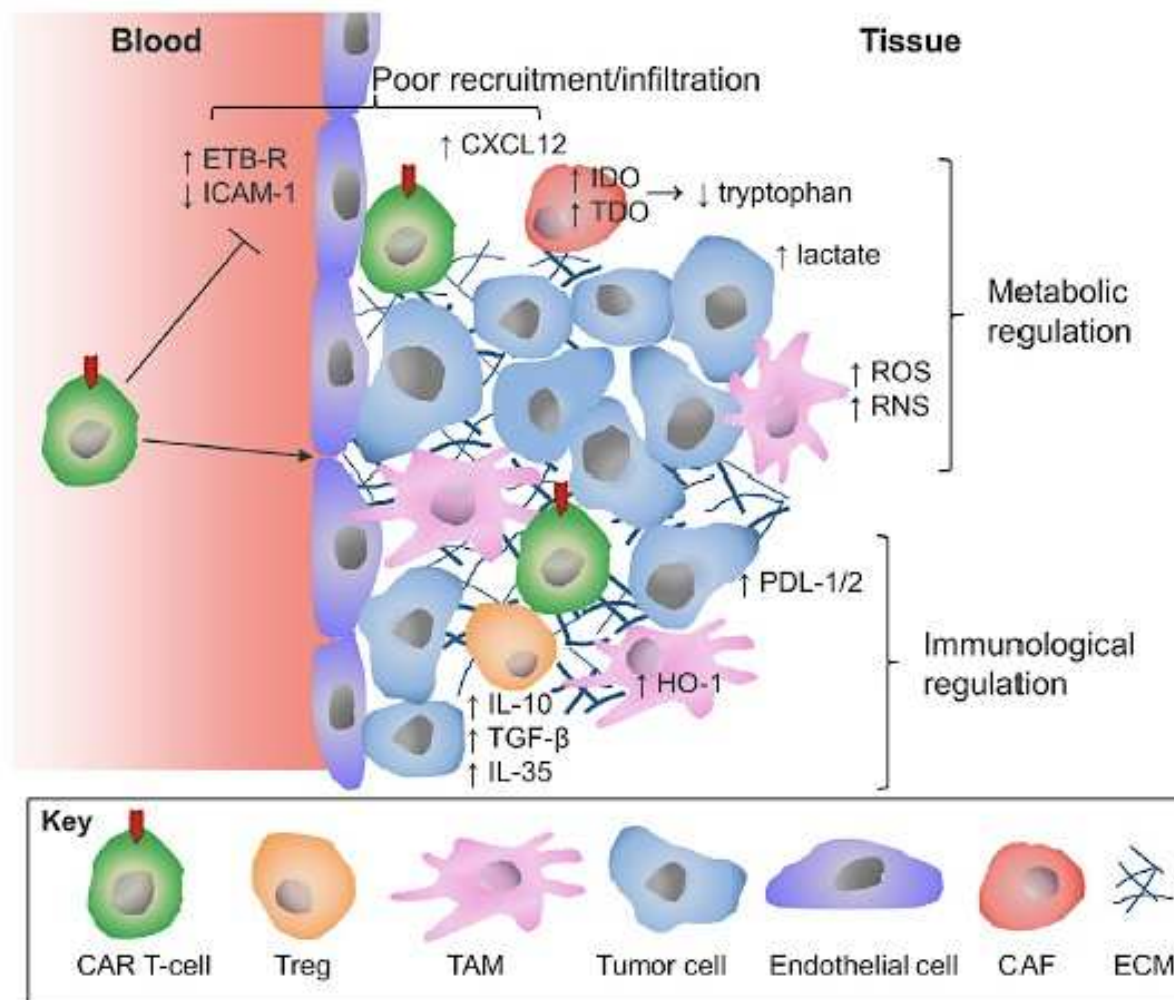
Les CAR dans les tumeurs solides



Les CAR dans les tumeurs solides

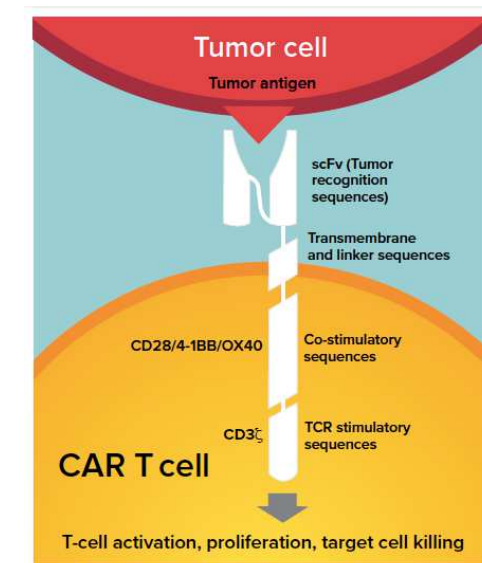


Les CAR dans les tumeurs solides



Plan

- Tumeurs et système immunitaire
- Antigènes associés aux tumeurs
- Effecteurs immunitaires
- Mécanisme d'échappement des tumeurs
- Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire
- **Les Récepteurs Chimériques d'Antigène**
 - Principe du CAR
 - Générations de CAR
 - Production des CAR en thérapeutique
 - Les CAR en clinique
 - **Les effets secondaires**
 - Aspect réglementaire
 - Conclusion et perspectives



Les effets indésirables

I- Le syndrome de relargage cytokinique (CRS)

- « Orage cytokinique »
- Complication la plus fréquente entre 50 et 100%
 - 2 à 50% de formes sévères (grades 3-4)
- Lié au degré d'activation et d'expansion des CAR T-cells *in vivo*
- FR: charge tumorale, dose de cellules infusées, type de construction, nature de la cible, type de chimiothérapie de conditionnement
- IL-6, IL-10, IFN, MCP-1, CRP, ferritine: augmentation taux sériques
- Apparition entre 1 et 14 jours post-infusion
- Durée entre 1 et 10 jours

Les effets indésirables

I- Le syndrome de relargage cytokinique (CRS)

- Symptômes:
 - Fièvre élevée (41°C)
 - Myalgie
 - Fatigue
 - Anorexie
 - Fuite capillaire
 - Hypotension et/ou hypoxie
 - Décès si CRS non maîtrisé rapidement
- Traitement:
 - Prise en charge rapide. Prévenir cas sévères
 - Symptomatique
 - Cas sévères:
 - Tocilizumab ou atilizumab: Ac mono contre rc IL-6
 - Corticoïdes

Les effets indésirables

II- La toxicité neurologique

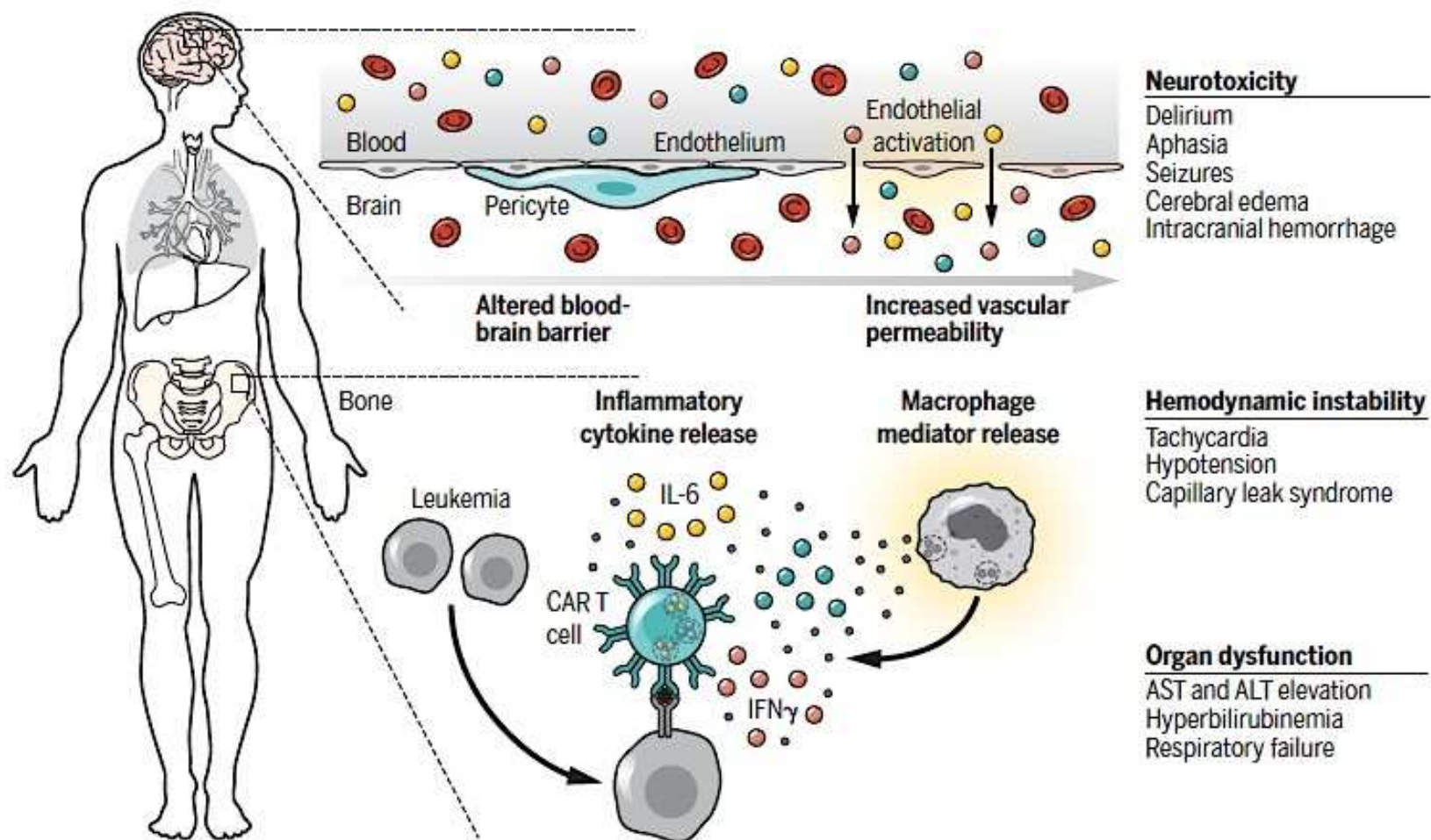
- Incidence varie entre 12 et 55%
- CAR T-cells anti-CD19. Absence avec CAR T-cells anti-BCMA
- Mécanisme pas entièrement élucidé
 - CAR pénètre dans le LCR
 - Hypothèse 1: toxicité directe des CAR et des cytokines
 - Hypothèse 2: atteinte des cellules endothéliales et des péricytes de la BHE
- Peut accompagner un CRS ou apparaître indépendamment et retardée
- Facteurs prédictifs: charge tumorale importante, tx IL-6 élevé à J1

Les effets indésirables

II- La toxicité neurologique

- Symptômes:
 - Signes d'encéphalopathie/crises convulsives
 - Céphalées
 - Aphasie
 - Apraxie
 - Paralyse faciale
 - Tremor
 - Hallucinations/délire
- Traitement:
 - Pas de ttt efficace
 - Tocilizumab et corticoïdes +/-
 - Résolution spontanée

Les effets indésirables



Les effets indésirables

III- La lymphopénie B

- Présente chez tous les patients recevant CAR T-cells anti-CD19
 - Ne cible pas que les bastes
- Entre 2 semaines et 1 mois post-injection
- Part conditionnement/CAR T pas claire
- Peut être durable → 2 ans après ttt
- TTT: Ig IV → maintient taux IgG

Les effets indésirables

IV- Le syndrome de lyse tumorale

- Lié soit
 - À la chimiothérapie de conditionnement
 - À la toxicité directe des CAR T-cells
- Destruction massive des cellules tumorales
- Libération d'éléments intracellulaires
- Désordres biologiques: hyperU, hyperP, ... → Insuffisance rénale

Les effets indésirables

V- Les réactions anaphylactiques

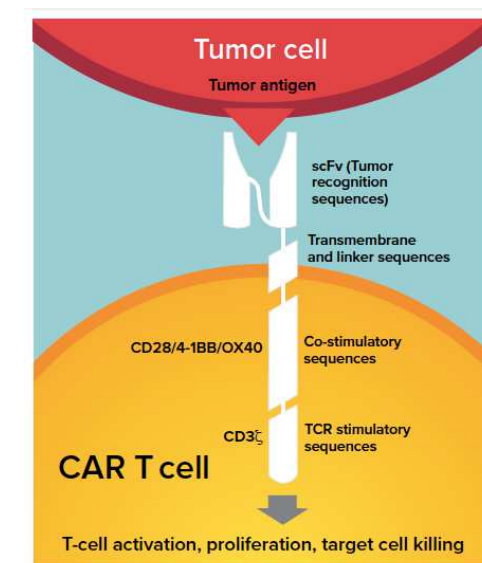
- IgE contre la séquence murine scFV
- Surviennent après la 2^{ème} ou 3^{ème} injection de CAR T-cells

Echappement au traitement et rechutes

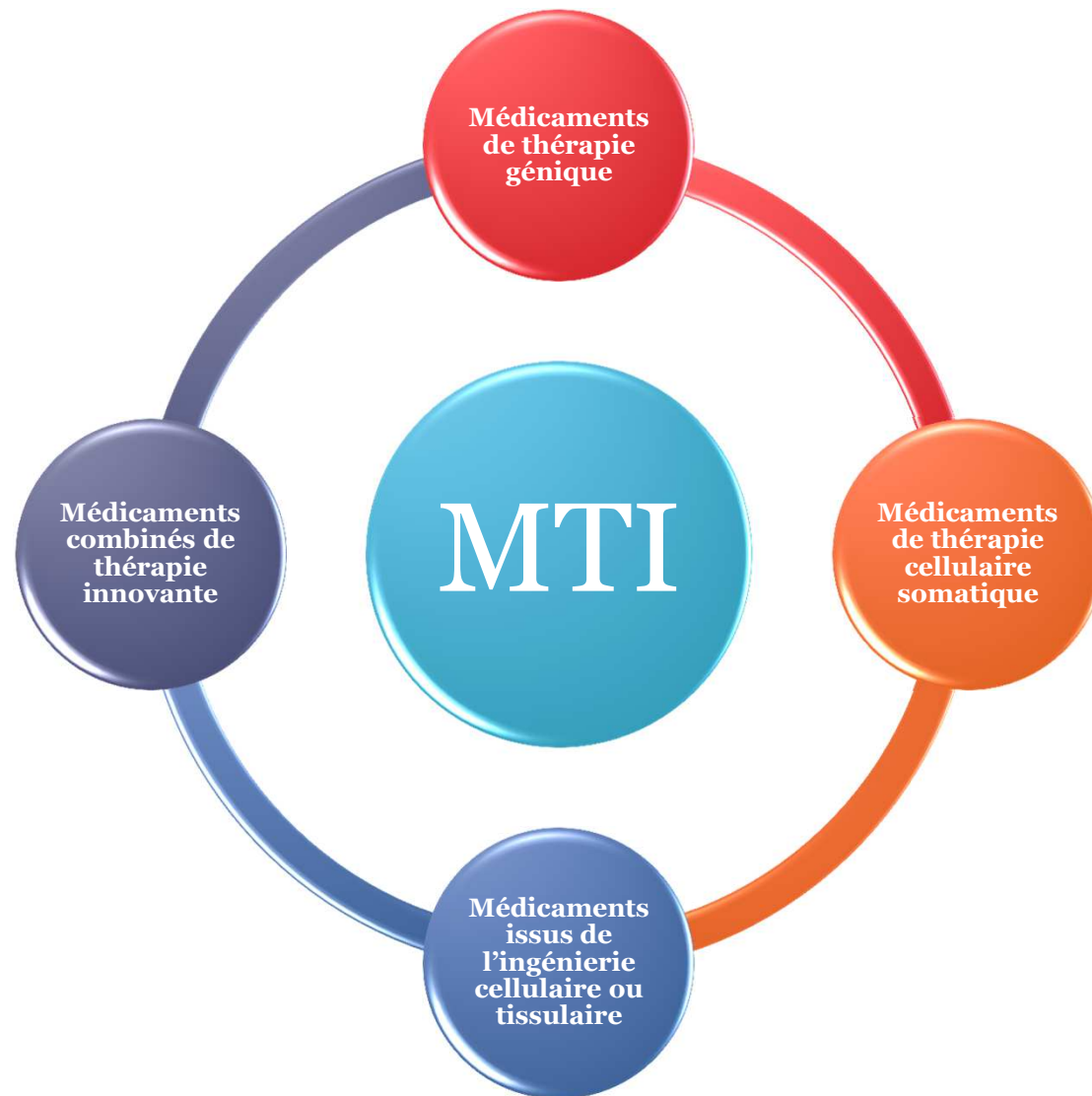
- Incidence d'environ 20%
- Lié à la perte d'expression de CD19 à la surface des blastes
- Causes:
 - Emergence sous-clone tumoral préexistant CD19-
 - Perte totale de CD19
 - Modification de la protéine CD19 exprimée en surface
- Solutions:
 - CAR T-cells anti-CD22 (autre AG B)
 - CAR T-cells bivalents anti-CD19 et anti-CD22

Plan

- Tumeurs et système immunitaire
- Antigènes associés aux tumeurs
- Effecteurs immunitaires
- Mécanisme d'échappement des tumeurs
- Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire
- **Les Récepteurs Chimériques d'Antigène**
 - Principe du CAR
 - Générations de CAR
 - Production des CAR en thérapeutique
 - Les CAR en clinique
 - Les effets secondaires
 - **Aspect réglementaire**
 - Conclusion et perspectives

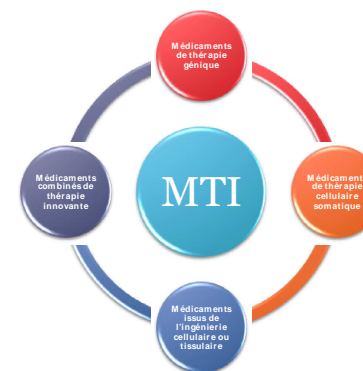


Aspects réglementaires



Définition des MTI

- Médicament à usage humain
- Promesses de progrès important
- Médecine régénérative, Cancérologie, Hématologie, Immunologie
- Associés à des risques potentiels, mal connus en raison de leur nouveauté et de la complexité de leurs procédés de fabrication
- Fabrication par établissements pharmaceutiques autorisés ANSM
- Procédure centralisée de demande d'AMM
- Distribution par PUI
- Relèvent de la pharmacovigilance
- 4 catégories



Définition des Médicaments de thérapie génique



- Substance active contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique
- ET
- Effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostic dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence
- Vaccins exclus
- Cellules génétiquement modifiées → **CAR T-cells**

Développement non clinique

- Etudes non cliniques de toxicologie
- Certifiées Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL)
- Directive 2004/10/CE et guidelines applicables

Essais cliniques et CAR T-cells

- Règlement 536/2014/EC relatif aux essais cliniques des médicaments à usage humain
- Bonnes Pratiques Cliniques (directive 2005/28/CE) et guidelines (EudraLex)
- BPC spécifiques aux MTI
 - Ne remplacent pas les BPC classiques
 - Apportent exigences et adaptations complémentaires
- Mise en place d'un EC en France
 - Autorisation préalables de l'Agence nationale
 - Avis favorable d'un CPP

Essais cliniques et CAR T-cells

- Procédure d'évaluation des demandes d'autorisation (différences pour médicaments « classiques »
 - Délais d'évaluations spécifiques: 120 jours pour la thérapie génique
 - Refus implicite en cas d'absence de réponse de l'Agence dans les délais réglementaires
- Procédure nationale pour EC réalisés uniquement en France
- Procédure européenne pour les EC impliquant plusieurs Etats membres

Essais cliniques et CAR T-cells

- 2 avis du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB)
 - Avis de classement du produit de thérapie génique et mesure de confinement à mettre en œuvre pour sa manipulation: C1 à C4 en fonction du risque estimé pour la santé humaine et l'environnement. Avis à joindre au dossier
 - Agrément des sites impliqués dans l'EC et durée des mesures de confinement à laquelle le patient devra être soumis après inoculation du produit de thérapie génique

Essais cliniques et CAR T-cells

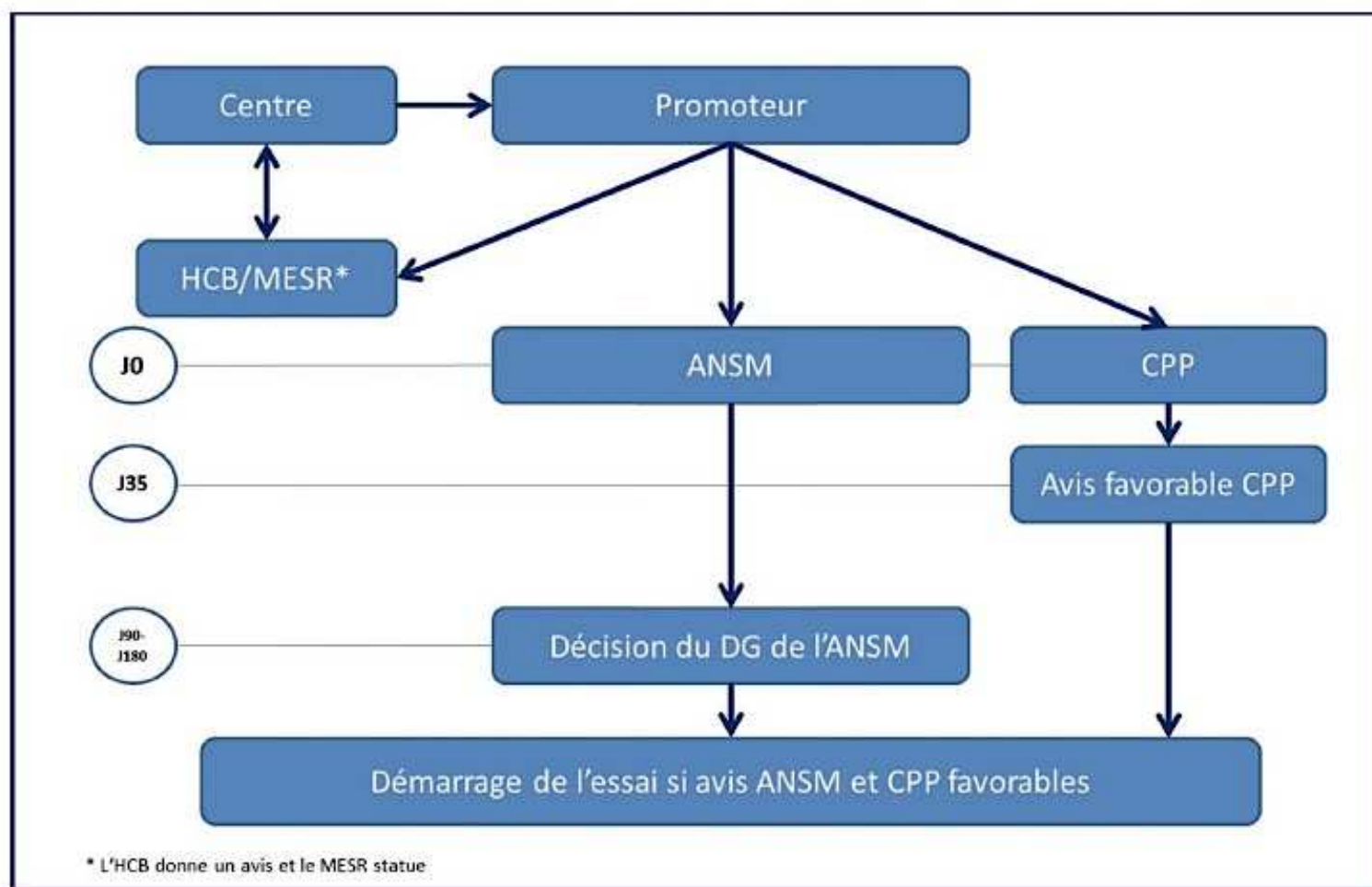
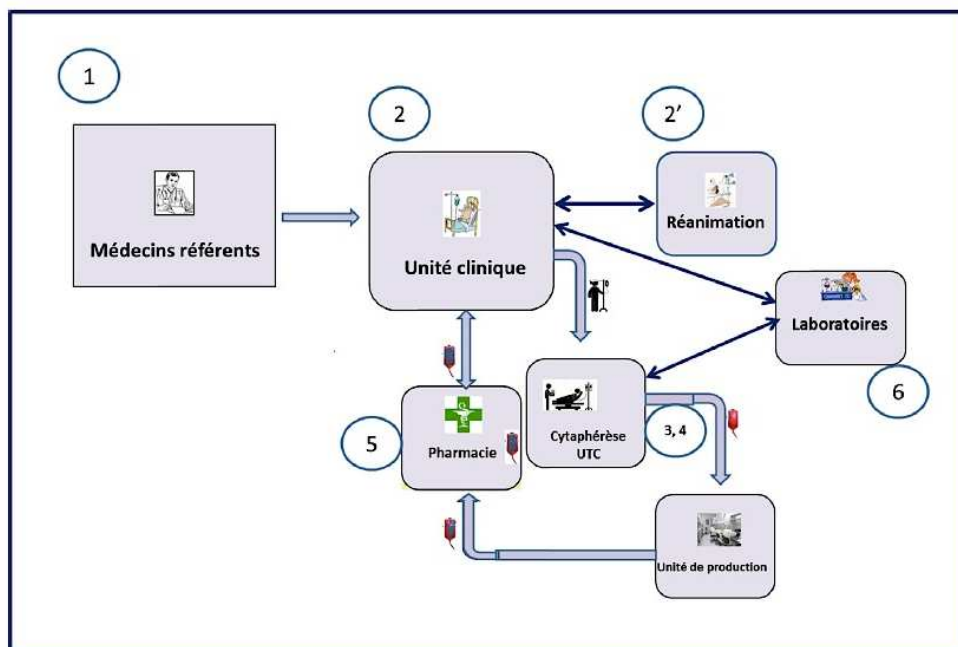


FIGURE 2

Demande d'autorisation d'un essai clinique CAR-T

Yakoub-Agha I, 2017

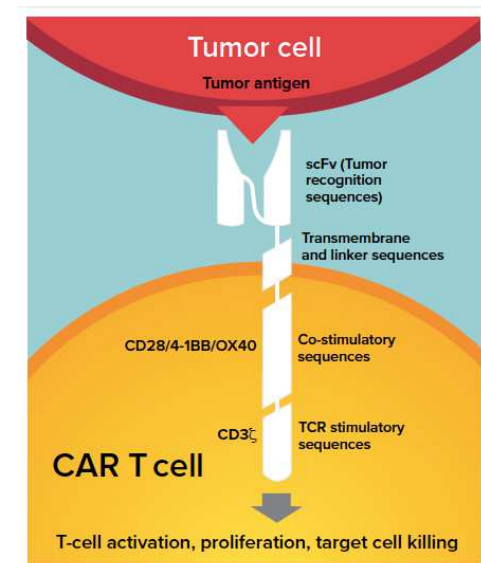
Essais cliniques et CAR T-cells



- Interaction coordonnée de multiples acteurs
 - Efficacité du médicament et sécurité du patient
- Médecins référents / Réanimation
 - Identification des malades
 - Validation de l'indication
 - Evaluation de la réponse
- Equipes et infrastructures greffes de CSH
- Unité de cytapphérèse
- Unité de thérapie cellulaire
- Une PUI
- Un laboratoire de biologie médicale
- Un laboratoire de recherche: bio-monitoring

Plan

- Tumeurs et système immunitaire
- Antigènes associés aux tumeurs
- Effecteurs immunitaires
- Mécanisme d'échappement des tumeurs
- Stratégies d'immunothérapie adoptive cellulaire
- **Les Récepteurs Chimériques d'Antigène**
 - Principe du CAR
 - Générations de CAR
 - Production des CAR en thérapeutique
 - Les CAR en clinique
 - Les effets secondaires
 - Aspect réglementaire
 - **Conclusion et perspectives**



Conclusion

- Immunothérapie: nouvelle ère de ttt pour tumeurs hématologiques et cancers solides
- CAR T-cells: résultats spectaculaires rapportés dans les hémopathies malignes B exprimant l'AG CD19
- Point d'amélioration:
 - Sécurité
 - Efficacité
 - Procédé de fabrication

Perspectives

I- Sécurité

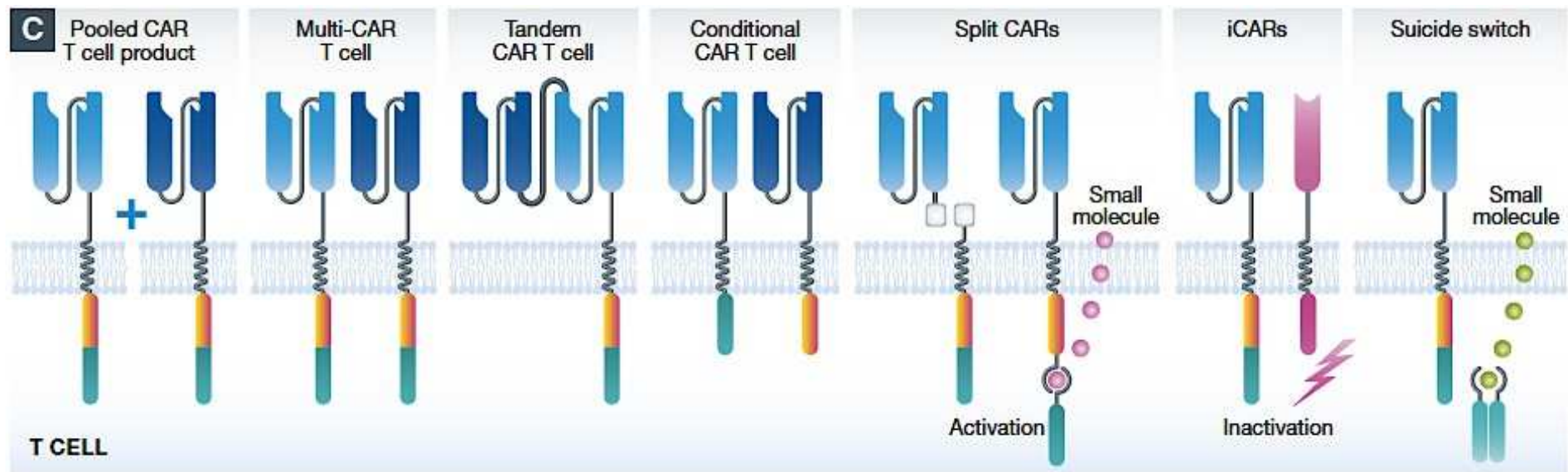
- **Méthode de prédiction individuelle**
 - Risque de CRS et neurotox
 - Adapter dose CAR T-cells et moment d'injection
- **Modulation de l'activité et la persistance des CAR T-cells**
 - Activation par une molécule thérapeutique
 - Système de gène « suicide » (gène pro-apoptotique)
 - Système d'expression transitoire
- **Amélioration de la spécificité des CAR T-cells**
 - TAA

Perspectives

II- Efficacité

- **Association avec d'autres thérapies**
 - Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1 ou anti-PD-L1)
 - Inhibiteurs de kinase
- **CAR T-cells de 4^{ème} génération:** co-expression de cytokine pro-inflammatoire (IL-12 par exemple)
- **CAR T-cells bivalents:** anti-CD19 et anti-CD22 par exemple
- **scFV humains**

Perspectives



Perspectives

III- Procédé de fabrication

- **Banque de CAR T-cells allogéniques** dits « off the shelf »
- LT provenant d'un donneur capables d'être administrés à tout un chacun
- Pas limité par une lymphopénie profonde
- Inactivation TCR endogène (knock-out cellulaire: TALEN, CRISPR-Cas9) → suppression alloréactivité
- Seul le CAR capable d'activer les LT injectés
- Procédé de production simplifié et plus rapide