

L'Académie Nationale de Médecine reconnaît l'efficacité des thérapies cellulaires dans le traitement des tumeurs solides de l'enfant et de l'adulte et soutient l'élan d'innovation que représente leur développement. Elle alerte sur le retard de la France dans la production institutionnelle qui permet seule une production adaptée à chaque patient comme un gage d'optimisation, tout en restant accessible financièrement.

Traitement des cancers solides par thérapies cellulaires : un espoir qui se concrétise¹

Communiqué de l'Académie nationale de médecine

25 mars 2025

La diversification récente du traitement des cancers selon des approches d'immunothérapie par thérapies cellulaires a permis d'obtenir des résultats significatifs contre les tumeurs solides. Devenues des stratégies-clés, ces approches distinctes comprennent :

- L'injection de lymphocytes T infiltrant les tumeurs (TILs), cultivés *ex vivo* puis réinjectés ;
- L'injection de lymphocytes T transfectés par des récepteurs des cellules T (TCR) reconnaissant des antigènes tumoraux dans un contexte HLA spécifique (TCR-T) ;
- L'injection de *Chimeric Antigen Receptor T cells* (CAR-T) (1).

Dans le mélanome métastatique, l'injection des TILs permet d'obtenir des réponses cliniques durables avec un taux de réponse global de plus de 30 % et une survie globale en moyenne de près de 14 mois (2). La toxicité est liée à la lymphe-dépletion préalable (3).

Débutés en 2006 (4), des traitements par des lymphocytes T modifiés par des récepteurs TCR ont été conduits dans les sarcomes métastatiques exprimant des antigènes identifiés comme jouant un rôle dans le développement tumoral, « les *cancer/testis antigens* », avec des régressions tumorales chez 50 % des patients ayant un sarcome synovial. Cette approche a été étendue au liposarcome myxoïde, au cancer de l'ovaire, et aux cancers de la tête et du cou avec la mise en évidence, dans ces types de cancers, d'une réponse immunitaire spécifique. Les effets secondaires sont fréquents (70 %) liés à un syndrome de relargage cytokinique.

Les essais cliniques avec des cellules CAR-T dans le traitement des cancers solides sont plus complexes à développer en raison de l'hétérogénéité des tumeurs, des barrières physiques et immunologiques, du microenvironnement tumoral et de la moindre spécificité des antigènes ciblé. Ils ont permis des réponses positives contre les glioblastomes, les gliomes du tronc cérébral, les cancers de la prostate, du pancréas, de l'ovaire résistants, les cancers pulmonaires à petites cellules et contre les adénocarcinomes oeso-gastriques (5).

¹ Communiqué de la Plateforme de Communication Rapide de l'Académie.

Ces traitements sont caractérisés par la complexité de leur fabrication impliquant des procédés de nature industrielle et une adaptation individuelle de chaque préparation. Il en résulte des coûts de fabrication très importants (jusqu'à plusieurs centaines de milliers d'euros par traitement), à l'origine de dépenses difficilement soutenables pour les organismes de protection sociale. Cette inflation des coûts ne pourra que s'aggraver avec le développement vraisemblable des indications de ces traitements.

Des expériences à l'étranger ont montré qu'une production en structure universitaire permet une limitation des coûts grâce à la concurrence vis-à-vis des industriels. Un développement de cette production publique s'avère dès maintenant nécessaire et fait l'objet de projets prometteurs.

Compte tenu des progrès réalisés dans les approches par thérapie cellulaire, l'Académie nationale de médecine préconise que :

- Ces traitements soient rendus disponibles à un prix accessible aux patients ayant un cancer solide constituant une indication thérapeutique. Ceci impose de développer, en France, des structures de production de médicaments de thérapies innovantes (MTI).
- Compte tenu des enjeux de coût, un modèle de partenariat universitaire et industriel soit élaboré pour la production de ces médicaments, qui doit être adaptée à chaque patient.
- Les essais cliniques soient facilités.

Références

1: Rosenberg S.A., Lymphocytes as a living drug for cancer, *Science*, 2024;385(6704):25-26.

2. Chesney J., Lewis K.D., Kluger H., *et al.*, Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study, *J Immunother Cancer*, 2022;10(12): e005755.

3. Kwong M.L.M., Yang J.C., Lifileucel: FDA-approved T-cell therapy for melanoma, *Oncologist*. 2024; 29:648-650.

4. Morgan R.A., Dudley M.E., Wunderlich J.R., *et al.*, Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes, *Science*, 2006; 314(5796), 126-129.

5. De Pinieux G., Karanian M., Le Loarer F., *et al.*, on behalf of the NetSarc/RePPS/ResSos and French Sarcoma Group-Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO) networks, Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One*. 2021 ; 16(2) : e0246958.

CONTACT PRESSE : Virginie Gustin +33 (0)6 62 52 43 42 virginie.gustin@academie-medecine.fr

ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE, 16 rue Bonaparte - 75272 Paris cedex 06 Site :

www.academie-medecine.fr / Twitter : @Acadmed