

Chroniques génomiques

Thérapies CAR-T *in vivo* : un progrès décisif

Bertrand Jordan



Les cellules CAR-T, une thérapie déjà classique

Les cellules CAR-T (*chimeric antigen receptor T cells*) ont fait une entrée en scène fracassante en 2017 [1] (→) avec l'autorisation de mise sur le marché par la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis, et la commercialisation du Kymriah (*Tisagenlecleucel*, la première formulation de cellules CAR-T) par l'entreprise Novartis, au tarif de 475 000 dollars américains (montant qui a choqué à l'époque, mais depuis on s'est habitué à des tarifs de l'ordre du million de dollars pour des thérapies cellulaires ou géniques). Rappelons qu'il s'agit d'un traitement personnalisé de cancers du sang, reposant sur la modification génique *in vitro* de cellules T, prélevées chez le patient, pour leur faire exprimer un récepteur transmembranaire chimérique dirigé contre un antigène tumoral, suivie de la réintroduction, après amplification de ces cellules T modifiées qui doivent cibler et détruire les cellules tumorales *in vivo*. Cette thérapie, qui a fait l'objet de nombreuses améliorations, s'est révélée efficace et s'est largement développée malgré sa complexité logistique et son coût [2] (→) : on compte actuellement sept thérapies CAR-T commercialisées, la dernière fin 2024¹, et plus de 70 000 patients auraient déjà été traités [3]. Plusieurs de ces traitements sont autorisés en France et pris en charge par l'assurance-maladie. Il s'avère que cette approche est également efficace pour certaines affections auto-immunes, permettant l'élimination durable des Lymphocytes B autoréactifs [4], ce qui ouvre un champ d'application bien plus large que celui des cancers du sang. Mais malgré le succès actuel des thérapies CAR-T, la complexité de la méthode et les

(→) Voir *m/s* n° 11, 2017, page 1003

(→) Voir *m/s* n° 11, 2024, page 848



Biologiste, généticien,
Président d'Aprrogène
(association pour la promotion
de la génomique),
Marseille, France.
brjordan@orange.fr

difficultés logistiques qu'entraînent le prélèvement, la modification génique, l'expansion et la réinfusion des cellules T modifiées après chimiothérapie (pour « faire de la place » aux cellules T qui vont être infusées), rendent très souhaitable une simplification de cette approche : c'est la perspective qui est ouverte depuis peu par la possibilité d'effectuer la modification génique des cellules non plus *ex vivo* mais *in vivo*, directement au sein du patient. Des premiers résultats encourageants ont déclenché un intense intérêt de la part de multiples entreprises, et la perspective de tels traitements devient réaliste [3].

Modifier les lymphocytes T *in situ*

L'objectif ici est d'effectuer la modification génique des cellules T *in vivo*, au sein du patient, grâce à l'introduction d'un vecteur dirigé vers ces cellules cibles, véhiculant un ARN messager (ou un plasmide) codant pour l'antigène chimérique et capable de provoquer leur transformation en cellules CAR-T dirigées contre les lymphocytes B que l'on souhaite éliminer. Un tel schéma présente de multiples avantages : il pourrait permettre le traitement du patient en un lieu unique, par la simple infusion d'un réactif (de type viral ou nanoparticule) qui assurerait *in situ* la transformation de lymphocytes T en cellules CAR-T, éliminant du coup la chimiothérapie préalable, le besoin de centres spécialisés et le transfert de cellules. Cette approche « simplifiée » rendrait les thérapies CAR-T beaucoup plus accessibles du point de vue logistique et financier. Il n'est donc pas étonnant que beaucoup de laboratoires et d'industriels poursuivent cet objectif en dépit des

¹ Par ordre d'entrée en scène, de 2017 à 2024 : Kymriah (*Tisagenlecleucel*), Novartis, ciblant CD19 ; Yescarta (*Axicabtagene ciloleucel*), Kite Pharma (Gilead), ciblant CD19 ; Tecartus (*Brexucabtagene autoleucel*), Kite Pharma (Gilead), ciblant CD19 ; Breyanzi (*Lisocabtagene maraleucel*), Bristol Myers Squibb, ciblant CD19 ; Abecma (*Idecabtagene vicleucel*), Bristol Myers Squibb, ciblant BMCA ; Carvykti (*Ciltacabtagene autoleucel*), Johnson & Johnson, ciblant BMCA ; Aucatzky (*Obecabtagene autoleucel*), Autolus Therapeutics, ciblant CD19.

difficultés [3, 5], encouragés par le succès des approches fondées sur le transfert d'ARNm pour les vaccins contre le Covid. Les problèmes sont nombreux : parvenir à un transfert efficace et spécifique du vecteur (viral ou sous forme de nanoparticules lipidiques), obtenir son ciblage spécifique vers les cellules T à modifier, assurer l'expression de l'ARNm ou du plasmide (codant pour le récepteur CAR avec ses domaines d'activation, sa partie transmembranaire et le domaine extracellulaire qui reconnaît l'antigène cible), et s'assurer qu'il n'y a pas d'expression hors cible (*off target*) dans d'autres cellules ou organes. On estime que plusieurs milliards de dollars ont déjà été investis dans ces travaux

Un travail essentiel, mais encore incomplet

Un article publié en juin 2025 dans la revue *Science* [6] montre un bel exemple de ces travaux. Il a été réalisé principalement sous l'égide de l'entreprise Capstan, qui compte parmi ses fondateurs Carl June, le « père de la thérapie CAR-T », et qui a été rachetée depuis par la multinationale AbbVie pour 3,1 milliards de dollars. C'est l'approche des nanoparticules lipidiques qui a été choisie (comme pour les vaccins contre la Covid-19), au lieu de vecteurs viraux qui peuvent s'intégrer dans le génome et provoquer une expression durable du récepteur CAR-T : les nanoparticules conduisent, elles, à expression transitoire du transgène, ce qui peut être avantageux pour le traitement d'affections auto-immunes. La nanoparticule (Figure 1) est ciblée vers les lymphocytes T CD5⁺ ou CD8⁺ par un anticorps présenté en surface et contient une « charge utile » d'ARNm codant pour un récepteur chimérique dirigé vers un antigène spécifique des cellules B à éliminer comme CD19 ou BMCA (antigène de maturation des lymphocytes B). Dans la pratique, la construction d'un tel système a nécessité un très gros travail de mise au point, essentiel pour assurer l'efficacité du traitement, et incluant de multiples contrôles — ce n'est pas pour rien que cet article comporte quarante auteurs ! La particule nanolipidique, après injection, doit se localiser préférentiellement dans la rate, au contact des cellules du système immunitaire, ce qui est assuré par une composition très particulière en lipides et notamment l'emploi d'un lipide ionisable, appelé L829, qui évite l'accumulation des nanoparticules dans le foie. Il faut ensuite vérifier l'efficacité du ciblage vers les cellules T à modifier, principalement dans cet article les cellules T cytotoxiques CD8⁺ ; vient ensuite l'optimisation de la séquence de l'ARNm introduit en choisissant les codons les plus adaptés et les promoteurs les plus efficaces, afin d'assurer une synthèse optimale du CAR une fois la nanoparticule introduite dans la cellule T ciblée. Après toutes ces mises au point, on obtient des nanoparticules lipidiques, appelées par exemple CD8-L829-tLNP-CD19 (nanoparticules (tLNP, *targeted lipid nanoparticle*), contenant le lipide 829, ciblant les cellules T CD8⁺ et transportant un CAR dirigé contre les cellules B CD19⁺). Reste à voir comment tout cela fonctionne...

Le premier type de test consiste à incuber *in vitro* des cellules T primaires humaines avec les nanoparticules lipidiques citées ci-dessus : on observe bien l'expression du CAR (*i.e.* la transformation de

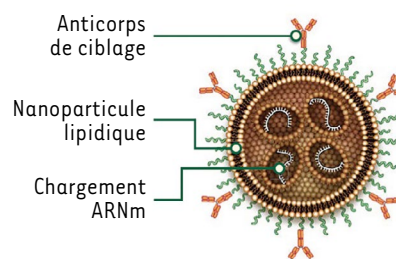


Figure 1. Nanoparticule lipidique pour la production de CAR-T in vivo. La particule est dirigée vers les lymphocytes T à modifier par l'anticorps de ciblage présent à sa surface ; elle fusionne avec ces cellules T et y introduit son chargement d'ARN messager qui va diriger la synthèse d'un CAR (*chimeric antigen receptor*) dirigé vers les cellules B à éliminer (extrait partiel et modifié de la figure 1 de [6]).

la cellule T en CAR-T). Le second test, plus intéressant, consiste en l'injection des nanoparticules CD8-L829-tLNP-CD19 à des souris humanisées (possédant un système immunitaire humain), ce qui provoque la disparition rapide des cellules B (humaines) ciblées (Figure 2).

Dans le contexte d'applications visant à traiter des maladies auto-immunes, les auteurs ont également vérifié que le système fonctionne bien sur des prélèvements provenant de patients atteints de telles affections et qu'il provoque l'apparition de cellules CAR-T, capables de lyser les cellules B autologues provenant de ces patients. Dans la dernière partie de l'article, les auteurs se rapprochent d'investigations *in vivo* en traitant des primates non humains, des macaques crabiers (*Macaca fascicularis*). L'anticorps anti-CD8 déjà utilisé pour le ciblage vers les cellules T réagit avec la forme présente chez cette espèce, par contre l'anti-CD19 humain (qui permet le ciblage du CAR vers les cellules B humaines) n'est pas utilisable et est remplacé par un anti-CD20, également spécifique des cellules B. Les nanoparticules CD8-L89-tLNP-CD20 injectées par voie intraveineuse à ces macaques provoquent effectivement la transformation en CAR-T de 85 % des lymphocytes T CD8, entraînant l'éradication presque complète des cellules B, et notamment des cellules B mémoire, qui expriment fortement CD20. Après une vingtaine de jours, de nouvelles cellules B apparaissent et atteignent progressivement le niveau d'origine, mais elles ont un phénotype de cellules B naïves, ce qui suggère qu'il y a eu un « reset immunitaire », une remise à zéro du système immunitaire avec élimination des cellules B mémoire. Cet effet a déjà été observé pour plusieurs

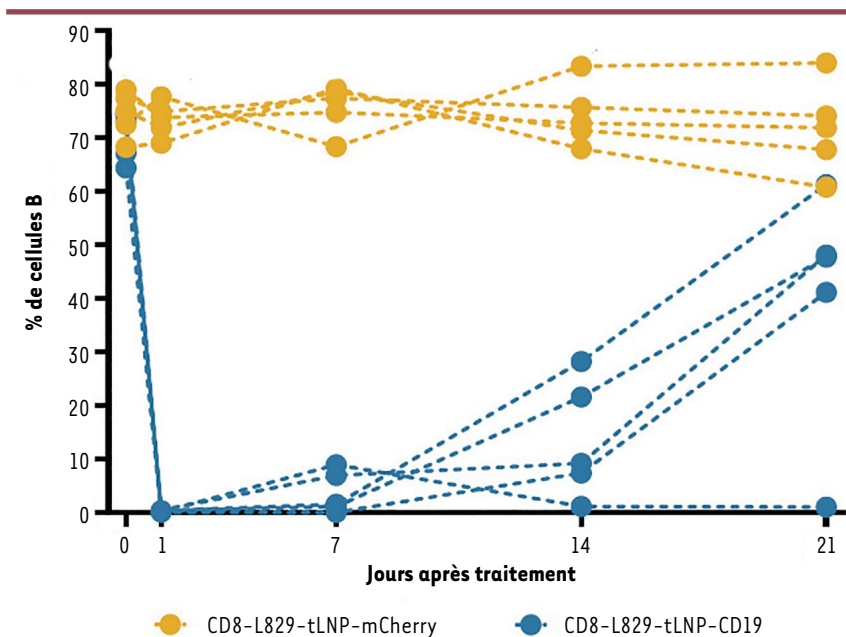


Figure 2. Élimination des cellules B humaines dans des souris humanisées après traitement par des nanoparticules CAR ciblant CD19. Le pourcentage de cellules B parmi les leucocytes est représenté au cours du temps. Chaque courbe correspond à un animal ; les nanoparticules CD8-L829-tLNP-mCherry sont utilisées en contrôle, car elles conduisent à l'expression du marqueur Cherry par les CAR-T. Ce marqueur témoin est absent des cellules B, et n'induit donc pas leur destruction (extrait partiel et modifié de la figure 3 de [6]).

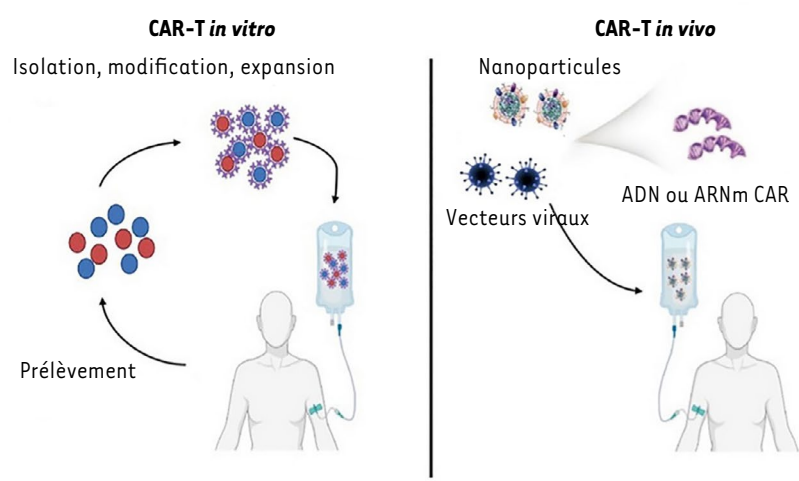


Figure 3. Comparaison des deux technologies de CAR-T. CAR-T *in vitro* (*ex vivo*) versus *in vivo* – un processus complexe (à gauche) remplacé par une simple infusion (à droite) de nanoparticules lipidiques ou de vecteurs viraux. Adapté de [8] (licence Creative Commons)

affections auto-immunes lors de traitements *ex vivo* par des cellules CAR-T anti CD19, traitements qui ont été couronnés de succès sur le plan clinique [7]. Des effets secondaires notables sont observés (comme l'élévation du niveau des cytokines et d'enzyme hépatiques), mais ce premier résultat *in vivo* est

ce secteur et parfois rachètent (très cher) les *start-up* les plus prometteuses. Il reste certes bien des étapes à franchir, mais on peut parier qu'à l'échéance de quelques années, les CAR-T *in vivo* connaîtront un large succès : ce sera là le premier succès à grande échelle (en termes de large champ d'application) de ces thérapies géniques dont on a longtemps attendu l'avènement. ♦

néanmoins très encourageant, même si l'on est encore loin d'une véritable preuve de concept clinique.

Une vraie révolution en perspective

Même si elles ont connu un grand succès avec le traitement de nombreux patients, les thérapies CAR-T *ex vivo* restent très complexes, avec une logistique lourde et des coûts extrêmement élevés. La perspective de pouvoir réaliser ces thérapies CAR-T *in vivo* change complètement la donne : elle fait entrevoir un traitement injecté directement au patient et provoquant *in situ* la transformation de ses propres cellules T en CAR-T dirigées contre les cellules tumorales ou auto-immunes que l'on souhaite éliminer [8] (Figure 3). Les thérapies CAR-T deviennent alors beaucoup plus accessibles du point de vue pratique, mais aussi financier. Et comme ils ont récemment fait la preuve de leur efficacité pour traiter des maladies auto-immunes [7], un vaste marché s'ouvre à eux, bien plus important que celui des hémopathies B malignes : selon certaines estimations, près de 10 % de la population souffre d'une affection de ce type [6]. Une bonne dizaine d'entreprises se spécialisent dans la mise au point de ces CAR-T *in vivo*, avec une grande variété d'approches techniques et de vecteurs. À cet égard les vecteurs viraux demeurent les outils les plus utilisés : ils semblent bien adaptés aux applications en cancérologie pour lesquelles une expression durable du CAR peut être avantageuse. Les nanoparticules lipidiques, elles, ont le vent en poupe pour le traitement de maladies auto-immunes. Les grandes firmes pharmaceutiques surveillent de près

SUMMARY

In vivo CAR-Ts, a significant breakthrough

Since 2017, the CAR-T *ex vivo* approach has been very successful for the treatment of B cell malignancies in spite of its complexity and cost. A novel method involves transforming T lymphocytes into CAR-T cells *in situ* (therefore, *in vivo*) and promises simplicity, speed and affordability. It also seems applicable to several autoimmune diseases and is currently the object of much activity and interest in academic and corporate environments. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Jordan B. Immunothérapie « CAR-T » : une autorisation qui fait date. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 1003-6.

2. Messaoudi D, Perez F, Gouveia Z. Les nouvelles générations de cellules CAR-T. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 848-57.
3. Marshall A. *In vivo* CAR-Ts captivate big pharma. *Nat Biotechnol* 2025 ; 43 : 1893-6.
4. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet* 2023 ; 402 : 2034-44.
5. Bui TA, Mei H, Sang R, et al. Advancements and challenges in developing *in vivo* CAR T cell therapies for cancer treatment. *EBioMedicine* 2024 ; 106 : 105266.
6. Hunter TL, Bao Y, Zhang Y, et al. *In vivo* CAR T cell generation to treat cancer and autoimmune disease. *Science* 2025 ; 388 : 1311-7.
7. Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease – a case series with follow-up. *N Engl J Med* 2024 ; 390 : 687-700.
8. Xin T, Cheng L, Zhou C, et al. *In-vivo* induced CAR-T cell for the potential breakthrough to overcome the barriers of current CAR-T cell therapy. *Front Oncol* 2022 ; 12 : 809754.

TIRÉS À PART

B. Jordan



Avec *m/s*, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE *M/S*
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org