



LE PRINCIPE DU TRAITEMENT

par CAR-T cells



Patient adulte

INTRODUCTION

Nous avons constaté depuis longtemps que lorsqu'un malade développe un cancer, c'est parce que son **système immunitaire** a laissé passer quelques cellules malignes et que celles-ci ont par la suite proliféré.

Un traitement par « **CAR-T cells** » vous a été proposé. C'est un traitement immunologique basé sur une immunothérapie cellulaire active, grâce auquel vos **cellules immunitaires seront boostées** et dirigées spécifiquement contre les cellules cancéreuses.

Pour cela, une petite partie de vos cellules immunitaires appelées **lymphocytes** vont être **prélevées, puis modifiées en laboratoire**. Grâce à un procédé de modification génétique, elles seront équipées d'un récepteur spécifique à votre maladie. Ce sont ces cellules immunitaires modifiées qui sont appelées « CAR-T cells ». Elles vous seront **réinjectées** pour aller spécifiquement chercher les cellules malignes, les attaquer et les détruire.

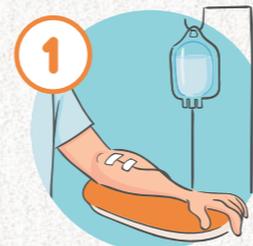
Une fois dans votre organisme, les CAR-T cells secrèteront des molécules appelées « cytokines », nécessaires à la destruction des cellules cancéreuses. Cette libération de cytokines peut être responsable, chez certaines personnes, de **complications et d'effets secondaires qui seront pris en charge par l'équipe médicale**.

Le traitement par CAR-T cells n'est pas simplement une réinjection des CAR-T cells mais il s'agit d'un **projet thérapeutique complet** qui s'étale sur un temps long.

Cette brochure ainsi que le programme que vous allez suivre vont vous **aider à comprendre** le fonctionnement des CAR-T cells, leur efficacité et leurs potentiels effets secondaires, le parcours de soins qui sera le vôtre ainsi que l'accompagnement qui vous sera proposé.

Pr Ibrahim Yakoub-Agha
Coordinateur scientifique du projet

ÉTAPES-CLÉS DU TRAITEMENT



Le prélèvement

Prélèvement de vos propres cellules immunitaires (lymphocytes) par un procédé qui s'appelle la **cytaphérèse** ou **leucaphérèse**. Ces lymphocytes sont alors envoyés dans une unité de production pour leur **conférer une nouvelle propriété**, qui va leur permettre de **reconnaître les cellules cancéreuses et de les détruire**.



La production des CAR-T cells

Pendant la durée de production, qui peut être de **quelques semaines**, vous pouvez éventuellement recevoir un **traitement d'attente** qu'on appelle en anglais **bridging therapy**. Une fois les CAR-T cells fabriquées, elles reviennent dans le centre où elles vont vous être administrées.



Le traitement

Vous êtes alors hospitalisé(e) dans le service clinique. Une chimiothérapie de **lymphodéplétion**, qu'on appelle un « **conditionnement** », vous sera administrée pendant quelques jours, suivie de la réinjection des CAR-T cells. **Vous restez ensuite hospitalisé(e) pour une durée variable**, afin de surveiller et de traiter d'éventuelles complications.



Le suivi

Vous sortez d'hospitalisation et vous serez **revu(e) régulièrement**.

PARCOURS PATIENT

Consultation d'éligibilité : Il s'agit d'une **évaluation de votre état général**. Il est donc nécessaire de réaliser des **examens** (cliniques, biologiques et radiologiques...) afin de nous assurer que vous n'avez pas de contre-indication au traitement par CAR-T cells.

Bilan pré-leucaphérèse : En plus du bilan biologique obligatoire avant la cytophérèse, une **évaluation de la qualité des veines de vos bras** est nécessaire afin de s'assurer de la faisabilité du prélèvement. En cas de réseau veineux insuffisant, un **cathéter veineux central** pourra être posé.

Réalisation de la leucaphérèse : Procédure par laquelle nous allons **prélever vos cellules via un circuit extracorporel** constitué d'une voie de sortie et d'une voie de retour de votre sang. Ce dernier va circuler dans ce circuit pendant toute la durée de la procédure (4 à 5 h en moyenne). Sur le circuit est interposée une machine : un séparateur de cellules automatisé qui, comme son nom l'indique, est capable de séparer vos cellules pour permettre le **prélèvement d'une partie de vos lymphocytes** qui seront envoyés à l'unité de production. Toutes les autres cellules et le plasma vous seront immédiatement restitués.

Transfert des cellules vers le site de production pour les modifier génétiquement.

Traitement d'attente (si besoin) : L'enjeu, pendant cette période d'attente de l'arrivée des CAR-T cells, est que votre maladie ne progresse pas trop car cette progression vous mettrait en situation difficile et rendrait moins efficace le traitement par CAR-T cells. L'objectif essentiel de ce traitement est d'essayer de **contrôler votre maladie** en attendant le retour des CAR-T cells.

Hospitalisation : Pour recevoir le conditionnement avant les CAR-T cells, vous devez être hospitalisé(e) afin de **recevoir une hydratation et être surveillé(e)**. Tous les voyants doivent être au vert pour que l'autorisation de recevoir le traitement par CAR-T cells soit donnée. Par la suite, cette hospitalisation peut être prolongée pour surveiller la survenue d'éventuels effets secondaires.

Conditionnement : Il s'agit d'un **traitement lymphodéplétif** qui a pour but de « **faire de la place** » aux CAR-T cells pour leur permettre de **proliférer et de s'expandre dans votre corps**. Il est généralement bien toléré mais peut entraîner quelques nausées, une alopecie (perte des cheveux et/ou poils) et des baisses des **globules blancs**, de l'**hémoglobine** et des **plaquettes**.

Réinjection : Selon votre protocole de CAR-T cells, vous recevrez probablement des médicaments, afin d'**éviter certaines réactions pendant la réinjection**. L'infirmière surveillera vos constantes (c'est-à-dire pouls, température, fréquence cardiaque, tension et saturation en oxygène) **avant, pendant et après l'administration des CAR-T cells**. Les CAR-T cells peuvent être réparties dans une ou plusieurs poches ou seringues. Le volume total est assez faible (30 ml, soit environ 2 cuillères à soupe). À la suite de la réinjection, la **surveillance de vos constantes sera très rapprochée** pour déceler le plus rapidement possible une éventuelle réaction.

Sortie d'hospitalisation : Vous pourrez rentrer à votre domicile **7 à 14 jours après la réinjection des CAR-T cells**, à condition que vous n'ayez pas de complications et après l'accord de l'équipe médicale.

Par la suite vous serez **suivi(e) à intervalles réguliers** : d'abord une à deux fois par semaine, puis une fois par semaine, ensuite une fois par mois. Le but de ce suivi est double : surveiller, d'une part, la **survenue d'éventuelles complications** et, d'autre part, **l'efficacité du traitement** par CAR-T cells. Une réhospitalisation pourra ainsi s'avérer nécessaire, par exemple en cas d'infection ou de complications spécifiques au traitement par CAR-T cells.

Dans les premiers mois qui suivent la réinjection des CAR-T cells, vous pouvez présenter des effets secondaires. Dans ces conditions, il faudra nous contacter pour être rapidement pris(e) en charge par l'équipe référente des CAR-T cells. Une carte d'alerte vous sera remise, elle contiendra le numéro de vos CAR-T cells, ainsi que les numéros de téléphone à contacter en cas d'urgence.



COMPLICATIONS À COURT TERME (1 MOIS)

Le syndrome de relargage cytokinique (CRS)

Le CRS représente la **complication la plus fréquente après réinjection** de CAR-T cells. Il est lié à la libération des cytokines, dans les jours qui suivent la réinjection des CAR-T cells.

Les symptômes ressemblent à ceux d'une infection. La **fièvre** est au premier plan, parfois élevée. Celle-ci peut être associée dans les formes les plus sévères à une chute de la tension artérielle et un manque d'oxygène. Des maux de tête et douleurs musculaires sont aussi possibles. Rarement, il peut apparaître des problèmes rénaux ou hépatiques ou des troubles de la coagulation. **Le traitement médicamenteux est efficace dans l'immense majorité des cas.**

Les troubles neurologiques

Un des effets indésirables du traitement par CAR-T cells est la **neurotoxicité**. Les effets indésirables neurologiques surviennent généralement **dans les jours qui suivent la réinjection** des CAR-T cells. Ce sont par exemple des tremblements, des difficultés d'écriture, des difficultés d'élocution, une désorientation dans le temps, des états de confusion, des troubles de l'humeur, des crises d'épilepsie et des pertes de connaissance. Ces effets indésirables peuvent être surprenants pour vous et votre entourage. Vous pouvez ne pas vous en souvenir. Sachez que **leur survenue est attendue dans 30 à 50 % des cas**, mais les symptômes ne sont pas toujours sévères. **L'évolution est favorable et les symptômes sont réversibles dans l'immense majorité des cas.**

Les autres complications

D'autres complications peuvent être observées lors du traitement par CAR-T cells. Il est possible d'avoir des **effets secondaires** liés à l'administration des produits de la lymphodéplétion, tels que des nausées, des vomissements et des diarrhées. **Des traitements vous seront donnés lors de l'hospitalisation**, afin de limiter ces effets. Ces manifestations sont rares et transitoires.

L'évolution

En général, la durée des complications des CAR-T cells est de **quelques jours**. Même si, dans certains cas, un transfert en réanimation est nécessaire, **les patients récupèrent de tous ces effets indésirables dans la majorité des cas.**



SUIVI À MOYEN TERME (1 À 3 MOIS)



Les examens immunomonitoring des CAR-T cells

Par *immunomonitoring*, on entend la **surveillance dans le sang de la présence des cellules réinjectées**, les CAR-T cells. C'est une surveillance nécessaire pour savoir si ces cellules ont proliféré dans votre organisme, ce qui est associé aux chances d'efficacité du traitement.

En parallèle du suivi des CAR-T cells, il faut pouvoir suivre les autres cellules immunitaires : les **lymphocytes T** et les **lymphocytes B** qui vont être **perturbés par le traitement** et qui sont importants pour que vous puissiez vous défendre contre les infections.

La prophylaxie générale et spécifique

Suite à la chimiothérapie et la réinjection de vos cellules, votre **système immunitaire** va rester pendant quelques mois **affaibli** puisque toutes les cellules de l'immunité ne sont pas encore complètement efficaces. Ceci va nécessiter de mettre en place des traitements prophylactiques pour **vous protéger et prévenir les infections** par des virus, des parasites et d'autres microbes, en attendant que votre système immunitaire devienne à nouveau fonctionnel.

Les examens pour la pathologie

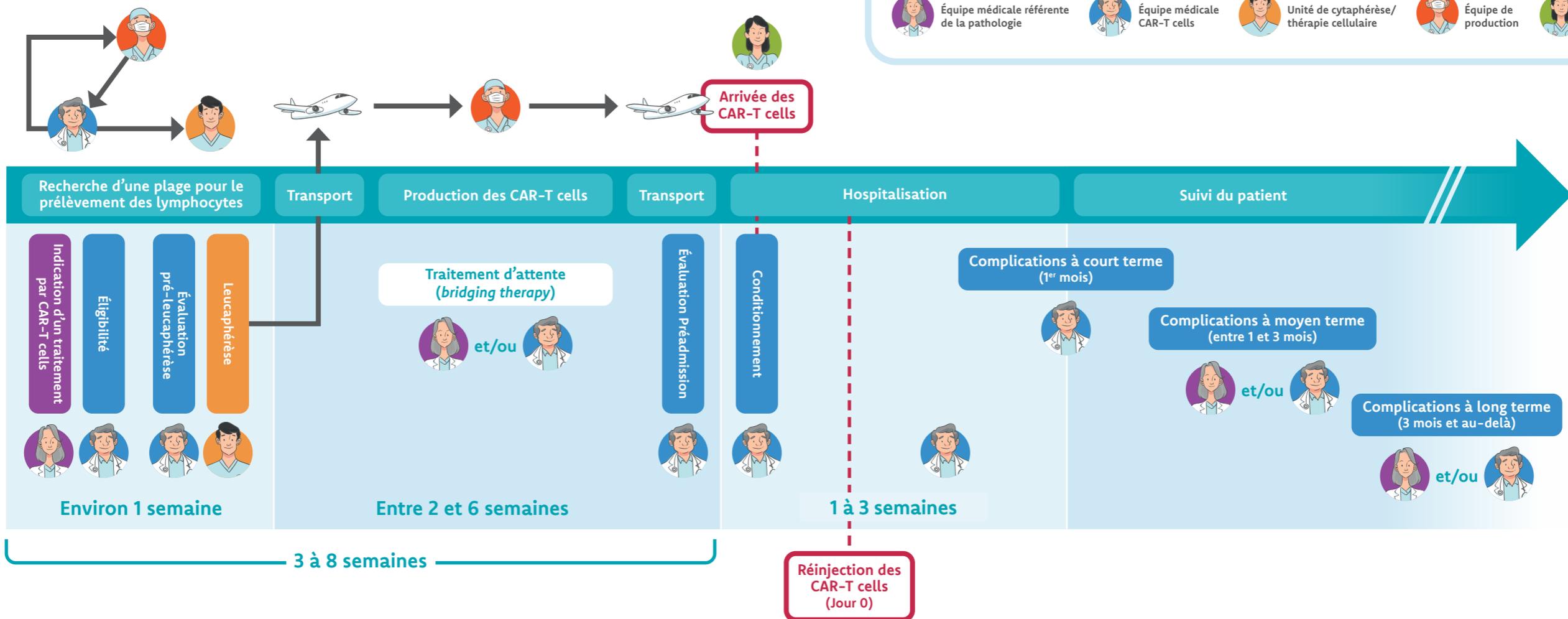
Pour juger de l'efficacité des CAR-T cells, des **examens cliniques, biologiques, métaboliques et morphologiques** seront effectués en fonction de la nature de la maladie pour laquelle vous avez reçu des CAR-T cells.

SUIVI À LONG TERME (3 MOIS ET AU-DELÀ)

Bien que cette nouvelle option thérapeutique des CAR-T cells soit innovante, elle ne permet pas à ce jour et dans les indications actuelles de guérir tous les patients. Votre maladie peut donc rechuter ou progresser malgré un traitement par CAR-T cells. Cependant, **le taux de guérison obtenu avec les CAR-T cells reste extrêmement satisfaisant si nous regardons les résultats obtenus** après les autres options thérapeutiques disponibles actuellement. Par conséquent, une surveillance spécialisée post-CAR-T cells reste indispensable et pendant une durée que l'on ne peut pas déterminer à ce jour.

En cas de rechute ou de progression post-CAR-T cells, la prise en charge n'est pas standardisée et constitue un champ de recherche majeur.

PARCOURS PATIENT SCHÉMATISÉ



Les équipes impliquées dans la prise en charge

- Équipe médicale référente de la pathologie
- Équipe médicale CAR-T cells
- Unité de cytophérèse/thérapie cellulaire
- Équipe de production
- Pharmacie centrale hospitalière

SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE

L'indication d'un traitement par CAR-T cells constitue une **annonce très importante**. Les patients et leur entourage peuvent avoir des réactions assez ambivalentes, à juste titre, car il s'agit d'un traitement attendu, porteur d'espoir, mais également redouté en raison des complications possibles, voire de l'échec du traitement. Cette annonce est vécue de façon très différente par chacun, notamment en fonction de son parcours particulier avec la maladie. Il peut en découler des doutes, des incertitudes, de l'inquiétude, de l'anxiété voire parfois un **syndrome anxio-dépressif**. C'est pourquoi un **soutien psychologique** est proposé dès l'annonce d'un traitement par CAR-T cells. Il peut intervenir à n'importe quelle étape du parcours en fonction des besoins de chaque patient (pendant l'hospitalisation ou en externe).

L'objectif de cet accompagnement psychologique que nous proposons est **d'aider les malades à intégrer l'indication du traitement et les informations médicales complexes**, en mettant en place des stratégies d'adaptation aux différentes étapes du traitement.

Cet accompagnement est **pluridisciplinaire**. Il est important que les psychologues puissent être en lien avec les différents membres de l'équipe (médicale ou soignante), afin d'aider le malade, de favoriser sa prise en charge globale et de légitimer ses émotions.



GLOSSAIRE

Cathéter veineux central : tube mince et flexible qu'un médecin met dans une grosse veine au-dessus du cœur. On peut l'insérer dans une veine du cou, du thorax ou du bras.

Cytaphérèse ou leucaphérèse : technique de prélèvement qui consiste à prélever le sang d'une personne et à le filtrer simultanément pour n'en conserver que certains éléments : des globules blancs, tels que des lymphocytes, des globules rouges, des plaquettes ou des cellules souches.

Globules blancs (également appelés leucocytes) : cellules du système immunitaire, qui sont fabriquées dans la moelle osseuse puis présentes dans le sang et les tissus lymphatiques. Les globules blancs jouent un rôle clé dans la lutte contre les infections et les cancers.

Hémoglobine : protéine qui se trouve dans les globules rouges et qui donne au sang sa couleur rouge. Elle transporte l'oxygène des poumons vers les organes, les muscles et les tissus. Un faible taux d'hémoglobine peut entraîner une anémie, dont les symptômes peuvent être de la fatigue, de la difficulté à respirer et à se concentrer et des étourdissements.

Lymphocytes : type de globules blancs. Il existe deux types de lymphocytes : les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Lymphodéplétion ou traitement lymphodéplétif : chimiothérapie destinée à créer un environnement favorable aux CAR-T cells leur permettant de mieux se développer dans le corps du patient.

Plaquettes (également appelées thrombocytes) : fabriquées dans la moelle osseuse, elles aident le sang à coaguler. Les personnes dont le nombre de plaquettes est bas peuvent saigner ou se faire plus facilement des bleus (également appelés ecchymoses), même à la suite d'une blessure mineure.

Prophylaxie : ensemble des moyens médicaux mis en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation ou l'extension des maladies.

Syndrome anxio-dépressif : trouble qui associe à la fois les symptômes de la dépression et ceux de l'anxiété.

Système immunitaire : ensemble de cellules et organes qui travaillent ensemble pour protéger le corps et réagir aux infections et aux maladies.

ADRESSES UTILES

Associations de patients

- Association Capucine : www.capucine.org
- AF3M (myélome multiple) : www.af3m.org
- Ensemble Lymphome Leucémie Espoir, ELLyE : www.francelymphomeespoir.fr
- Association Laurette Fugain (leucémies) : www.laurettefugain.org

Avec la collaboration de :

Dr Malika AINAOUI, Lille
Pr Bertrand ARNULF, Paris
Pr André BARUCHEL, Paris
Dr David BEAUVAIS, Lille
Daphné BEMBEN (IDE), Lille
Maxime BERQUIER (IDE), Paris
Pr Nicolas BOISSEL, Paris
Pr Olivier BOYER, Rouen
Dr Denis CAILLOT, Dijon
Pr Guillaume CARTRON, Montpellier
Dr Olivier CASASNOVAS, Dijon
Dr Paul CHAUVET, Lille
Dr Valérie COITEUX, Lille
Pr Jean-Hugues DALLE, Paris
Pr Gandhi DAMAJ, Caen
Dr Rémy DULERY, Paris

Pr Édouard FORCADE, Bordeaux
Dr Angela GRANATA, Marseille
Dr Stéphanie GUIDEZ, Poitiers
Pr Roch HOUOT, Rennes
Pr Mathilde HUNAUULT-BERGER, Angers
Dr Anne HUYNH, Marseille
Damien LACROIX (IDE), Montpellier
Pr Jérôme LARGHERO, Paris
Dr Amandine LE BOURGEOIS, Nantes
Pr Xavier LELEU, Poitiers
Dr Isabelle MADELAINE, Paris
Dr Leonardo MAGRO, Lille
Pr Salomon MANIER, Lille
Dr Chrystel MARTON, Lille
Dr Valérie MIALOU, Lyon
Pr Mohamad MOHTY, Paris

Dr Anne-Sophie MOREAU, Lille
Pr Franck MORSCHHAUSER, Lille
Pr Stéphanie NGUYEN-QUOC, Paris
Dr Marie-Odile PETILLON, Lille
Anne-Pierre PICKAERT (patiente), Paris
Dr Marine PINTURAUD, Lille
Pr Marie-Thérèse RUBIO, Nancy
Dr Pierre SESQUES, Lyon
Dr Micha SROUR, Lille
Pr Catherine THIEBLEMONT, Paris
Pr Olivier TOURNILHAC, Clermont-Ferrand
Dr Jean-Jacques TUDESQ, Montpellier
Dr Renata URSU, Paris
Dr Sandrine VALADE, Paris
Anne WALLART (IDE), Lille
Pr Ibrahim YAKOUB-AGHA, Lille

Avec le soutien institutionnel de :

 **Bristol Myers Squibb™**



**Nous remercions nos partenaires Biotest et Takeda France
qui nous ont permis de finaliser ce projet.**