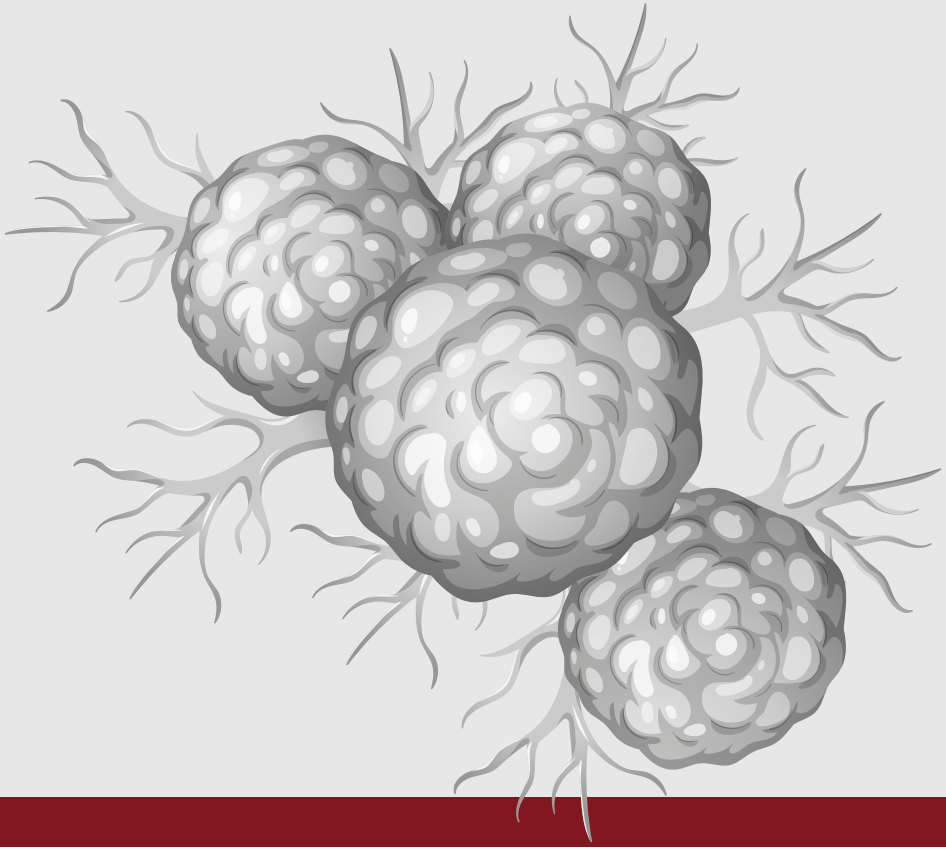
PLAIDOYER POUR LA MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME DE THÉRAPIE PAR CAR-T CELL AU MAROC



الجمعية المغربية لأمراض الدم
Société Marocaine d'Hématologie

> **Rien de grand ne s'est accompli dans le monde sans passion**
>
> *George Wilhelm Friedrich Hegel*

© 2025

TABLE DES MATIÈRES

1. PROGRAMME CAR-T CELL AU MAROC, EST-CE POSSIBLE ? 7
2. THÉRAPIE PAR CAR-T CELL : DE QUOI S'AGIT-IL ? 10
3. QUEL EST LE CONTEXTE INTERNATIONAL ? 17
4. POURQUOI DOIT-ON METTRE EN PLACE LES CAR-T CELL AU MAROC ? 23
5. QUE DIT LA LOI ? 27
6. QUELS SONT LES MODÈLES DE PRODUCTION ? 30
7. COMMENT BIEN COLLECTER LES LYMPHOCYTES ? 38
8. COMMENT BIEN PRENDRE EN CHARGE LES PATIENTS ? 42
9. QUEL MODEL DE MISE EN PLACE AU MAROC ? 49
10. CONCLUSION ET APPEL À L'ACTION 54

COORDINATION

Mhamed Harif

ÉQUIPE DE RÉDACTION

Maryame Ahnach

Anas Belbachir

Said Benchekroun

Naoufal Benlachgar

Jalil Bennani

Nouama Bouanani

Malika Essekalli

Halima Hadri

Nisrine Khoubila

Fatima-Zahra Lahlimi

Lahoucine Mahmal

Mehdi Mahtat

Asmaa Quessar

Safaa Regragui

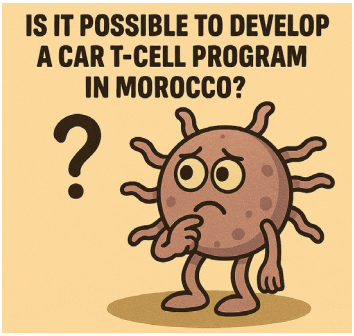
Rajae Tissir

Saadia Zafad

ABRÉVIATIONS

AEMPS	:	Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios
Allo-CSH	:	Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques
BCMA	:	B-Cell Maturation Antigen
BPF (GMP)	:	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAR-T Cell	:	Cellules T porteurs Récepteur Antigénique Chimérique
CMH	:	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	:	Cellule Présentatrice d'Antigène
CR	:	Complete Remission
CRi	:	Complete remission with incomplete hematologic recovery
DLBCL	:	Diffuse large B cell Lymphoma
EMA	:	European Medicines Agency
EFS	:	Event Free Survival
FDA	:	Food and Drug Administration
FL	:	Follicular Lymphoma
IMID	:	Immunomodulatory Drugs
LAL	:	Leucémie Aigue Lymphoblastique
MCL	:	Mantle Cell Lymphoma
MM	:	Myélome Multiple
ORR	:	Objective Response Rate
OS	:	Overal Survival
PI	:	Proteasome inhibitor
PMBCL	:	Primar Mediastinal B cell Lymphoma
PoC-M	:	Point of Care Manufacturing
R/R	:	Relapse / Refractory
RFS	:	Relapse Free Survival
VCN	:	Nombre de copies du vecteur

1. MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME DE THÉRAPIE PAR CAR-T CELL, EST-CE POSSIBLE AU MAROC ?



La thérapie par des lymphocytes T porteurs de récepteurs d'antigènes chimériques (CAR-T Cell) est une des dernières avancées de la médecine moderne. Elle fait actuellement partie des armes thérapeutiques majeures des cancers du sang et des ganglions et ouvre une voie nouvelle du traitement des cancers et d'autres maladies auto-immunes. Elle est ainsi considérée le moyen le plus efficace dans les formes résistantes ou en rechute de ces hémopathies et pour lesquels tous les autres moyens se sont avérés peu efficaces.

C'est une technique qui est le fruit des avancées de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique. Les lymphocytes T du patient sont collectés et traités génétiquement in vitro afin de les rendre capables de reconnaître les cellules cancéreuses. Ils sont réinjectés au patient qui est médicalement préparé pour les recevoir dans un centre agréé. Une fois en contact avec les cellules portant l'antigène cible, les CAR-T Cell s'activent et procèdent à leur élimination. Il s'agit d'une thérapie immunologique personnalisée qui change le paradigme des médicaments « classiques ».

Cette thérapie est depuis 2017 disponible dans les pays développés pour traiter les hémopathies malignes de type B (leucémies aigues lymphoblastiques B, différents lymphomes B ainsi que le myélome multiple) où elle est utilisée dans le traitement des formes résistantes ou en rechute. Les études ont montré qu'elle peut guérir près de la moitié de ces patients pour la plupart sans autres options de guérison. Elle est actuellement à l'étude dans des stades plus précoces de la prise en charge des patients avec des résultats très prometteurs.

La thérapie par CAR-T Cell n'est pas disponible dans la plupart des pays en voie de développement du fait de son coût très élevé et l'absence de capacités de production locale. Beaucoup de ces pays en Asie et en Amérique latine travaillent actuellement pour rendre cette thérapie accessible à leurs patients. Il est par ailleurs remarquable de relever le développement de ces thérapies en Chine.

Au Maroc, la thérapie par CAR-T Cell n'est actuellement pas disponible. Certains patients ont par ailleurs eu accès à ce traitement à l'étranger, mais le coût et la logistique rendent l'accès à ces thérapie impossible pour la grande majorité.

Est-ce possible que les patients marocains puissent disposer de la thérapie par CAR-T Cell produite localement à des coûts accessibles pour le système de santé national?

C'est à cette question qu'un groupe de travail constitué par la Société Marocaine d'Hématologie s'est attelé à répondre.

Le démarche consiste à faire état des avancées au niveau international et notamment les initiatives en cours dans les pays en voie de développement, à évaluer les ressources actuellement disponibles au Maroc et faire une ou plusieurs propositions de travails.

L'équipe a constitué des sous-groupes de travail approchants les différentes questions posées pour la mise en place du programme CAR-T Cell au Maroc et représentant autant de défi :

1. **Le défi réglementaire/éthique : ces cellules génétiquement modifiées sont assimilées à des « médicaments » et ont dans les pays développés une réglementation spécifique. Comment peut-on avancer à notre niveau ?**

2. **Les plateformes de traitement des cellules des patients collectées sont complexes et requièrent un haut niveau d'exigences techniques. Des solutions d'automatisations totales ou partielles sont actuellement disponibles mais avec un coût élevé à l'investissement et à la maintenance. Quel serait l'approche optimale pour notre pays ?**

3. **La prise en charge des patients requière des compétences spécifiques aussi bien lors du prélèvement (aphérèse) que lors du traitement et du suivi. Comment devons-nous monter en compétences nos équipes pour assurer une prise en charge optimale des patients ?**

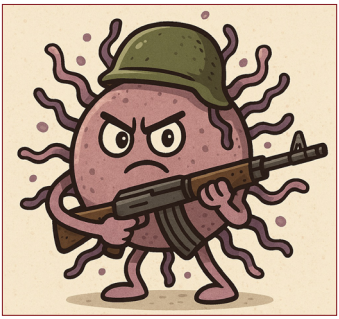
Le défi est certes relatif à la mise en place d'une thérapie éprouvée pour les patients, mais va en fait en delà. Notre pays est-il prêt à intégrer le cercle restreint des pays engagés dans la prometteuse industrie des médicaments de thérapies innovantes et initier la recherche et le développement dans ce domaine ?

Le groupe de travail considère ce document comme une base de réflexion et appel à la contribution tous ceux qui ont la possibilité de le faire. Il est en particulier question d'élargir le débat et inclure les instances de décision, les instances scientifiques, le secteur privé et explorer les possibilités de collaboration internationale afin d'élaborer un modèle marocain.

Synthèse 1

- Les CAR-T Cells sont une thérapie innovante, personnalisée et efficace dans les hémopathies malignes réfractaires.
- Depuis 2017, elles sont utilisées dans les pays développés avec des résultats transformateurs.
- L'accès reste limité dans les pays en développement à cause des coûts et du manque de production locale.
- Au Maroc, la thérapie n'est pas disponible : seuls quelques patients y accèdent à l'étranger.
- Les principaux défis concernent : la réglementation, la technologie, la formation des équipes, et la capacité d'innovation scientifique.
- Une mobilisation nationale multi-acteurs est indispensable pour développer un modèle marocain de production et d'utilisation des CAR-T Cells.

2. LA THÉRAPIE PAR CAR-T CELL, DE QUOI S'AGIT-IL ?



Le succès des greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (allo-CSH) et d'autres stratégies basées sur la thérapie cellulaire, comme l'infusion de lymphocytes donneurs (DLI), repose sur la capacité des cellules T et des cellules tueuses naturelles (NK) à cibler et éliminer les cellules leucémiques, mettant en évidence la sensibilité de certaines pathologies à l'immunothérapie. Cela a suscité un intérêt pour de nouvelles approches immuno- thérapeutiques qui sont actuellement explorées.

Dans un contexte où les traitements conventionnels actuels ont montré leurs limites, de nouvelles approches thérapeutiques ayant pour but d'améliorer les résultats par l'immunothérapie ont vu le jour : lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ciblant les récepteurs CD19 ou le BCMA présents à la surface des cellules tumorales. Cela a permi d'excellents résultats dans le traitement de certaines hémopathies malignes B : lymphomes B et myélome multiple en rechute ou réfractaire, et d'autres pathologie. Ils ont suscité l'intérêt d'élargir l'utilisation de CAR-T à d'autres types de cancers.

Le concept des CARs (récepteurs antigéniques chimériques) a vu le jour grâce à deux études révolutionnaires menées à la fin des années 1980.

- En 1987, Kurosawa Y. et ses collègues ont conçu des cellules modifiées exprimant des récepteurs de lymphocytes T (TCRs) dont les régions variables avaient été remplacées par le site de liaison d'un anticorps, créant ainsi des récepteurs qui fonctionnaient indépendamment de l'interaction avec le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité).
- De même, en 1989, Eshhar Z. et son équipe ont développé des constructions analogues. Ils ont réussi à générer des «T-bodies», des récepteurs chimériques fonctionnels qui reconnaissaient un haptène et qui pouvaient tuer des cellules tumorales exprimant cette cible et produire des cytokines. Ils ont proposé pour la première fois l'utilisation potentielle des cellules T modifiées CAR pour lutter contre le cancer, posant ainsi les bases d'innovations ultérieures.

Le développement d'outils de manipulation génétique a permis des transfections géniques dans des cellules souches hématopoïétiques ou des lymphocytes matures. Dans le contexte de l'immunothérapie antitumorale, ces outils ont été utilisés pour modifier génétiquement des lymphocytes T et leur faire exprimer des gènes codant pour un récepteur permettant leur activation après reconnaissance d'un antigène tumoral. La reprogrammation d'un lymphocyte T par un TCR Tg est possible par transfert de gènes d'un TCR spécifique à un antigène tumoral (isolé à partir d'un clone T issu de patient ayant développé une réponse immune vis-à-vis de l'antigène d'intérêt).

Structure et fonction des CAR-T Cells

Les CAR-T Cells sont élaborées de manière à être activés après reconnaissance d'un antigène tumoral, non pas par son TCR qui dépendant du système HLA, mais par la partie variable d'immunoglobuline synthétique.

L'activation d'un lymphocyte T est un phénomène complexe qui requiert plusieurs signaux (Figure 1A) :

- **Signal 1 :** médié par la reconnaissance du TCR d'un antigène présenté par une molécule HLA à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA) pouvant être une cellule tumorale ou infectée.
- **Signal 2 :** signal de costimulation médiée par l'interaction entre des molécules exprimées par le lymphocyte T activé (CD28, OX40, CD137 (4-1BB), CD27, CD30 ou ICOS) et leurs ligands respectifs exprimés sur la CPA au sein de la synapse immunologique.

Ces deux premiers signaux vont activer de nombreuses voies de signalisation intracellulaire et permettre la translocation de facteurs nucléaires tels que NFkB, NFAT, AP1 et conduire à la transcription de gènes d'activation du cycle cellulaire T et à la production de cytokines (comme IL-2). L'expression membranaire des récepteurs de cytokines (CD25 = récepteur d'IL-2) est également régulée à la hausse par ces facteurs nucléaires.

- **Signal 3 :** signal cytokinique est nécessaire pour induire le cycle cellulaire et la prolifération lymphocytaire (principalement médié par IL-2) et la polarisation du lymphocyte T (réponse Th1, Th2, Th9, Th17 ou T régulatrice) régulée par les cytokines produites par la CPA (tel l'IL-12 pour la polarisation Th1).

En vue d'optimiser l'activité antitumorale, différentes générations (ou construits) de CAR ont été développées (Figure 1) :

- Le construit de 1ère génération est composé d'une région variable (scFv) d'immunoglobuline de souris reconnaissant l'antigène cible, d'un domaine transmembranaire et du domaine intracellulaire de signalisation de la molécule CD3ζ (partie de la molécule CD3 qui

transmet le signal TCR-CD3). L'expérimentation in vivo de ces CAR-T cells dans les modèles animaux a démontré que le niveau d'activation et d'expansion était insuffisant pour produire une réponse immune durable et efficace.

- Un construit de 2ème génération de CAR a été développé pour optimiser l'activation, la survie et la fonctionnalité in vivo des CAR-T cells. L'innovation a été d'ajouter à la chaine CD3ζ un domaine de costimulation, le plus souvent CD28 ou 4-1BB. Première étude prouvant la modification réussie des cellules T humaines primaires pour exprimer des CARs de deuxième génération ciblant l'antigène de membrane spécifique de la prostate (PSMA) : prolifération soutenue et réactivité à une stimulation répétée par des cellules cancéreuses exprimant le PSMA, atteignant le premier produit de CAR-T pleinement efficace.
- Le CAR de 3ème génération intègre une ou plusieurs molécules de costimulation supplémentaires. Ces molécules sont issues de la famille des récepteurs de TNF, le plus souvent 4-1BB ou/et OX40. La présence de plusieurs signaux de costimulation permet d'éviter l'anergie cellulaire et de limiter l'apoptose après la reconnaissance antigénique. Ces nouveaux CAR sont capables de sécrétion autocrine d'IL-2 et une plus importante capacité d'expansion après expositions répétées à l'antigène.
- Le CAR de 4ème génération est doté de capacité supplémentaire de contrôle du micro-environnement par la production de cytokines. Dans le cas des TRUCKs (T cells Redirected Universal Cytokine product), le transgène juxtapose un promoteur inductible (comportant les motifs de liaison pour NFAT) avec la séquence codante d'une cytokine. L'exemple est celui des TRUCKs sécrétant l'IL-12 favorise l'activation et la différentiation des lymphocytes Th1 antitumoraux, protège les CAR-T cells du micro-environnement tumoral inhibiteur et recrute des cellules immunitaires qui accompagnent l'activité antitumorale des CAR-T Cells (réduction des T régulateurs, activation de cellules NK et macrophages). L'IL-12 est produite aussi longtemps que le lymphocyte génétiquement modifié reconnait et engage la cible.
- La 5ème génération de CAR se distingue des versions précédentes par l'intégration d'un récepteur membranaire supplémentaire. Plusieurs approches prometteuses sont actuellement explorées, dont l'incorporation du signalement du récepteur IL-2, qui permet l'activation de la voie JAK/STAT en fonction de l'antigène (soutien de l'activité des CAR-T, la formation de cellules T mémoire et la stimulation du système immunitaire général.

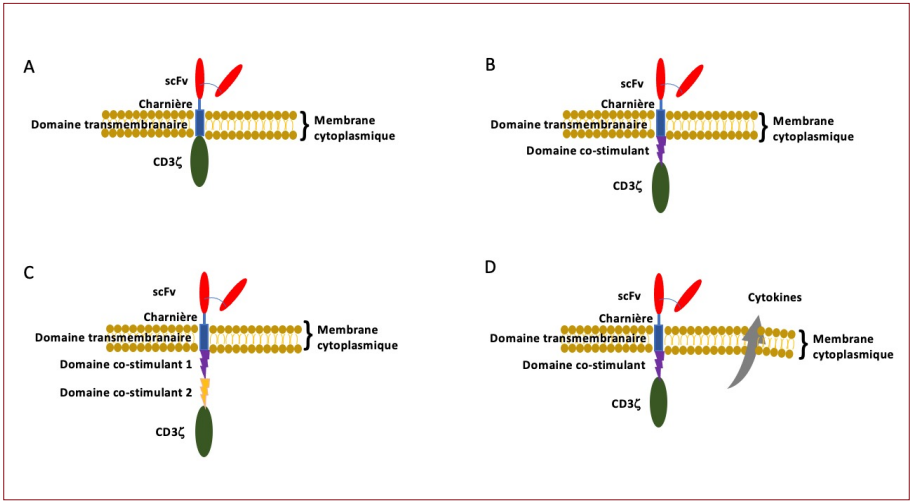


Fig.1 : Structure du récepteur antigénique chimérique (CAR)
scFv : single-chain variable fragments A : 1ère génération, B : 2ème génération, C : 3ème génération, D : TRUCKS

Les CAR-T Cells de 1ère génération consistent en une partie du fragment variable d'immunoglobuline (scFv) fusionné à un domaine d'activation CD3ζ. Dans le cas de CAR 2ème génération, un domaine de costimulation intracellulaire supplémentaire (CD28 ou 4-1BB (CD137)) est ajouté. Les CAR-T de 3ème génération combinent deux ou plus domaines de costimulation. Les CAR-T de 4ème génération sont construits avec un élément inductible pour permettre la sécrétion de cytokines ou n ligand activateur. Les CAR-T de 5ème génération contiennent 3 signaux de costimulation synergiques.

Actuellement, seuls les CAR-T Cells de 2ème génération sont utilisés en routine pour le traitement des hémopathies malignes B. Par ailleurs, des recherches s'orientent également sur le développement d'une plateforme visant à accélérer la production et l'expansion in vivo des CAR-T Cell (PRGN-3006/UltraCAR-T).

Choix de la cible des CAR

Le choix de la cible est essentiel pour obtenir la meilleure efficacité avec une toxicité acceptable.

Idéalement, la cible doit être exprimée de façon uniforme, importante et sélective sur les cellules tumorales. L'hétérogénéité d'expression antigénique sur les différents clones

tumoraux de certaines tumeurs et la sélection clonale peuvent concourir à l'échappement aux CAR-T Cells.

Inversement, le choix de la cible va conditionner la toxicité des CAR-T Cells par l'induction d'un effet « on-target/off-tumor » qui est lié à la destruction des cellules saines par les CAR-T Cells en cas d'expression partagée de la cible antigénique en dehors du tissu tumoral.

De nombreux antigènes cibles ont été sélectionnés dans les hémopathies malignes et les tumeurs solides (Tableau I). En oncohématologie, le succès majeur des CAR-T Cells dirigées contre le CD19 [20, 22, 23, 24, 25, 26] dans les hémopathies lymphoïdes B est lié à l'expression habituelle de cette cible par les clones B tumoraux (Leucémie aiguë lymphoblastique B, Leucémie lymphoïde chronique B, Lymphome non hodgkinien B) alors que le CD19 n'est pas exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques. Il est cependant exprimé par les lymphocytes B non tumoraux ce qui est à l'origine d'une aplasie B et une hypogammaglobulinémie profonde.

D'autres cibles sont en cours de développement dans les hémopathies lymphoïdes matures : CD20, CD22, CD23 pour les lymphomes/leucémie lymphoïde chronique (avec les mêmes conséquences que la cible CD19 sur la lymphopoïèse B). Le CD30 est une cible connue pour certains lymphomes T et dans la maladie de Hodgkin. Dans le myélome, BCMA et SLAM-7 sont les cibles principales [10]. Dans les hémopathies myéloïdes, il est difficile de trouver des cibles exprimées par les cellules leucémiques et épargnant les cellules souches hématopoïétiques. Ainsi, le ciblage du CD123, CD33, FLT3, en cours de développement induisent une aplasie médullaire prolongée.

Limites des thérapies par CAR-T Cells

La thérapie CAR-T a constitué un traitement révolutionnaire pour les cancers hématologiques, mais son efficacité dans les tumeurs solides est limité du fait de l'hétérogénéité des antigènes et l'effet inhibiteur du microenvironnement tumoral (TME). Le TME est caractérisé par un fort effet immunosuppresseur, hypoxique et fibrotique, créant ainsi une barrière physique et biologique qui empêche les cellules CAR-T d'accéder aux cellules tumorales. De plus, plusieurs études ont montré une expansion limitée des cellules CAR-T et une persistance plus courte chez les patients atteints de tumeurs solides. De nombreuses stratégies sont en cours de développement pour maîtriser le microenvironnement immunosuppresseur dans les cancers solides.

Tumeur	Cible antigénique des CAR
Hémopathies malignes	
LAL B	CD19, CD20, CD22, CD23
LNH B, LLC	CD19, CD20, CD22, CD23
Hodgkin	CD30
Myélome	BCMA, SLAM7, CD138, CD38, MAGE, NKG2D
LAM, MDS	CD123, CD33, FLT3, WT1 NKG2D
Hémopathies T	CD5, CD7
Tumeurs solides	
Glioblastome	EGFRn EGFRIII, HER2, IL13Ra2
Pancréas	MSLN, Muc1, NKG2D
Prostate	PSMA
Sein	HER2, MSLNN, HER2+Muc1, NKG2D, cMet
Ovaire	A-folate receptor, FAP, Muc16, NKG2D
Estomac	HER2, CEA, EGFR
Foie	Muc1, GPC3
Colon métastatique	HER2, NKG2D
Rein métastatique	Carbonic anhydrase IX
Mésothéliome pleuural	FAP, MSLN
Sarcome HER2+, ostéosarcome	HER2, GD2
Neuroblastome	GD2, CD171
Médulloblastome	HER2+CD19
Métastases hépatiques	CEA
Mélanome	MART-1, MAGE, VEGFR+gp100+TRP-1 or TRP2

Tableau I : Cibles antigéniques des CAR en hématologie et oncologie.

Synthèse 2

- Les CAR-T Cells sont des lymphocytes T modifiés pour cibler un antigène tumoral spécifique.
- Le concept est introduit à la fin des années 1980, avec une maturation technologique progressive jusqu'à la 5e génération.
- Actuellement, seuls les CAR-T de 2e génération sont utilisés en pratique clinique.
- Limites : toxicités, coût, efficacité réduite dans les tumeurs solides.
- Recherches en cours pour améliorer la persistance, contourner le microenvironnement tumoral et élargir les indications.

3. CONTEXTE INTERNATIONAL



L'immunothérapie est actuellement considérée comme une pierre angulaire dans le traitement des cancers. Les CAR-T Cell, qui représentent une forme d'immunothérapie, ont montré une efficacité remarquable chez des patients atteints d'hémopathies malignes en situation d'échec des traitements habituels. Au niveau international les CAR-T Cell ont été approuvés par la FDA en 2017 et l'EMA en 2018 dans le traitement des LAL de l'enfant. Depuis, d'autres types de CAR-T Cell ont été approuvés dans des pathologies hématologiques malignes de l'adulte.

LES INDICATIONS ACTUELLES DES THÉRAPIES PAR CAR-T CELL

Les produits actuellement autorisés

Les thérapies par CAR-T Cell sont prometteuses dans beaucoup de situations de pathologies cancéreuses et non cancéreuses et leurs indications sont régulièrement actualisées. Actuellement, elles sont indiquées dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B, les lymphomes non hodgkinien B ciblant le CD19 et le myélome multiple ciblant le BCMA (Tableau II).

- Dans les LAL de l'enfant et du jeune adulte (< 25 ans) , le Tisagenleuclocel (tisa-cel) a été approuvé suite à L'essai Eliana qui a inclue des patients lourdement pré-traités. Le taux de réponse est de 81% à 3 mois de la perfusion de tisa-cel avec une OS de 76% à 12 mois (Ref1). La RFS, l'EFS et l'OS à 36 mois sont respectivement de 52%, 44%, et 63% (Ref 2)
- Dans les LAL de l'adulte (>25 ans), l'essai ZUMA3 a permis l'approbation de la FDA et l'EMA du Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) chez des patients atteints de formes résistantes ou réfractaires de LAL-BR.

- Concernant les formes résistantes ou réfractaires des lymphomes B à grandes cellules et des lymphomes indolents :
  - L'essai Juliet, 88 patients avec un DLBCL en R/R et un FL transformé ont reçu le tisacel avec une réponse global de 52%.
  - Le Lisocabtagene maraleucel (liso-cel), a démontré son efficacité dans l'essai TRANSCEND-NHL-001 qui a inclu 269 patients avec DLBCL, PMBCL, Lymphome folliculaire transformé et FL grade 3B avec un follow-up median de 19.9 mois, un taux de reponse (ORR) de 73% et une CR de 53%) (ref4)
  - Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) a été approuvé après l'essai ZUMA-1 qui a inclue 111 patients avec DLBCL R/R, PMBCL R/R, et FL transformé montrant une ORR de 82% and CR de 54%.
  - Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) approuvé dans le traitement des patients avec lymphome du manteau en R/R sur la base de l'essai ZUMA-2.
- Les patients atteints de MM triple réfractaires (réfractaires aux IMID, PI et anti CD 38) ont une durée de survie de moins d'un an. L'arrivée des CAR-T Cell a transformé le pronostic de ces patients.
  - Idecabtagene vicleucel (ide-cel), est le premier CAR-T Cell approuvé suite aux résultats de l'essai KarMMa, qui a montré une réponse globale de 73% (avec 33% de RC) chez des patients présentant un MM R/R lourdement pré traités (médiane 6 lignes de traitement) réfractaires aux agents IMID, à PI et à l'anticorps monoclonal anti CD38(ref7). En Avril 2025 La FDA a étendu l'indication des CAR-T Cell aux patients R/R après au moins deux lignes de traitement incluant un agent IMID, un PI et l'anticorps monoclonal anti CD3
  - Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) est également approuvé dans le traitement des patients MM R/R ayant reçu au moins une ligne de traitement incluant IP et un IMID suite à l'essai CARTITUDE-4 avec une prolongation significative de la SG et de la PFS

Les indications objets de recherche

D'autres indications non encore validées avec des essais cliniques en cours et des résultats prometteurs.

- Les tumeurs solides telle que le mélanome, le glioblastome et le neuroblastome
- Maladies auto immunes telle que le Lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaque . Le traitement par les CAR-T Cell permettrait l'éradication des cellules B auto réactive.

Produit (NC)	Substance active	Cible	Indication	Ligne de traitement	Année d'approbation	Etude
Kymriah	Tisagenlecleucel (Tisa-cel)	CD19	LAL B	R/R 2 lignes de traitement	Aout 2017	Eliana
			DLBCL	R/R 2 lignes ou plus	Mai 2018	Juliet
			LF	R/R 2 lignes ou plus	Mai 2022	Elara
Yescarta	Axicabtagene-ciloleucel (Axi-cel	CD19	DLBCL PMBCL	2ème ligne si R/R dans les - 12 mois de fin de traitement R/R après deux lignes - ou plus	Avril 2022 Octobre 2017	ZUMA1 ZUMA7
			LF	R/R après deux lignes ou plus	Mars 2021	ZUMA5
Tecartus	Brexucabtagene autoleucel (brexu-(cel	CD19	LM	R/R	Juillet 2020	ZUMA2
			LAL B	R/R	Octobre 2021	ZUMA3
Breyanzi	Lisocabtagene maraleucel (liso-(cel	CD19	DLBCL PMBCL LF grade IIIB	2eme ligne si R/R dans les - 12 mois de fin de traitement R/R après deux lignes - ou plus Rechute après 1 ligne - de TTT et non candidat à l'autogreffe	Février 2021 Juin 2022	TRANSFORM TRANSCEND NHL-001
Abecma	Idecabtagene (vicleucel (ide-cel	BCMA	MM	R/R après 4 lignes de TTT ou plus incluant un IP , un IMID et un anti CD38	Mars 2021	KarMMa KarMMa-3
Carvykti	Ciltacabtagene autoleucel (cilta-(cel	BCMA	MM	R/R après 4 lignes de TTT ou plus incluant un IP , un IMID et un anti CD38 MM réfractaire aux IMID ≥ 1 ligne de TTT	Février 2022	CARTITUDE-1 CARTITUDE-4
Aucatzyl	Obecabtagene autoleucel (Obe-cel)	CD19	LAL B	R/R	Novembre 2024	FELIX

Tableau II : Les CAR-T Cells actuellement commercialisés

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique, DLBCL : Lymphome B à grandes cellules, PMBCL : Lymphome B médiastinal, MM : Myélome multiple, LF : Lymphome folliculaire, LM : Lymphome du Manteau, TTT : Traitement, IMID : Immunomodulateur , IP : Inhibiteur des protéasomes, R/R : Rechute ou Résistance

NOTIONS DE POINT OF CARE MANUFACTURING (POC-M)

Les cellules CAR-T représentent une avancée majeure dans la prise en charge de nombreuses hémopathies malignes. Leur efficacité clinique a été démontrée dans plusieurs contextes, et leur place dans l'arsenal thérapeutique est désormais bien établie. Cependant, leur large diffusion reste entravée par plusieurs obstacles, notamment :

- Des coûts élevés,
- La complexité des procédés de fabrication,
- Des défis logistiques importants,
- Des inégalités potentielles d'accès selon la localisation géographique, la couverture sociale ou les déterminants sociaux de santé.

Pour répondre à ces défis, un nouveau paradigme a émergé : la fabrication au point d'administration (Point of Care Manufacturing), c'est-à-dire dans les hôpitaux où les patients sont soignés.

Définition et principes fondamentaux

Le PoC-M désigne un modèle de production décentralisée des thérapies cellulaires, principalement des cellules CAR-T, au sein ou à proximité immédiate des établissements de soins (hôpitaux ou centres spécialisés). Contrairement au modèle centralisé traditionnel, où les cellules sont expédiées vers un site industriel distant pour modification génétique, expansion et contrôle qualité, avant d'être renvoyées au centre d'origine, le modèle PoC permet de réaliser toutes ces étapes sur site, au plus près du patient.

Enjeux et avantages du modèle PoC-M

Le développement du PoC-M dans la fabrication des cellules CAR-T répond à plusieurs objectifs stratégiques:

- Réduction des délais (vein-to-vein time) : la fabrication sur site permet de raccourcir significativement les délais de traitement, facteur critique pour des pathologies agressives comme les lymphomes ou la leucémie lymphoblastique aiguë.
- Réduction des coûts logistiques : même si l'investissement initial est important (infrastructures GMP, équipements), les économies sur le transport, la chaîne de froid, et la logistique inter-sites sont significatives.
- Amélioration de l'accessibilité : en supprimant la dépendance vis-à-vis des sites industriels centraux, le PoC-M favorise l'accessibilité, notamment dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (LMIC) ou les régions éloignées. Dans ces pays les coûts plus faible de la main d'œuvre contribue à la réduction des coûts.

- Enfin, la mise en place de ces plateformes peut constituer une entrée à la recherche dans ce domaine prometteur.

Défis et limitations actuels

Malgré son potentiel, le modèle PoC-M est confronté à de nombreux défis à différents niveaux :

Ressources humaines, formation et compétences

La fabrication de cellules CAR-T nécessite des techniciens et ingénieurs hautement qualifiés, maîtrisant les techniques aseptiques, les réactifs cliniques, et un contrôle de qualité rigoureux.

Vecteurs viraux et approvisionnement

La majorité des plateformes PoC utilisent des vecteurs viraux (souvent lentiviraux) pour transduire les cellules T. La disponibilité limitée en vecteurs viraux de qualité BPF/GMP est un problème universel. Le coût de ces vecteurs contribue oar ailleurs significativement aux charges.

Infrastructures et environnement réglementaire

La mise en place d'un laboratoire conforme aux normes GMP, même avec des plateformes fermées, représente un investissement important. Il est possible, sous certaines conditions, d'opérer dans des environnements moins contraignants que les salles blanches, à condition de valider rigoureusement les pratiques aseptiques, la surveillance environnementale et les protocoles de production fermée.

Contrôle qualité (QC) et assurance qualité (QA)

Le contrôle qualité est un point critique du PoC-M. Il doit inclure :

- Des tests rapides (PCR, mycoplasmes, virus réplicatifs),
- Des analyses par Cytométrie en flux,
- Des dosages d'endotoxines, de viabilité, de transduction, etc.

L'assurance qualité locale doit être robuste et indépendante.

Aspects réglementaires et conformité

Les institutions doivent être prêtes à répondre aux exigences réglementaires. Dans le cadre des essais cliniques (dossiers, inspections, traçabilité), le respect de la réglementation en vigueur est requis.

Exemples pratiques de mise en œuvre du PoC-M

Plusieurs pays ou structures hospitalières ont mis en place des plateforme CAR-T Cell en PoC-M aussi bien dans les pays développés (ARI-001 en Espagne) que dans beaucoup de pays en voie de développement. Le programme PoC-M est bien développé en Chine et en Inde conduisant à la mise sur le marché de produits répondant aux normes qualité et sécurité comparables aux produits de l'industrie (Tableau III).

Produit	Pays	Substance active	Cible	Indication
Carteyva	Chine	Relmacabtagene autoleucel	CD19	DLBCL, FL, MCL
Fucaso	Chine	Equecabtagene autoleucel	BCMA	MM
Yorwida	Chine	Inaticabtagene autoleucel	CD19	B ALL
Zevor-cel	Chine	Zevorcabtagene autoleucel	BCMA	MM
NexCAR-T CELL19	Inde	Actalycabtagene autoleucel	CD19	B-ALL, B NHL
Varnim-cell	Inde	Varnimcabtagene autoleucel	CD 19	B NHL
Inati-cel	Inde	Inaticabtagene autoleucel	CD 19	B-ALL

Tableau III : Cart T-Cell commercialisés en Chine et en Inde

Synthèse 3

- Les CAR-T Cells sont désormais intégrées dans la pratique clinique aux États-Unis et en Europe depuis 2017-2018.
- Indications validées : LAL-B, lymphomes B, myélome multiple (avec plusieurs produits commerciaux).
- Taux de réponse impressionnants, souvent supérieurs à ceux des thérapies standards dans les formes réfractaires.
- Nouvelles indications explorées : tumeurs solides et maladies auto-immunes.
- Limites : coût, logistique, accès inéquitable.
- Le modèle Point-of-Care Manufacturing (PoC-M) offre une solution prometteuse, avec déjà des expériences réussies en Espagne, Chine et Inde.

4. PERTINENCE DU PROJET POUR LE MAROC



Les hémopathies malignes sont une cause importante de morbidité et de mortalité. Leur incidence est par ailleurs en augmentation du fait probablement de facteurs environnementaux mais aussi de l'augmentation de l'espérance de vie de la population. Ce sont également des affections où les progrès rapides dans la prise en charge contribuent significativement à l'amélioration de la survie et de la qualité de vie et notamment dans les formes à haut risques. En l'absence de registre des hémopathies malignes, des estimations sont faites à partir des données de registres nationaux génériques et les données de la littérature afin d'évaluer le poids de ces pathologies dans le contexte marocains et les bénéfices attendus de la mise en place des thérapies par CAR-T Cell.

Épidémiologie des hémopathies malignes

Selon les données de GLOBOCAN [1] basées sur les registres des cancers de Casablanca et de Rabat, les hémopathies malignes représentent 8,26 % de l'ensemble des cancers soit 5231 nouveaux cas en 2022 (Tableau IV). Cela représente 8,2 % des cancers et place les hémopathies malignes en 4ème position en terme d'incidence après les cancers du sein, du poumon et des cancers colorectaux.

Cancer	Nouveaux cas			Décès		
	Nombre	Classement	%	Nombre	Classement	%
LNH	2.381	7	3,7	323 1	7	3,6
Leucémies	1.502	10	2,4	078 1	11	2,9
Lymphome de Hodgkin	799	18	1,3	253	22	0,06
MM	549	21	0,86	482	16	1,3

Tableau IV : incidence et mortalité des hémopathies malignes les plus fréquentes, au Maroc en 2022 [1]

LNH : Lymphome non hodgkinien, MM : Myélome multiple

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Les LNH constituent 3,7 % de tous les cancers et 45.5 % des hémopathies malignes. Leur incidence est légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes et elle augmente avec l'âge pour atteindre son pic de 31,5/100.000 ha chez les homme de 70 à 74 ans, et de 19,8/100.000 ha chez les femmes de 75 ans et plus.

Dans ce groupe les lymphomes B à grandes cellules (DLCB) constituent près de 50% dans les pays d'Afrique du nord. L'âge médian au moment du diagnostic se situe entre 60 et 69 ans; 30 % des patients ont plus de 75 ans. Le DLBCL peut être de novo ou survenir suite à une transformation d'un lymphome B de bas grade sous-jacent, connu ou occulte.

Le lymphome à cellules du manteau représente environ 3 à 10 % des LNH de l'adulte, avec une incidence d'environ 4 à 8 cas par million de personnes par an ; cette dernière augmente avec l'âge. L'âge médian au moment de la présentation initiale est compris entre 68 et 71 ans.

Les leucémies

Les leucémies représentent ainsi 2,4 % de tous les cancers enregistrés et 21,8% du total des hémopathies malignes. Les sujets de 50 ans et plus représentent, respectivement, 48,2% et 52,3% des cas de leucémies observées chez le sexe masculin et féminin.

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne dont l'incidence est bimodale, avec un pic dans la petite enfance et à un âge plus avancé. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent, avec une incidence annuelle d'environ 3 à 4 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans.

Le myélome multiple (MM)

Le MM représente 10,5 % des hémopathies malignes. C'est une pathologie du sujet âgé bien que le sujet jeune semble plus fréquemment touché dans la population marocaine.

LIMITES DES TRAITEMENTS ACTUELS DES HÉMOPATHIES B

Le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL)

Environ 10 à 15 % des patients traités par R-CHOP présentent une maladie réfractaire primaire (c'est-à-dire une réponse incomplète ou une rechute dans les 6 mois suivant le traitement), et 20 à 25 % supplémentaires présenteront une rechute après une réponse initiale, généralement au cours des 2 premières années [5]. Les résultats restent médiocres pour les patients chez qui le traitement de première ligne échoue, en particulier les patients présentant une maladie réfractaire, pour lesquels la médiane de survie globale est d'environ 6 mois.

Le lymphome à cellules du manteau

Alors que les approches actuelles de première ligne sont toujours basées sur la chimiothérapie, les inhibiteurs de BTK sont l'approche ciblée préférée, en particulier dans les cas de rechute précoce. Cependant, les cas de progression de la rechute sous inhibiteurs de BTK présentent des caractéristiques extrêmement agressives avec un résultat lamentable après les schémas conventionnels.

La leucémie aiguë lymphoblastique B

Chez les enfants, la LAL a tendance à avoir un excellent pronostic, avec plus de 85 % des patients en survie à long terme. Les résultats chez les jeunes adultes se sont également considérablement améliorés. Cependant, la survie globale diminue avec l'âge, en partie à cause du contexte génétique différent de la LAL de l'adulte, avec une proportion plus élevée de LAL à chromosome Philadelphie positif (Ph+) et de réarrangements de type Ph et KMT2A par rapport à la LAL de l'enfant.

Le traitement initial standard de la LAL comprend des corticostéroïdes, une polychimiothérapie intraveineuse et intrathécale. Après l'induction, un traitement de consolidation et d'entretien est mis en place. Dans les cas à haut risque, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est envisagée au cours de la première rémission. À la différence des enfants, les adultes en rechute ont peu de chances d'obtenir une rémission avec la chimiothérapie. De nouveaux agents (anticorps bispécifiques) améliorent les taux de rémission, mais la survie globale reste faible.

Le myélome multiple

La prise en charge du MM a connu des progrès majeurs ces deux dernières décennies grâce à l'arrivée successive des inhibiteurs du protéasome, des immunomodulateurs, puis des anticorps monoclonaux anti-CD38 ; mais il reste caractérisé par des rechutes itératives et c'est une entité considéré comme incurable. Les patients arrivent cependant inexorablement à un stade où ils sont réfractaires à la totalité des thérapeutiques à disposition : on parle de myélome triple, quadri ou penta-réfractaire. Le pronostic est alors très sombre et les options peu nombreuses.

BÉNÉFICES ATTENDUS POUR LES PATIENTS MAROCAINS

Traditionnellement, le traitement des hémopathies malignes comprend principalement la chimiothérapie, la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Bien que ces approches permettent de guérir un nombre significatif de patients, elles sont peu efficaces dans les dans les formes réfractaires ou en cas de rechutes. Les progrès de, l'immunothérapie des

cancers, telle que les anticorps monoclonaux, les anticorps bispécifiques et la thérapie cellulaire et génique de type CAR T-Cell a ouvert une nouvelle voie pour le traitement des cancers, particulièrement cette dernière qui a révolutionné le traitement des hémopathies malignes et a permis d'obtenir des réponses sans précédent. L'usage des CAR T-Cell dans la LAL-B, le lymphome non hodgkinien B et le MM en rechute/réfractaire (R/R) donne au patient des chances réels de guérison et permet d'éviter des thérapies parfois coûteuses et sans bénéfice significatif.

A ce jour, la thérapie par CAR-T Cell n'est pas accessible aux patients marocains. De rares patients peuvent en bénéficier à l'étranger.

IMPACTS SANITAIRES, SOCIO-ÉCONOMIQUES ET SCIENTIFIQUES

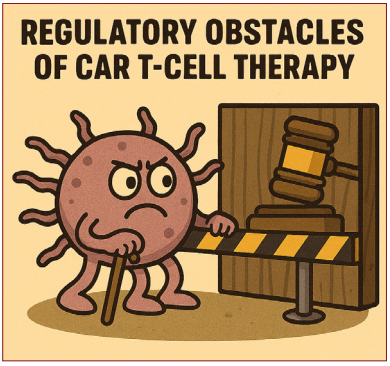
La mise en place de la thérapie par CAR-T Cell au Maroc et notamment par la mise en place de plateforme de production nationale a des avantages multiples :

1. Donner aux patients marocains des chances supplémentaires de guérison dans ce groupe de maladies
2. Développer les capacités nationales en thérapie cellulaire et génique et renforcer la souveraineté médicale nationale
3. Réduire les coûts liés à ces traitements
4. Développer la recherche et innovation dans les domaines de la thérapie cellulaire et géniques
5. Renforcer le leadership régional et continental du Maroc en terme d'offre de soins innovants

Synthèse 4

- Les hémopathies malignes représentent un enjeu de santé publique au Maroc (5231 nouveaux cas/an).
- Les traitements standards sont insuffisants dans les formes réfractaires ou en rechute.
- Les CAR-T Cells constituent une alternative thérapeutique avec des résultats inégalés.
- La mise en place d'un programme marocain aurait des retombées multiples :
  - amélioration du pronostic des patients,
  - réduction des coûts,
  - développement des compétences nationales,
  - positionnement du Maroc comme acteur régional en thérapie cellulaire et génique.

5. THÉRAPIES PAR CAR-T CELL : ASPECTS RÉGLEMENTAIRES



Les cellules CAR-T (chimeric antigen receptor, récepteur chimérique de l'antigène) sont des thérapies personnalisées, produites à façon. Le traitement par ces cellules CAR-T est une greffe autologue de cellules du système immunitaire : les lymphocytes T. Ces lymphocytes T, une fois prélevés, sont dressés pour combattre un antigène tumoral donné (adressage spécifique). Pour cela, ils sont traités, ex vivo, pour exprimer une molécule qui reconnait cet antigène. La cellule CAR-T est alors activée et détruit spécifiquement les cellules portant cet antigène.

La préparation des cellules CAR-T se déroule en 3 grandes étapes : prélèvement des lymphocytes T, traitement et réinjection.

Au Maroc, du point de vue réglementaire, le prélèvement et la réinjection de ces cellules obéissent aux mêmes textes que ceux des greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) : structures agréées, conditions, responsabilités. Ces activités sont régies par les textes suivants :

- Loi n° 16-98 relative au don, au prélèvement et à la transplantation d'organes et de tissus humains.
- Décret n° 2-01-1643 du 2 chaabane 1423 9/10/2002 pris pour l'application de la loi n° 16-98 relative au don, au prélèvement et à la transplantation d'organes et de tissus humains. (B O du 2 janvier 2003).
- Arrêté de la ministre de la santé n° 2250-09 du 26 chaabane 1430 (18 août 2009) fixant les règles de bonne pratique de prélèvement, de transplantation, de conservation et de transport d'organes et de tissus humains.
- Circulaire 032 du 4 Juin 2019 précisant l'autorisation de L'activité de prélèvement et d'administration autologue à finalité thérapeutique de préparations de thérapies cellulaires.

Par contre le traitement des cellules prélevées (lymphocytes T) n'est l'objet d'aucun texte de loi. Il n'y a donc aucun obstacle juridique à réaliser le traitement des lymphocytes T pour les rendre des CAR T Cells.

Ainsi, selon la réglementation de la greffe des CSH en vigueur, le prélèvement et les greffes, aussi bien autologues qu'allogéniques, sont autorisés dans les structures publiques après avis du conseil consultatif de transplantation d'organes et tissus humains (CCTOH). Les structures privées peuvent être autorisées à réaliser la greffe de CSH autologue, également après avis du CCTOH.

Pour permettre aux différents intervenants de travailler dans un cadre juridique clair et précis, pour entourer le patient d'un maximum de sécurité et lui proposer un protocole thérapeutique personnalisé, il est souhaitable d'élaborer un texte qui précise les conditions de ce traitement en plus du prélèvement et de la réinjection.

Pour cela, deux voies possibles :

- Élaborer une réglementation similaire à celle de l'Europe ou des USA, qui classe les CAR T dans la catégorie des « médicaments de thérapie innovante (MTI) » ou « Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) » et particulièrement dans celle des thérapies géniques et cellulaires :
  - **Europe :** Règlement (CE) n° 1394/2007 du parlement européen et du conseil, du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 [4].
  - **USA :** human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps) regulated under Section 351 of the PHS Act and/or the FD&C Act.

Cette voie fait intervenir l'industrie pharmaceutique et donc nécessite un arsenal législatif et un délai important de mise en place. Par ailleurs, le coût de ce traitement actuellement proposé par les firmes pharmaceutiques est très onéreux. Aussi et afin de développer ces techniques et les rendre plus accessible, la réglementation européenne a ouvert la possibilité de production de CAR-T dans les structures hospitalières sous la dénomination de « l'exemption hospitalière » (Règlement CE n° 1394/2007, article 28). En Espagne, grâce à cette approche la thérapie par CAR-T est moins onéreuse.

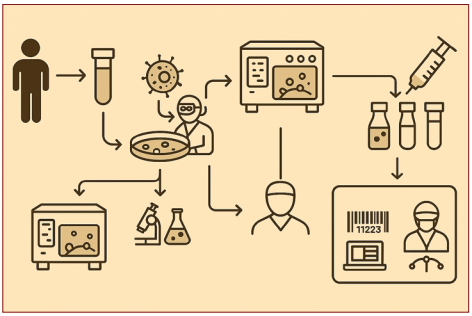
- Élaborer un arrêté du ministre de la santé, après avis du CCTOH, autorisant cette thérapie dans le cadre de la réglementation relative à la greffe : Loi n° 16-98, Décret n° 2-01-1643 (cités plus haut).

La mise en place de cette thérapie à base de cellules CAR-T pose de nombreux défis mais les objectifs ne sont pas inatteignables. L'accès à ce traitement est un chalenge pour le système de santé qui doit rendre possible la mise à disposition de ces traitements personnalisés de pointe, mais toujours dans le cadre de règles répondant à l'éthique médicale.

Synthèse 5

- Au Maroc, le cadre juridique encadre le prélèvement et la greffe, mais pas encore la manipulation génétique des lymphocytes T.
- Il existe un vide juridique, mais aucun obstacle légal explicite.
- Deux voies possibles :
  - MTI/ATMPs (modèle Europe/USA) → plus sûr mais coûteux et complexe,
  - Exemption hospitalière (modèle Espagne) → plus adapté pour un démarrage rapide et accessible.
- Une réglementation adaptée est essentielle pour garantir sécurité, qualité et éthique tout en permettant l'innovation locale.

6. MODÈLES DE PRODUCTION
DES CAR-T CELL



La fabrication des CAR-T Cell nécessite des unités de production conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF ou GMP). Cela permet d'assurer le respect des exigences et des standards minimums de production afin que les produits soient fabriqués en toute sécurité selon des méthodes standardisées dans des conditions rigoureusement contrôlées, reproductibles et vérifiables. Elle fait appel à des procédures et des modes opératoires, au contrôle qualité, au recours à un environnement approprié de production, un suivi des matériaux et produits, et une gestion des déviations et dérives.

Les produits commerciaux actuellement disponibles répondent aux BPF dans leur plateforme de production. Les centres universitaires qui développent une capacité de fabrication de CAR-T en vue d'améliorer l'accessibilité de la thérapie par CAR T-Cell sont appelé à respecter ces BPF.

Étapes de production d'un produit CAR-T

Les différentes étapes de production des CAR-T Cell comportent une sélection, une activation, une transfection, une expansion et enfin un conditionnement et éventuel cryopréservation (Tableau V)

Étape	Méthodes potentielles	Point temporel
1 : Enrichissement des lymphocytes T après leucaphérèse (facultatif)	Centrifugation en gradient de densité Ficoll ; élutriation ; séparation par billes immuno-magnétiques	Jour 1
2 : Activation des lymphocytes T à l'aide de technologies de présentation d'antigènes synthétiques (CD3 +/- CD28)(requis)	Anticorps monoclonaux solubles ; billes recouvertes d'anticorps paramagnétiques anti-CD3/ CD28 ; nanomatrice polymère biodégradable incorporant CD3/28 (TransAct™	Jours 1, 2
3 : stimulation des lymphocytes T(requis)	IL-2, IL-7 et IL-15 dans le milieu de culture (selon le protocole)	Jour 1 et jours suivants
4 : Administration/transduction de gènes avec un vecteur CAR rétroviral ou lentiviral (requis)	Dans certains processus, la rétronectine ou la vectofusine®est utilisé pour améliorer la transduction (facultatif)	Jours 2, 3
5 : expansion des lymphocytes T(requis)	Flacons en T, plaques ou sacs de culture; bioréacteurs, par exemple, flacon G-Rex™ (Wilson Wolf Fabrication); Bioréacteur Xuri WAVE™ (GE Life Systems); CliniMACS Prodigy™ (Miltenyi BioTec)	Jours 3, 4 et jours suivants
6 : Récolte et cryoconservation des lymphocytes T(requis)	La méthodologie de cryoconservation reflète souvent les processus définis pour les cellules hématopoïétiques. Parmi les méthodes, on trouve la congélation passive (-80 °C) et congélation à vitesse contrôlée	Jour 8 et jours suivants
7 : Contrôle de la qualité et tests de libération des cellules CAR-T	Des contrôles en cours et en fin de processus sont effectués pour garantir que le produit est conforme aux spécifications des critères de libération.	Jour 8 et jours suivants

Tableau V : Étape de production des CAR-T Cell (1)

La fabrication des cellules CAR-T Cell dure entre 8 à 12 jours. Elle s'effectue dans une salle blanche cGMP approuvée dans un système fermé ou fonctionnellement fermé pour réduire le risque de contamination du produit.

Une fois la fabrication terminée, les produits CAR-T Cell doivent être qualifiés selon les normes avec élaboration d'un rapport de conformité aux spécifications de contrôle qualité et de produit fini prédéfinis.

Différents tests de contrôle qualité rapportés dans la littérature

La fabrication des cellules CAR-T est un processus complexe qui exige des contrôles qualité rigoureux à chaque étape pour garantir la sécurité, la qualité, la pureté et la puissance du produit final. Plusieurs tests de contrôle qualité sont décrits. Il s'agit de :

Le contrôle de la sécurité et la pureté du produit :

- Stérilité : Des tests de stérilité pour les bactéries, les champignons et les mycoplasmes sont cruciaux.
- Endotoxines : Le taux d'endotoxines doit être évalué, avec un seuil établi
- Agents Adventices / Virus : Des tests pour les virus adventices et les virus compétents pour la réplication (RCR/RCL pour les rétrovirus/lentivirus) sont nécessaires pour garantir l'absence de contamination. Les tests de dépistage des marqueurs infectieux (VIH, VHB, VHC, HTLV, syphilis) sont cruciaux pour le matériel de départ, avec des variations réglementaires entre pays concernant les tests répétés et la prise en compte de la période de fenêtre.
- Impuretés : Recherche des billes résiduelles par microscopie et du pourcentage de cellules B CD19-positives viables.

La viabilité cellulaire : Évaluation du pourcentage de cellules T viables tout au long du processus, avec un critère de réussite typique d'au moins 70 % pour la libération du lot.

Les caractéristiques du produit :

- Expression du CAR : Détection directe du CAR pour déterminer le pourcentage de cellules CAR-positives, souvent par cytométrie de flux
- Marqueurs cellulaires : Un dosage spécifique pour la composition cellulaire finale du produit
- Présence et quantification du Transgène : Mesure de la présence du transgène par PCR ou autres méthodes de détection génique. Le nombre de copies du vecteur (VCN) doit être déterminé et justifié par une évaluation des risques pour les systèmes à vecteur intégratif, et la fabrication doit être optimisée pour contrôler le VCN tout en atteignant la fréquence cible de cellules CAR-positives.

- Comptage Cellulaire : Comptage total et nombre de cellules viables (calculé) pour déterminer la dose du produit final. La dose de CAR-T est idéalement basée sur le nombre de cellules CAR-T viables et transduites.
- Phénotype des cellules T : par cytométrie en flux est utilisée pour évaluer le phénotype des cellules T

Tests fonctionnels (Potence) : Mesure de la capacité spécifique du produit à produire un résultat donné :

- La libération d'IFN-γ en réponse à des cellules cibles exprimant le CD19.
- Des essais de cytotoxicité cellulaire (mise à mort des cellules cibles).
- La mesure de la dégranulation (par exemple par Elispot perforine et granzyme ou détection membranaire du marqueur de dégranulation CD107 par cytométrie en flux).
- La mesure de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (ex. IFN-γ, IL-2, TNF-α) par multiplexing.

Surveillance Post-Traitement

Le suivi des patients après l'administration des cellules CAR-T est essentiel pour évaluer l'efficacité affiner les approches thérapeutiques. Il s'agit, notamment de :

- Surveillance in vivo de l'expansion et de la persistance des cellules CAR-T, souvent mesurées par qPCR ou cytométrie de flux.
- Mesure des niveaux de cytokines inflammatoires (ex. IL-6, IFN-γ, MCP-1) pour surveiller le Syndrome de Libération des Cytokines (SLC) et la neurotoxicité.
- Expression de l'Antigène Tumoral.

Exigences relatives à la plateforme technique pour une unité de production

Le traitement par CAR-T sont assimilées aux « Advanced Therapy Medicinal Products » (ATMP). Les autorités (EMA/FDA) exigent donc la stricte application des Bonnes Pratiques de Fabrication (cGMP) pour garantir sécurité, efficacité et traçabilité. Il s'agit d'un objectif à atteindre, à moyen terme, pour les unités académiques en phase avec les accréditations JACIE des unités de greffe.

Le processus de fabrication doit être bien contrôlé pour minimiser la variabilité et promouvoir la cohérence des lots de cellules CAR-T. Cela implique la surveillance plusieurs paramètres :

Contrôle de l'environnement

L'environnement de production doit être une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC). Pour les étapes ouvertes, une classification A dans B est requise, tandis que pour les étapes en circuits clos, les classes C et D sont acceptables. Un flux d'air laminaire, pression positive, monitoring en continu est nécessaire. Un niveau de confinement de niveau 2 est également nécessaire en raison de la nature des cellules CAR-T en tant qu'organismes génétiquement modifiés (OGM).

Utilisation de systèmes clos

Les systèmes clos sont fortement recommandés, voire nécessaires, pour prévenir la contamination microbienne. Le produit final ne peut pas être stérilisé par filtration ou thermiquement

Identification des paramètres critiques du processus

Les paramètres critiques du processus (CPP) doivent être identifiés, tels que le rapport fixe billes/cellules lors de l'activation, la quantité constante de vecteur par cellule, les réglages d'électroporation, et le suivi de l'expansion cellulaire.

Gestion des réactifs et consommables

Les réactifs et matériaux (billes de sélection, anticorps, cytokines, sérums, facteurs de croissance) doivent être qualifiés pour leur qualité, leur sécurité et leur identité. Il est recommandé d'éviter les composants d'origine humaine ou animale provenant de zones à risque et de tester les agents adventices.

Le monitorage du produit

La qualité est en plus évaluée par la réalisation de tests sur les produits intermédiaires et le produit final (Tableau VI)

Paramètre	Méthode	Critères d'acceptation
Apparence	Inspection visuelle	Solution liquide trouble
(%) +Cellules CAR	Cytométrie de flux	20% <
(%) Cellules CD3+	Cytométrie de flux	70% <
(%) Viabilité cellulaire	Comptage des cellules de Neubauer avec exclusion au bleu trypan	70% <
Stérilité	Croissance microbienne E. Ph. 2.6.1	Stérile contre les bactéries/ champignons
Mycoplasme	(PCR (Europe (Sérologie (USA	Absent
Endotoxine	Dosage chromogénique	UE/mL 0,5 >
Optionnel/R&D		
CAR/CD45RA/CCR7 Pour la détection de TE/ TEM/ TEMRA/TCM/TN sous-populations	Cytométrie de flux	Une proportion élevée de cellules T immatures est souhaitable pour un effet CAR-T durable chez le .patient
Potentiel cytotoxique	Essais de libération de Cr-51 dans la co-culture de cellules CAR-T tumorales, évalué par cytométrie de flux	de destruction avec % 40 < un rapport effecteur/cible de 10:1 (ou plus) dans un essai de 4 h
Virus adventifs	PCR	Absent
Nombre de transgènes copies/cell	PCR en temps réel	plage <7-15) copies/) 10> cellule

Tableau VI : Contrôle qualité du produit CAR-T (1)

La formation d'un personnel qualifié

La formation du personnel représente la pierre angulaire à la réussite de cet ambitieux projet. Elle représente la garantie d'un produit fini de qualité et reproductible. Un personnel hautement qualifié est indispensable pour la réussite de tout programme Car-T. Il s'agit, souvent, de personnels travaillant dans des unités de thérapie cellulaire déjà sensibilisés à la manipulation aseptique de greffons.

Toute personne voulant intégrer le programme CAR-T devra-être formée aux BPF et aux techniques de manipulation aseptique, validé par des tests de processus de milieu.

Une démarche qualité avec habilitation du personnel doit-être encouragée. Les initiatives de formation aux BPF doivent être étendues, harmonisées et accréditées.

Enfin, spécifiquement, une formation du personnel aux risques liés aux OGM pour l'environnement et les opérateurs devra-être initiée.

La traçabilité du produit durant toutes les étapes

La sécurité & la gestion des déchets

La manipulation de vecteurs viraux et de matériel biologique impose une gestion stricte des déchets pour éviter toute exposition du personnel et de l'environnement. La conformité aux réglementations locales protège également l'autorisation d'exploitation du site. Il s'agit, notamment, de :

✓ Inactivation chimique ou autoclavage des effluents liquides.

✓ Collecte des déchets solides en conteneurs biosécurité certifiés.

✓ Plan d'urgence en cas de déversement accidentel.

✓ Suivi documentaire de l'élimination via prestataire agréé.

État des lieux de l'existant

La production de cellules CAR-T a connu d'importants développements sur le plan industriel pharmaceutique mais aussi académique. Ces développements concernent plusieurs niveaux :

Sur le plan du modèle de fabrication

- Modèle de fabrication centralisé : C'est le modèle dominant actuel, offrant un contrôle qualité rigoureux. Cependant, il présente des défis majeurs tels que des coûts élevés, des délais de production longs, une capacité limitée et des défis logistiques liés au transport des cellules (chaîne du froid) ce qui peut entraîner des retards de traitement significatifs pour les patients
- Modèle de fabrication décentralisé (Académique / Local) : Émerge comme une alternative prometteuse, visant à réduire les coûts et les délais de transport, et à améliorer l'accès au traitement. Ce qui nécessite des installations BPF et des normes élevées (cf. plus haut)

Sur le niveau d'automatisation des procédés

- Modèle de fabrication manuelle : Simple, moins cher et parfois très performant (par exemple, les sacs de culture), mais difficile à mettre à l'échelle et présente un risque de contamination plus élevé. Il nécessite un personnel hautement qualifié.

- Modèle de fabrication semi-automatisé : Offre un compromis entre reproductibilité et flexibilité, réduisant le risque septique associé aux systèmes ouverts.
- Modèle de fabrication entièrement automatisé : Souhaitable pour la production à l'échelle commerciale, réduit les erreurs humaines et permet une utilisation dans des environnements de salle blanche moins stricts. Cependant, ces systèmes sont coûteux à acquérir, utilisent des réactifs et consommables propriétaires onéreux, et peuvent être limités à un seul fournisseur, posant un risque pour la chaîne d'approvisionnement.

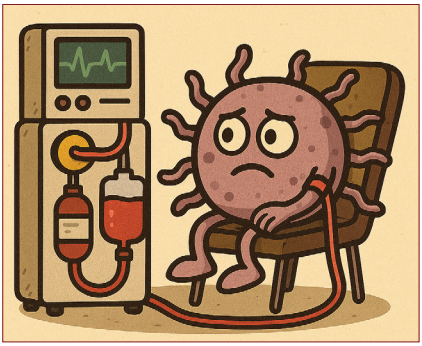
Coûts des CAR-T selon le type de plateforme

Les thérapies CAR-T sont très coûteuses, environ 350 000 € par injection pour les produits industriels. Les coûts instrumentaux totaux pour un laboratoire de traitement des cellules CAR-T sont estimés entre 600 000 $ et 700 000 $. Le coût des vecteurs viraux (lentivirus/rétrovirus) peut varier de 10 000 $ à 20 000$ par patient (soit 63% des coûts d'une production académique). Le vecteur viral est souvent identifié comme le principal facteur limitant de la production académique en raison de son coût et de la difficulté d'approvisionnement. Les coûts instrumentaux totaux pour un laboratoire de traitement des cellules CAR-T sont estimés entre 600 000 $ et 700 000 $. Les coûts par patient (hors installation, personnel, maintenance, frais généraux) sont de 60 000 $ à 70 000 $. Dans les pays en voie de développement certains auteurs rapportent des coûts ne dépassant pas 40 000 $.

Synthèse 6

- La production des CAR T-Cell doit respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP).
- Le processus inclut : activation, transduction, expansion, cryopréservation et contrôle qualité.
- Les tests de sécurité, viabilité, expression du CAR, cytotoxicité et stérilité sont essentiels.
- Plusieurs modèles de production existent :
  - Centralisé : industriel, coûteux, mais rigoureux.
  - Décentralisé (académique/PoC-M) : plus accessible, adapté aux pays à revenu intermédiaire.
- Le coût des vecteurs viraux est un facteur limitant majeur (jusqu'à 63 % du coût total).
- L'automatisation (semi ou totale) permet de réduire les risques et améliorer la reproductibilité.

7. COLLECTE DES LYMPHOCYTES T PAR APHÉRÈSE



Il s'agit de la première étape du processus de production des CAR-T Cell. La qualité du prélèvement conditionne la réussite du processus. Les compétences, les locaux et les équipements requis sont globalement ceux nécessaires pour la collecte des cellules souches hématopoïétiques par aphérèse. Un des paramètres de réussite est le respect de la période de washout avant le prélèvement, permettant aux lymphocytes du donneur de retrouver leurs fonctions éventuellement altérées par les thérapies antérieures. Par ailleurs, il est fréquent, compte tenu de l'évolution rapide de l'affection sous-jacente et le temps requis pour la production des CAR-T Cell que le patient ait besoin d'un traitement d'attente appelé également « bridging chemotherapy » et également avoir recours à la cryopréservation du prélèvement. En cas de production locale (Point-of-care manufacturing), on a plutôt recours au prélèvement frais ; de même le traitement d'attente est habituellement non nécessaire car la durée de production des CAR-T Cell est courte.

Exigences générales de l'unité d'aphérèse

L'unité d'aphérèse est au mieux située dans un contexte hospitalier avec accès à la réanimation et aux explorations biologiques et radiologiques. L'équipe doit être intégrée à l'équipe de soins et participer à la réunion de concertation pluridisciplinaire. Il est par ailleurs nécessaire de recourir à l'obtention du consentement éclairé du patient ou ses ayants droits.

Ressources humaines

L'unité d'aphérèse doit avoir un directeur ou un responsable nommé pour l'activité d'aphérèse et formé à la collecte et la gestion des complications. L'unité doit disposer d'une équipe (médecins et infirmiers préleveurs) de collecte également formée aux techniques d'aphérèse.

Locaux

L'unité d'aphérèse, les locaux réservés aux activités de prélèvement de CSH doivent être isolés physiquement et doivent garantir des conditions d'hygiène et de sécurité du patient

prélevé. Il doit y avoir un accès rapide à un service de réanimation afin de garantir la gestion médicale de tout effet indésirable sur la personne prélevée.

En plus de l'espace dédié au prélèvement l'unité d'aphérèse doit disposer d'une salle de consultation et d'un espace de conservation temporaire des prélèvements.

Les équipements

L'unité d'aphérèse doit en plus de l'équipement par un séparateur de cellules, doit disposer de moyen de monitorage et d'un chariot d'urgence avec les médicaments et dispositifs requis.

En cas de recours à la cryopréservation, l'unité doit disposer des moyens matériels nécessaires.

L'unité doit disposer en interne ou en externe des moyens de contrôle de qualité et notamment la NFS et la cytométrie en flux.

Exigences spécifiques aux CAR-T Cells

Dans le cas d'un prélèvement pour une production par une plateforme commerciale, les exigences sont dictées par le fabriquant. Dans le cas d'une production locale, la cryopréservation n'est généralement pas requise, sauf protocole spécifique et notamment les multidoses ou les prélèvement précoces durant le prise en charge du patient.

Les points clés à prendre en compte sont :

- Évaluer l'état clinique et biologique du patient et corriger le cas échéant une anémie ou une thrombopénie,
- Arrêter selon les délais requis les traitements qui peuvent impacter la quantité et la qualité des lymphocytes T,
- Collecter le nombre de cellules mononuclées (1 à 10 x 109) et les lymphocytes T (≥ 3% de cellules CD3 +) selon les exigences de l'unité de production de CAR-T Cell ou le fabriquant,
- Réaliser le contrôle de qualité et notamment la numération des cellules et le contrôle microbiologique.

Facteurs influençant la qualité du greffon

- Le respect de la période de washout a un rôle majeur dans la qualité du produit CAR T. La période recommandée est 2 semaines pour la chimiothérapie systémique 4 semaines pour la Peg-Asparaginase et 72h pour les corticostéroïdes.
- Éviter le G-CSF car les monocytes peuvent entraîner une réduction du nombre de cellules CAR T viables

- Le timing de la leucaphérèse : Pour les patients nécessitant une chimiothérapie d'attente (bridging chemotherapy), prévoir le prélèvement à la sortie d'aplasie. Une collecte (précoce) avant le début d'un traitement de rattrapage est préconisée par certaines équipes afin disposer de lymphocytes qualitativement et quantitativement satisfaisants. Les cellules sont dans ce cas cryopréservées selon les standards de cryopréservation des cellules souches hématopoïétiques.
- Un taux de 500 lymphocyte/mm3 (ou CD3 150/mm3) avant le prélèvement est optimal. Si le taux est faible, le recours à une 2ème séance d'aphérèse peut être requis.
- La numération de CD3 est corrélée au rendement en cellules CD3+. La dose cible pour les cellules CAR-T est 1 à 1.5 × 106 cellules T CD3+/kg.

Au Maroc

La collecte des cellules en vue d'une greffe est soumise à une autorisation par le ministère de la santé. Seules les structures publiques ou privées à but non lucratif sont autorisées.

A ce jour, les structures habilitées à réaliser une collecte de cellules en vue de greffe sont :

- CRTS de Casablanca,
- CHU Ibn Rochd, Casablanca,
- Hôpital Cheikh Khalifa, Casablanca,
- CRTS de Rabat,
- CHU Ibn Sina, Rabat,
- Hôpital Cheikh Zaid, Rabat,
- CHU Mohammed VI, Marrakech,
- CHU Hassan II, Fès,
- CHU Mohammed VI, Oujda.

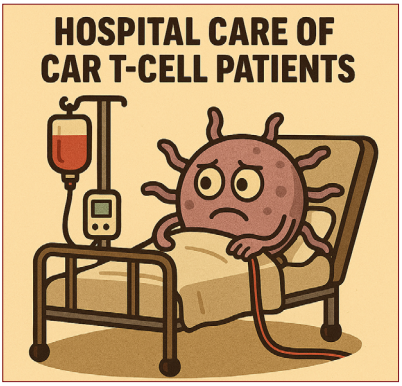
Sous réserve d'une formation complémentaire, ces unités sont en mesure de réaliser une collecte de lymphocytes en vue de production de CAR-T Cell. La capacité de cryopréservation est cependant non disponible pour certaines unités.

Le coût de la procédure pourrait être assimilé à celui du prélèvement pour la collecte des cellules souches hématopoïétique ou légèrement moindre compte tenu de la non nécessité de mobilisation et l'absence de recours systématique à la cryoconservation.

Synthèse 7

- La collecte des lymphocytes est une étape cruciale du processus de production des CAR T-Cell.
- Elle nécessite une unité d'aphérèse équipée et intégrée à un hôpital avec accès à la réanimation.
- Le respect de la période de washout est essentiel pour garantir la qualité des lymphocytes.
- La cryopréservation est parfois nécessaire, mais souvent évitable en modèle PoC-M.
- Les unités marocaines habilitées à la collecte de cellules souches peuvent être adaptées à la collecte de lymphocytes T.
- Le coût de la procédure est comparable à celui d'une aphérèse pour greffe de CSH.

8. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS



L'implantation d'un programme de thérapie CAR-T nécessite une structure hospitalière spécialisée, capable de prendre en charge des patients immunodéprimés exposés à des complications graves, à l'instar des unités de greffe de moelle.

Les exigences minimales de l'unité de prise en charge clinique

L'unité est au mieux dans une structure pluridisciplinaire comportant :

- Unité d'hospitalisation intégrée à un service d'hématologie clinique ou de greffe de CSH, avec des chambres individuelles (un système de traitement de l'air HEPA est recommandé)
- Accès immédiat à une unité de soins intensifs (ou réanimation), en raison en particulier du risque de syndrome de relargage cytokinique (CRS).
- Infrastructure de neurologie disponible sur site ou en étroite collaboration.
- Disponibilité de médicaments requis et notamment le tocilizumab (Tableau VII).
- Pharmacie hospitalière habilitée à recevoir, stocker à ultra-basse température, à décongeler et délivrer des produits de thérapie innovante selon les recommandations du fabricant ou de l'unité de thérapie cellulaire.
- Disponibilité de possibilités d'explorations biologiques et radiologiques.
- Coordination étroite formalisée avec l'unité d'aphérèse et l'unité de thérapie cellulaire.

Explorations biologiques spécialisées	Immunophénotypage, myélogramme, PCR virales (CMV, EBV, adenovirus, HHV6.), exploration de l'immunité humorale, ... Dosage des IG
Imagerie	TEP-scan pour évaluer la maladie résiduelle dans les lymphomes, IRM cérébrale en cas de suspicion d'ICANS, ... tomodensitométrie
Autre explorations	EEG
Médicaments indispensables	.Tocilizumab (anti-IL6) : obligatoire, 2 à 4 doses par patient Corticothérapie IV haute dose (méthylprednisolone ou .(dexaméthasone .(Anticonvulsivants (ex. levetiracetam Antibiothérapie à large spectre, antifongiques, antiviraux, .immunoglobulines IV
Collaborateurs indispensables	Réanimation Neurologie Laboratoire de biologie

Tableau VII : Les principaux besoins en explorations et en médicaments

Personnels et formation

Un programme CAR-T repose sur une équipe multidisciplinaire coordonnée, formée aux spécificités de cette thérapie. Un programme CAR-T doit disposer d'un hématologue clinicien responsable du programme, de spécialistes en hématologie prenant en charge les patients, une équipe infirmière, des aides-soignants, des pharmaciens, des spécialistes d'organes et biologistes collaborateurs, un responsable qualité et un personnel responsable des soins de support. L'équipe peut être une équipe déjà habilitée à la réalisation de la greffe de cellules souches hématopoïétique avec une formation complémentaire en gestion de la thérapie par CAR-T Cell et notamment la gestion des CRS et ICANS.

- *Le responsable du programme clinique* doit être un médecin dûment autorisé à exercer la médecine dans la juridiction où se situe l'unité clinique et avoir obtenu une certification de spécialiste dans l'une ou plusieurs des spécialités suivantes : hématologie clinique ou hématologie/oncologie pédiatrique avec une expérience avérée en thérapie cellulaire. Il est responsable de l'organisation des différentes activités relatives à la thérapie par CAR-T Cell et s'assure de la collecte appropriée des données et leurs évaluations régulières.

- *Les spécialistes responsables* doivent être dûment autorisés à exercer la médecine dans la juridiction du programme clinique et devraient être certifiés spécialistes ou formés dans le domaine thérapeutique concerné. Au moins un médecin responsable en plus du responsable du programme doit être certifié spécialiste en hématologie ou hématologie/oncologie pédiatrique.

- ***Le coordinateur en thérapie cellulaire*** a pour rôle de superviser le parcours logistique et clinique du patients candidat à la thérapie par CAR-T Cell depuis l'indication jusqu'au suivi au long cours post-perfusion.
- ***Les Infirmiers(ères)*** doivent avoir une formation spécifique et une expérience dans la prise en charge des patients recevant une thérapie cellulaire incluant des compétences en administration des antimitotiques, en gestion des complications, et des capacités de reconnaissance des cas urgents, de soins palliatifs et de transfusion. Le Ratio infirmier/patient est idéalement, comme pour les unités de greffe de moelle, un ratio de 1 infirmier par 4 patients (un infirmier pour 3 patients en pédiatrie)
- ***Les aides-soignants également*** formés notamment aux règles d'hygiènes.
- ***Les pharmaciens*** impliqués dans le programme CAR-T Cell doivent avoir les compétences dans le suivi thérapeutique, reconnaissance et gestion des interactions médicamenteuses et seront impliqués dans la rédaction des procédures.
- L'unité de thérapie par CAR-T Cell doit avoir accès à un réseau de spécialistes certifiés ou formés réanimation, neurologie, cardiologie, dermatologie, infectiologie, néphrologie, psychiatrie, radiothérapie, chirurgie, médecine transfusionnelle, soins palliatifs…).
- Le responsable qualité qui veille au respect des standards qualités adoptés par l'équipe relatives à la thérapie par CAR-T Cell.

Préparation au don

- La production des CAR T autologue est une procédure qui commence par le prélèvement des cellules mononuclées du patient par aphérèse, une évaluation pré-aphérèse du patient s'impose, dans laquelle un examen clinique minutieux et plusieurs explorations doivent être réalisées (Tableau VIII).

Élément à évaluer	Détails
Arrêt des médicaments immunosuppresseurs	Arrêt des corticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapie avant l'aphérèse. Respect des délais minimaux selon protocoles institutionnels
Recherche d'infection systémique	Recherche active, surtout si cathéter central en place. Bactériémie = contre-indication relative (risque de contamination)
Évaluation de l'accès veineux	Échographie recommandée si veines périphériques insuffisantes. Prélèvement via accès périphérique privilégié chez l'adulte
Besoins en sédation	À discuter en équipe, surtout pour les enfants.
Hémogramme (NFS) et formule leucocytaire	Pour calcul du volume cible de traitement (nombre absolu de lymphocytes notamment).
VGM (Volume globulaire moyen)	Recherche d'une thalassémie mineure. La microcytose modifie la sédimentation des cellules, donc ajustement des paramètres requis.
Taille et poids	Pour calcul du volume sanguin total. Chez enfants de faible poids : prévoir un primage avec concentré de GR irradiés (à commander à l'avance).
Antécédents transfusionnels récents	Produits cellulaires transfusés doivent être irradiés par rayons gamma s'ils ont été donnés avant l'aphérèse.
Traitement antihypertenseur en cours	Attention aux IEC et bêtabloquants, risque d'hypotension accru pendant l'aphérèse.
Bilan électrolytique pré-procédure	Évaluer potassium, calcium ionisé, magnésium. Corriger s'ils sont bas avant aphérèse.
Sérologies virales récentes	VIH, VHB, VHC (et parfois HTLV-1, syphilis). Résultats ≤ 30 jours avant l'aphérèse. Requis pour conformité réglementaire et expédition vers le site de fabrication.

Tableau VIII : bilan pré-cytaphérèse

- **Bridging therapy**

Le traitement de transition, administré dans les 4 à 6 semaines entre la leucaphérèse et l'administration de CAR-T, il vise à maintenir la maladie sous contrôle durant cette période entre la collecte des cellules et l'administration des CAR-T, idéalement cette immunochimiothérapie ne doit pas indure des complications majeures qui peuvent interférer avec la procédure CART.

- **Lymphodéplétion**

Le conditionnement qui précède l'administration des CAR T, (3 à 5 jours avant) vise à créer un environnement favorable à l'expansion et la survie des CART. Plusieurs molécules ont été utilisées comme la cyclophosphamide, la fludarabine, le pentostatine et la bendamustine ainsi que la TBI (total body irradiation). Le protocole a base de fludarabine et cyclophosphamide est le plus utilisé.

Le patient doit préférablement être hospitalisé dans le service réfèrent en secteur conventionnel avec des mesures standards d'isolement et de surveillance. Le taux de leucocytes ainsi que les bilans infectieux, rénal et hépatiques doivent être vérifiés avant de commencer la déplétion (Tableau IX)

Élément	**Recommandations de l'EBMT**
Produit CAR-T	La disponibilité du produit CAR-T doit être confirmée avant de débuter le conditionnement lymphodéplétif
État clinique	Les infections actives doivent être exclues ou contrôlées avant de commencer le conditionnement lymphodéplétif
Numération leucocytaire	Le conditionnement lymphodéplétif doit être administré à tous les patients, indépendamment de la numération leucocytaire ou du nombre absolu de lymphocytes
Protéine C-réactive et/ ou fibrinogène	Biochimie requis pour exclure une infection en cours
Bilirubine	<34 µmol/L ; une limite supérieure peut être acceptable (>43 µmol/L) chez les patients atteints du syndrome de Gilbert
ASAT/ALAT	<5 × la limite supérieure de la normale
Clairance de la créatinine	> 30 mL/min

Tableau IX : Points clés à vérifier avant la lymphodéplétion

- **La réception et l'administration des CAR-T**

Avant l'administration des CAR T, le patient doit être évalué (Tableau X). La perfusion se fait habituellement à l'aide d'un filtre de transfusion 50-200 µm. Une prémédication comprenant paracétamol et antihistaminique (sans corticostéroïdes) est réalisée avant l'administration des cellules en intraveineux à un débit de 10–20 ml/min par voie périphérique ou centrale et sans médication concomitante. La surveillance des constantes vitales doit être réalisée au minimum toutes les trois heures y compris la nuit.

État clinique	Recommandations de l'EBMT
Infection active	L'infusion de cellules CAR-T doit être retardée jusqu'à ce que l'infection soit traitée ou contrôlée avec succès.
Arythmie cardiaque non contrôlée par traitement médical	Avis cardiologique requis Une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque est nécessaire.
Hypotension nécessitant un support vasopresseur	L'infusion de cellules CAR-T doit être retardée jusqu'à la résolution complète de l'hypotension.
Apparition ou aggravation d'une autre dysfonction non hématologique d'organe ≥ grade 3	Une évaluation est nécessaire pour identifier la cause Une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque est nécessaire.
Aggravation significative de l'état clinique depuis le début du conditionnement lymphodéplétif	Une évaluation est nécessaire pour identifier la cause Une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque est nécessaire.

Tableau X : liste de vérification et prémédication avant l'infusion de cellules CAR-T

Une IRM cérébrale et un électroencéphalogramme sont recommandés et doivent obligatoirement être réalisée en cas d'anomalie à l'examen clinique neurologique et/ou d'antécédent neurologique afin de disposer d'une imagerie de référence en cas de complications.

Le service de réanimation et de neurologie doit être prévenus du jour de l'administration des CAR-T Cell et être en mesure d'accueillir le patient en cas de complications.

- **Gestion des complications aigues**

- Syndrome de relargage cytokinique SRC : il fait suite à l'expansion rapide des CAR-T cells dans l'organisme responsable d'une forme de réponse inflammatoire systémique. Il représente la complication la plus fréquente des thérapies par CAR-T Cell avec une incidence entre 10 et 30 %. Cliniquement le SRC se manifeste par une fièvre avec hyperferritinémie et dysfonction d'organes, il survient entre J1 et J10 de l'infusion des CAR-T avec une sévérité variable qui doit être évalué selon American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) consensus panel. Le traitement des formes graves consiste en plus du traitement symptomatique dans un milieu de réanimation à l'administration du tocilizumab (un anticorps monoclonale anti récepteur d'IL-6) et de la corticothérapie. L'usage des facteurs de croissance à partir de J14 est possible en cas de neutropénie prolongée de même que l'antibioprophylaxie et la prophylaxie antifongique. Un bilan biologique doit être réalisé de manière quotidienne lors de l'hospitalisation : hémogramme, hémostase, bilan rénal et hépatique, LDH, ferritine, CRP.

- Toxicité neurologique : Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) Cette complication survient au moment où après résolution du SRC. La détérioration de l'écriture du patient est un signe précoce de cette toxicité. Un examen neurologique de base doit être réalisé deux fois par jour comprenant au minimum l'évaluation du score

CARTOX-10 permettent un diagnostic précoce. Le tableau clinique est non spécifique allant des céphalées, brouillard visuel aux convulsions et troubles de conscience. La détection des signes précoces et l'accès rapide à l'expertise neurologiques, l'imageries (IRM cérébrale) et aux explorations spécifiques (étude du LCR, EEG) sont nécessaires pour la prise en charge de cette complication à haut risque.

- **Gestion des complications à moyen et long terme**

- Hypogammaglobulinémie : secondaire à la lymphopénie B. Elle peut persister plusieurs années et favoriser les infections à répétitions à localisation respiratoire à germes encapsulés le plus souvent. Le monitoring du taux des immunoglobulines (Ig) ainsi que la supplémentation continue en Ig peuvent être indiqués chez certains patients.

- Infections : les infections virales sont les plus fréquents après J30 des thérapies par CAR-T Cell incluant CMV, HHV2, Clostridium difficile et EBV.

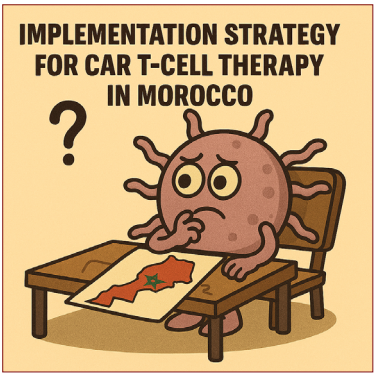
Synthèse 8

- La prise en charge des patients nécessite une structure hospitalière spécialisée, aux exigences similaire à ceux d'une unité de greffe.
- Exigences minimales :
  - Chambres individuelles avec traitement d'air.
  - Accès à la réanimation et à la neurologie.
  - Disponibilité de médicaments spécifiques (tocilizumab, corticoïdes, etc.).
  - Pharmacie hospitalière habilitée à gérer les produits de thérapie innovante.
- Équipe multidisciplinaire formée : hématologues, infirmiers, pharmaciens, biologistes.
- Étapes cliniques :
  - Évaluation pré-aphérèse.
  - Lymphodéplétion (fludarabine + cyclophosphamide).
  - Administration des CAR T avec surveillance rapprochée.
- Gestion des complications :

  Aiguës : syndrome de relargage cytokinique (SRC), toxicité neurologique (ICANS).

  Chroniques : hypogammaglobulinémie, infections virales tardives.
- Suivi post-traitement essentiel pour évaluer l'efficacité et prévenir les rechutes.

9. MODÈLE DE MISE EN PLACE ET FINANCEMENT



La mise en place de programme de thérapie par CAR-T Cell est un processus complexe. Il requiert la prise en compte de tous les aspects et notamment réglementaires, techniques et organisationnels avec des intervenants variés. Il convient également de s'inspirer des modèles en cours de déploiement dans différents pays aussi bien développés qu'en voie de développement et établir une feuille de route. Le modèle espagnol étant probablement le plus abouti dans les pays développés est né de l'initiative des équipes soignantes avec le soutien des instances étatiques et de la société civil.

Objectifs du programme

A terme, le programme est amené à

- Développer une capacité nationale de production, administration et suivi des CAR-T Cells.
- Renforcer la souveraineté biomédicale et la recherche translationnelle.

Contexte et atouts existants

Le Maroc dispose de plusieurs atouts à considérer dans le cadre de ce projet et notamment :

- Une réglementation relative à la greffe et thérapies cellulaires.
- Des centres de greffe de cellules souches autologues et allogéniques déjà opérationnels dans les grandes villes aussi bien publics que privés.
- Des infrastructures de collecte et de conservation des CSH avec parfois un traitement des cellules in vitro (ex : photothérapie extra-corporelle).
- Un centre de médecine régénérative au CHU Mohammed VI de Marrakech avec un potentiel pour une plateforme de production manuelle ou semi-automatique.

Instance nationale de coordination

La première étape est la création d'une instance nationale le Comité National CAR-T qui devrait être composée d'experts médicaux, pharmaceutiques et réglementaires.

Sa mission est la supervision des protocoles, la traçabilité, le respect de l'éthique, et la validation des centres.

Architecture du programme

Plateformes de production

Clé de voûte dans la réalisation de ce programme, la mise en place de la plateforme doit obéir aux norme de qualité et de sécurité du produit. Elle devrait dans tous les cas être en mesure de répondre à la demande de l'établissement où elle est sise amis aussi les autres structures cliniques autorisées.

- 1 à 2 unités de production (Marrakech en priorité, puis Casablanca ou Rabat).
- Production manuelle ou semi-automatisée selon les normes GMP ou production automatisée.
- La validation initiale de la qualité du produit CAR T Cell devra être faite par la réalisation de tests sur une série de don de lymphocytes dans le cadre d'un essai clinique.

Centres cliniques agréés

L'instance réglementaire devrait élaborer un cahier des charges pour l'agrément des centres basée sur la qualité des infrastructures, des ressources humaines et des processus de prise en charge des patients. Ces structures sont au mieux celles où une activité de greffe de CSH est déjà en place.

Formation & sensibilisation

La montée en compétence des équipes est primordiales pour la réussite du programme. Dans ce sens, la Société Marocaine d'Hématologie avec le soutien d'instances publiques ou privés devrait mettre en place un programme de formation. Séminaires, ateliers ou certifications en partenariat avec des centres européens pourraient être mis en place.

Élaboration d'un manuel national

Afin de mettre en place un programme de qualité, un manuel des procédures devrait être établi pas une équipe d'expert. Il devra faire l'objet d'évaluations et mises à jours régulières. Ce manuel devrait comporter

- Procédures de collectes, transfert, production, administration, suivi.
- Normes de traçabilité, pharmacovigilance, gestion des effets indésirables.

RCP & traçabilité

La mise en place d'une RCP nationale dédiée à cette thérapie permettra de valider les indications et constituer un espace d'apprentissage collectifs des équipes.

Il est également souhaitable de mettre en place d'un registre national CAR-T permettant les études et publications relatives à l'efficacité, toxicité, rechutes.

Financement & Leviers

Dans les pays développés, les coûts des produits CAR-T Cell produits de manière industrielle varie de 300 000 à 500 000 USD auxquels, il faut ajouter les frais de prise en charge clinique des patients. Les CAR-T académiques coûtent entre 65 000 € et 90 000 € par traitement, incluant le vecteur viral, la production, les contrôles qualité et les frais de personnel. Dans les pays en voie de développement, les coûts rapportés sont de moins de 50 000 USD mais le nombre de patients est faible.

Le coût de l'investissement initial varie selon la technique adoptée. Les coûts devraient plus faible pour les techniques manuelles ou semi-automatiques comparés aux méthodes automatisée.

Les éléments inclus dans le coût de la production académique sont:

- Le coût du vecteur viral (rétrovirus ou lentivirus)
- Le processus de manipulation génétique des lymphocytes T
- Le contrôles de qualité (tests de stérilité, dosage des cytokines)
- et les frais logistiques (transport, cryoconservation)

L'estimation des coûts de la prise en charge clinique au Maroc est de près de 120 000 MAD (Tableau XI). Le coût global intégrera le coût de l'aphérèse usuel et le coût de production des CAR-T Cell qui sera fonction de la méthode adoptée.

Poste de coût	Coût unitaire estimé (MAD)	Prestation
Consultations spécialisées préCART	1000	2 à 3 spécialités
Examens préCART (biologie, imagerie)	5000	Sérologies, bilan standard, imagerie
Médicaments de lymphodéplétion	25000	Fludarabine + cyclophosphamide
Hospitalisation secteur protégé (10–14 j à 1 500 MAD/j)	21000	Unité protégée
Médicaments de support (hors traitement spécifique CRS/ICANS)	15000	Antibiotiques, antifongiques, antiviraux
Gestion pharmacologique des toxicités (CRS, ICANS, autres)	20000	Tocilizumab, corticoïdes, antiépileptiques, autres
Soins intensifs (3 j à 1 500 MAD/j)	4500	Unité de réanimation pour formes sévères
Suivi précoce postsortie (consultations, biologie)	12000	3 mois
Suivi tardif (6–9 mois)	15000	Consultations + bilans
Soustotal soins cliniques	**118500**	Hors produit et aphérèse

Tableau XI : Estimation des coûts de prise en charge clinique (collecte de lymphocytes exclue)

Phase initiale

La phase initiale nécessitera un investissement dans les locaux et équipements et la formation des équipes. Cela peut être réalisé à travers :

- Les subventions étatiques (CHU, Financement de recherche (CNRST, Université)).
- Les partenariats avec les fondations et la coopération internationale.

Phase pérenne

Cette phase nécessitera une intégration au système de couverture maladie qui pourra être similaire au modèle de prise en charge de la greffe de CSH. Ce modèle étant basé sur un forfait global.

Étapes clés de mise en œuvre

Les étapes clés et les délais estimatifs sont rapportés dans le tableau XII. Ces délais sont fonction en particulier des choix techniques qu'on aura adopté pour la plateforme de production.

Étape	Action	Délai estimé
1	Validation réglementaire & création de l'instance nationale	6 mois
2	Mise en place des unités de production	12 mois
3	Élaboration du manuel des procédures	6 mois
4	Agrément des centres cliniques	12-18 mois
5	Formation des équipes	Continu
6	Lancement des premiers essais cliniques	18-24 mois
7	Intégration dans le système de couverture maladie	24-36 mois

Tableau XII : Synthèse des étapes et délais estimatifs

Synthèse 9

- Création d'un Comité National CAR-T pour encadrer le programme.
- Mise en place de 1 à 2 unités de production (Marrakech, Casablanca/Rabat), selon normes GMP.
- Agrément des centres cliniques sur la base d'un cahier des charges (infrastructures, équipes, procédures).
- Formation continue des équipes médicales et techniques, avec partenariats internationaux.
- Élaboration d'un manuel national des procédures.
- Mise en place d'un registre CAR-T.
- Financement mixte : subventions publiques, partenariats privés, intégration dans la couverture maladie.

10. CONCLUSION ET APPEL À L'ACTION



La thérapie par cellules CAR T représente une révolution dans le traitement des hémopathies malignes, en particulier dans les formes réfractaires ou en rechute, où les options thérapeutiques conventionnelles sont limitées. Depuis son introduction dans les pays développés, cette approche a démontré une efficacité remarquable, avec des taux de réponse durablement élevés et une amélioration significative de la survie globale. Toutefois, son coût élevé, la complexité de sa mise en œuvre et les exigences réglementaires strictes ont limité son accessibilité dans les pays à revenu intermédiaire, dont le Maroc.

Le présent plaidoyer, fruit d'un travail collectif coordonné par la Société Marocaine d'Hématologie, démontre que la mise en place d'un programme national de thérapie par CAR T-Cell est non seulement possible, mais également nécessaire. Le Maroc dispose d'atouts majeurs : des structures hospitalières déjà engagées dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques, des compétences médicales et scientifiques en pleine croissance, et une volonté manifeste d'intégrer les innovations thérapeutiques dans le système de santé national.

Les chapitres précédents ont mis en évidence les conditions techniques, réglementaires et organisationnelles requises pour réussir ce projet. La production locale des CAR T-Cell, notamment via des plateformes hospitalières de type Point-of-Care Manufacturing (PoC-M), constitue une opportunité stratégique pour contourner les obstacles liés à l'importation de produits industriels onéreux. Ce modèle permettrait de réduire les coûts, de raccourcir les délais de traitement et de renforcer la souveraineté thérapeutique du pays.

La réussite d'un tel programme repose sur plusieurs leviers :

- L'adaptation du cadre réglementaire pour encadrer la production, la manipulation et l'administration des cellules génétiquement modifiées.
- L'investissement dans des infrastructures conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP).
- La formation d'équipes multidisciplinaires qualifiées, incluant cliniciens, pharmaciens, biologistes, ingénieurs et personnel infirmier.

- La mise en place d'un modèle de financement durable, combinant ressources publiques, partenariats privés et coopération internationale.
- L'intégration de la recherche et de l'innovation comme piliers du développement du programme, en lien avec les universités et les centres de recherche biomédicale.
- Au-delà de l'impact direct sur les patients, ce projet constitue une opportunité pour positionner le Maroc comme un acteur régional de référence dans le domaine des thérapies innovantes. Il s'inscrit dans une dynamique plus large de modernisation du système de santé, de renforcement des capacités nationales en biotechnologie, et de développement de l'industrie pharmaceutique locale.

Synthèse et appel à l'action

- La thérapie CAR T-Cell est une réponse thérapeutique efficace et personnalisée pour des patients en impasse thérapeutique.
- Le Maroc a les moyens humains, techniques et institutionnels pour initier un programme national.
- La production locale via des plateformes hospitalières est une voie réaliste et économiquement viable.
- Il est urgent de mobiliser les décideurs, les professionnels de santé, les chercheurs et les partenaires économiques pour concrétiser ce projet.

Nous appelons à la constitution d'un comité national de pilotage, chargé de définir une feuille de route opérationnelle, d'identifier les sites pilotes, de proposer un cadre réglementaire adapté et de coordonner les efforts de formation, de financement et de communication.

Ce plaidoyer est une invitation à l'action. Il est temps de transformer l'espoir en réalité pour les patients marocains.

RÉFÉRENCES CLASSÉES PAR THÈME

Biologie des CAR-T

1. Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. Science 1986; 233: 1318-21.
2. Rubio MT. CAT-T cells: Biology concepts and principles Bull Cancer 2018; 105: S135–S146.
3. Brocker T. Chimeric Fv-zeta or Fv-epsilon receptors are not sufficient to induce activation or cytokine production in peripheral T cells. Blood 2000; 96: 1999-2001.
4. van der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. Nat Rev Drug Discov 2015; 14: 499-509.
5. Hombach AA, Abken H. Costimulation by chimeric antigen receptors revisited the T cell antitumor response benefits from combined CD28-OX40 sgnaling. Int J Cancer 2011; 129: 2935-44.
6. Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, Riviere I, Sadelain M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta /CD28 receptor. Nat Biotechnol 2002; 20: 70-5.
7. Chmielewski M, Kopecky C, Hombach AA, Abken H. IL-12 release by engineered T cells expressing chimeric antigen receptors can effectively Muster an antigen-independent macrophage response on tumor cells that have shut down tumor antigen expression. Cancer Res 2011; 71: 5697-706.
8. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. Blood 2017; 130: 2594-602.
9. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. Expert opinion on biological therapy 2015; 15: 1145-54.
10. Moon EK, Carpenito C, Sun J, Wang LC, Kapoor V, Predina J, et al. Expression of a functional CCR2 receptor enhances tumor localization and tumor eradication by retargeted human T cells expressing a mesothelin-specific chimeric antibody receptor. Clin Cancer Res 2011; 17: 4719-30.
11. Nishio N, Diaconu I, Liu H, Cerullo V, Caruana I, Hoyos V, et al. Armed oncolytic virus enhances immune functions of chimeric antigen receptor-modified T cells in solid tumors. Cancer Res 2014; 74: 5195-205.
12. Watanabe K, Luo Y, Da T, Guedan S, Ruella M, Scholler J, et al. Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin redirected chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses. JCI Insight 2018; 3: pii: 99573.

13. Tanoue K, Rosewell Shaw A, Watanabe N, Porter C, Rana B, Gottschalk S, et al. Armed Oncolytic Adenovirus-Expressing PD-L1 Mini-Body Enhances Antitumor Effects of Chimeric Antigen Receptor T Cells in Solid Tumors. Cancer Res 2017; 77: 2040-51.

14. Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N, et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. Biochem Biophys Res Commun. 1987 Dec 31;149(3):960-8. doi: 10.1016/0006-291x(87)90502-x. PMID: 3122749.

15. Finney, H. M., Lawson, A. D., Bebbington, C. R. & Weir, A. N. Chimeric receptors providing both primary and costimulatory signaling in T cells from a single gene product. J. Immunol. 161, 2791–2797 (1998).

16. Imai C, Mihara K, Andreansky M, Nicholson IC, Pui CH, Geiger TL, Campana D. Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2004 Apr;18(4):676-84. doi: 10.1038/sj.leu.2403302. PMID: 14961035.

17. Kochenderfer JN, Feldman SA, Zhao Y, et al. Construction and preclinical evaluation of an anti-CD19 chimeric antigen receptor. J Immunother. 2009 Sep;32(7):689-702. doi: 10.1097/CJI.0b013e3181ac6138. PMID: 19561539; PMCID: PMC2747302.

18. Milone MC, Fish JD, Carpenito C, Carroll RG, et al. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. Mol Ther. 2009 Aug;17(8):1453-64. doi: 10.1038/mt.2009.83. Epub 2009 Apr 21. Erratum in: Mol Ther. 2015 Jul;23(7):1278. doi: 10.1038/mt.2015.89. PMID: 19384291; PMCID: PMC2805264.

19. Hollyman D, Stefanski J, Przybylowski M, et al. Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. J Immunother. 2009 Feb-Mar;32(2):169-80. doi: 10.1097/CJI.0b013e318194a6e8. PMID: 19238016; PMCID: PMC2683970.

20. Haas AR, Tanyi JL, O'Hara MH, et al. Phase I Study of Lentiviral-Transduced Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells Recognizing Mesothelin in Advanced Solid Cancers. Mol Ther. 2019 Nov 6;27(11):1919-1929. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.07.015. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31420241; PMCID: PMC6838875.

21. O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. Sci Transl Med. 2017 Jul 19;9(399):eaaa0984. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa0984. PMID: 28724573; PMCID: PMC5762203.

22. Martinez-Cibrian N, Español-Rego M, Pascal M, Delgado J, Ortiz-Maldonado V. Practical aspects of chimeric antigen receptor T-cell administration: From commercial to point-of-care manufacturing. Front Immunol. 2022; 13: 1005457.

23. Fried S, Shkury E, Itzhaki O, Sdayoor I, Yerushalmi R, Shem-Tov N, et al. Point-of-care anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory follicular lymphoma. Leuk Lymphoma. déc 2023; 64(12): 1956-63.

24. Shah NN, Colina AS, Johnson BD, et al. Phase I/II Study of Adaptive Manufactured Lentiviral Anti-CD20/Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells for Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 31 mars 2025; 0(0): JCO-24-02158.

25. Fernandez de Larrea C, Oliver-Caldés A, Gonzalez De La Calle V, et al. Long-term follow-up of ARI0002h (cesnicabtagene autoleucel), an academic point-of-care B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor (CAR) T-cell strategy: Activity and safety after fractionated initial therapy and booster dose in 60 patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol. 1 juin 2024; 42(16_suppl): 7544-7544.

26. Danylesko I, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Jacoby E, Toren A, Shouval R, et al. Point of care CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cells for relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML) with aberrant CD19 antigen expression. Curr Res Transl Med. déc 2024; 72(4): 103471.

27. Fesnak AD, June CH, Levine BL. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2016; 16: 566-81.

28. Zugasti I, Espinosa-Aroca L, Fidyt K, et al. CAR-T cell therapy for cancer: current challenges and future directions. Signal Transduct Target Ther. 2025; 10: 210.

29. Hu J, Sun C, Bernatchez C, Xia X, Hwu P, Dotti G, et al. T-cell Homing Therapy for Reducing Regulatory T Cells and Preserving Effector T-cell Function in Large Solid Tumors. Clin Cancer Res 2018; 24: 2920-34.

30. Adachi K, Kano Y, Nagai T, Okuyama N, Sakoda Y, Tamada K. IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor. Nat Biotechnol 2018; 36(4): 346-51.

31. Caruana I, Savoldo B, Hoyos V, et al. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirected T lymphocytes. Nat Med 2015; 21: 524-9.

32. Brentjens, R. J. et al. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. Nat.Med 9, 279–286 (2003).

33. Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H, The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook- Springer 2022

Indications thérapeutiques

34. Hoyos V, Savoldo B, Quintarelli C, Mahendravada A, et al. Engineering CD19-specific T lymphocytes with interleukin-15 and a suicide gene to enhance their anti-lymphoma/leukemia effects and safety. Leukemia. 2010 Jun;24(6):1160-70. doi: 10.1038/leu.2010.75. Epub 2010 Apr 29. PMID: 20428207; PMCID: PMC2888148.

35. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; 378(05): 439–448.

36. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. N Engl J Med 2022; 386(07): 629–639.

37. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR-T Cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377(26): 2531–2544.

38. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2021; 384(08): 705–716.

39. Sophia S. Wang. Epidemiology and Etiology of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Semin Hematol. 2023; 60(5): 255-266.

40. Laurie H. Sehn et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2021; 384: 842-58.

41. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. J Clin Oncol 2014; 32: 1066-73.

42. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. Blood. 2012; 119: 34–43.

43. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2017; 35: 975–83.

44. Frey NV, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015; 126: 589–96.

45. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2017; 376: 836–47.

46. Global Cancer Observatory (IARC, WHO) https: //gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/504-morocco-fact-sheet.pdf.

47. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin. 2016; 66(6): 443-459.

Essais cliniques

48. Narayan, V. et al. PSMA-targeting TGFβ-insensitive armored CAR T cells in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 trial. Nat. Med. 28, 724–734 (2022).

49. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. J Clin Oncol. 2023 Mar 20;41(9):1664-1669. doi: 10.1200/JCO.22.00642. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36399695; PMCID: PMC10022844.

50. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet 2021; 398(10299): 491–502.

51. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. J Clin Oncol 2023; 41(03): 555–567.

52. Palani HK, Arunachalam AK, Kulkarni U, Yasar M, Venkatraman A, Palanikumar S, et al. Safety, efficacy and total cost of point-of-care manufactured anti-CD19 CAR-T cell therapy in India: VELCAR-T CELL trial. Mol Ther Oncol. 18 juin 2025; 33(2): 200977.

53. Castella M, Caballero-Baños M, Ortiz-Maldonado V, González-Navarro EA, Suñé G, Antoñana-Vidósola A, et al. Point-Of-Care CAR-T Cell Production (ARI-0001) Using a Closed Semi-automatic Bioreactor: Experience From an Academic Phase I Clinical Trial. Front Immunol. 2020; 11: 482.

54. Ortíz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, Alonso-Saladrigues A, Benítez-Ribas D, Caballero-Baños M, et al. CART19-BE-01: A Multicenter Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19(+) Relapsed/Refractory Malignancies. Mol Ther J Am Soc Gene Ther. 3 févr 2021; 29(2): 636-44.

55. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130: 1800-8.

56. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28 (Suppl_4): iv62–71.

Production décentralisée

57. Delgado J, Roddie C, Schmitt M. Point-of-Care Production of CAR-T Cells. In: Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H, éditeurs. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. Cham (CH): Springer; 2022. p. 45-9.

58. Palani HK, Arunachalam AK, Yasar M, Venkatraman A, Kulkarni U, Lionel SA, et al. Decentralized manufacturing of anti CD19 CAR-T cells using CliniMACS Prodigy®: real-world experience and cost analysis in India. Bone Marrow Transplant. févr 2023; 58(2): 160-7.

59. Shah M, Krull A, Odonnell L, de Lima MJ, Bezerra E. Promises and challenges of a decentralized CAR-T Cell manufacturing model. Front Transplant. 2023; 2: 1238535.

60. Ortiz de Landazuri I, Egri N, Muñoz-Sánchez G, Ortiz-Maldonado V, Bolaño V, Guijarro C, et al. Manufacturing and Management of CAR-T Cell Therapy in « COVID-19's Time »: Central Versus Point of Care Proposals. Front Immunol. 2020; 11: 573179.

61. Kedmi M, Shouval R, Fried S, Bomze D, Fein J, Cohen Z, et al. Point-of-care anti-CD19 CAR-T Cells for treatment of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma. Transplant Cell Ther. mai 2022; 28(5): 251-7.

62. Delgado J, Roddie C, Schmitt M, Point-of-Care Production of CAR-T Cells in The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook » 2022 Springer.

63. Delgado J, Juan M, Calvo G, Urbano-Ispizua A The development of academic CAR T cells, Lancet Haematol. (2024), 11(7): e484-e485. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00170-4.

Réglementation

64. Loi n° 16-98 relative au don, au prélèvement et à la transplantation d'organes et de tissus humains, https: //www.sante.gov.ma/Reglementation/REGLEMENTATIONDESPRATIQUESMEDICALES/16-98.pdf.

65. Décret n° 2-01-1643 du 2 chaabane 1423 9/10/2002 pris pour l'application de la loi n° 16-98 relative au don, au prélèvement et à la transplantation d'organes et de tissus humains, https: //www.sante.gov.ma/Reglementation/organes/Documents/organe(fr)/decret2-01-1643.pdf.

66. Arrêté de la ministre de la santé n° 2250-09 du 26 chaabane 1430 (18 août 2009) fixant les règles de bonne pratique de prélèvement, de transplantation, de conservation et de transport d'organes et de tissus humains https: //www.sante.gov.ma/Reglementation/REGLEMENTATION DES PRATIQUE SMEDICALES/2009%20 2250-09.pdf.

67. Règlement (CE) No 1394/2007 du parlement européen et du conseil https: //eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX: 32007R1394.

68. Bartido SM, The regulation of CAR-T cells Cell & Gene Therapy Insights 2017: 239-253 doi: 10.18609/cgti.2017.030.

69. Chaba nnon C, Dolstra H, Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, et al Regulatory Aspects of ATMP Versus Minimally Manipulated Immune Cells In: The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th edition. Springer; (2024); Chapter 62 doi: 10.1007/978-3-031-44080-9_62.

Prélèvement et aphérèse

70. Malakhova E, Pershin D, Kulakovskaya E, Vedmedskaia V, Fadeeva M, Lodoeva O, et al. Extended characterization of anti-CD19 CAR T cell products manufactured at the point of care using the CliniMACS Prodigy system: comparison of donor sources and process duration. Cytotherapy. juin 2024; 26(6): 567-78.

71. Pessach I, Nagler A. Leukapheresis for CAR-T cell production and therapy. Transfus Apher Sci. 2023; 62(6): 103828. doi: 10.1016/j.transci.2023.103828. Epub 2023 Oct 11. PMID: 37838564.

72. Molloy E, Cantilena C, West KA, Optimizing the Apheresis Product, Editor(s): Lee DW, Shah N.N, Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Cancer. 2020, Elsevier, https: //doi.org/10.1016/B978-0-323-66181-2.00002-0.

73. Korell F, Laier S, Sauer S, et al. Current challenges in providing good leukapheresis products for manufacturing of CAR-T cells for patients with relapsed/refractory NHL or ALL. Cells 2020; 9(5). https: //doi.org/10.3390/ cells9051225.

Prise en charge clinique

74. Chalopin. Diagnostic et prise en charge du myélome multiple. EMC – Hématologie. 2024, Volume 35. N°1.

75. Ahmed SO, El Fakih R, Kharfan-Dabaja MA, et al. Setting up a Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Program: A Framework for Delivery from the Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation. Transplant Cell Ther. 2025 Aug;31(8):533-543. doi: 10.1016/j.jtct.2025.05.012. Epub 2025 May 23. PMID: 40414351.

76. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing CAR-T cell therapy: best practice recommendations of the EBMT and JACIE. Haematologica. 2020; 105: 297–316.

77. Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumorspecific CD8+ T cells. J Exp Med. 2005; 202(7): 907-912.

78. Thiant S, Yakoub-Agha I, Magro L, et al. Plasma levels of IL-7 and IL-15 in the first month after myeloablative BMT are predictive biomarkers of both acute GVHD and relapse. Bone Marrow Transplant. 2010; 45(10): 1546-1552.

79. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi L-A, et al, Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19- specific chimeric antigen receptor–modified T cells after failure of ibrutinib. J Clin Oncol. 2017; 35(26): 3010-3020.

80. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15(1): 47-62.

81. Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(4): e123-e127.

82. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(4): 625-638.

83. FACT standards for immune effector cells, version 2.0, December 2023.

84. Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook 2022 Springer

Modèle de prise en charge

85. de Pouvourville G. Les cellules CAR-T : prix, efficience et soutenabilité en France. Bull Acad Natl Med 208 (2024) 590—601. https://doi.org/10.1016/j.banm.2024.01.020

86. Brett J Skinner (2024). Government development of 'made-in-Canada' CAR-T cell immunotherapies: assessing cost, risk, access, and alternatives. Canadian Health Policy, OCT 2024. https://doi.org/10.54194/IOWR5712; canadianhealthpolicy.com.

87. Ball G.; Lemieux, C.; Cameron, D.; Seftel, Cost-Effectiveness of Brexucabtagene Autoleucel versus Best Supportive Care for the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma following Treatment with a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Canada. Curr. Oncol. 2022, 29, 2021-2045. https://doi.org/10.3390/curroncol29030164

88. Deschamps M, Decot V, Giverne C, et al. Prérequis pour une production académique des cellules CART conforme aux bonnes pratiques pharmaceutiques (BPF). Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2019), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.08.006

89. Medina-Olivares FJ, Gómez-De León A, Ghosh N. Obstacles to global implementation of CAR T cell therapy in myeloma and lymphoma. Front Oncol. 2024 Jul 19;14:1397613. doi: 10.3389/fonc.2024.1397613. PMID: 39099684; PMCID: PMC11294242.

90. Hotchandani H, Sengar M, Shetty A, et al. Implementation of a CAR-T cell therapy program in India. Expert Rev Anticancer Ther. 2025 Jun;25(6):599-608. doi: 10.1080/14737140.2025.2501744. Epub 2025 May 8. PMID: 40336352.

91. Langhi Junior DM, Maiolino A, Chiattone CS, et al. The Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular seeks the implementation of, and access to, the CAR-T cell treatment in Brazil. Hematol Transfus Cell Ther. 2021 Nov;43 Suppl 2(Suppl 2):S1-S2. doi: 10.1016/j.htct.2021.07.001. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34326029; PMCID: PMC8606715.

الجمعية المغربية لأمراض الدم
Société Marocaine d'Hématologie

LA THÉRAPIE PAR CAR T-CELL, EST-CE POSSIBLE AU MAROC ?

A un moment où le Maroc fait des efforts significatifs pour mettre à niveau son système de santé, l'accès aux thérapies modernes continue à poser des défis réels. Les problématiques sont multiples et incluent aussi bien la réglementation, la compétence technique des équipes que l'accessibilité financière. La thérapie par des lymphocytes T porteurs de récepteurs d'antigènes chimériques (CAR T-Cell) est à ce titre un exemple représentatif. Considérée comme une des dernières avancées de la médecine moderne, intégrant thérapie cellulaire et génique, elle est aussi un exemple de thérapie personnalisée. « Les cellules médicaments », dérivé des cellules immunitaires prélevées chez le patient et modifiés in vitro pour attaquer les cellules cancéreuses sont en effet dédiées à cette personne. Elle fait actuellement partie des armes thérapeutiques majeures des cancers du sang et des ganglions et ouvre une voie nouvelle du traitement des cancers et d'autres maladies auto-immunes.

Est-ce possible que les patients marocains puissent disposer de la thérapie par CAR T-Cell produite localement à des coûts accessibles pour le système de santé national ? C'est à cette question qu'un groupe de travail constitué par la Société Marocaine d'Hématologie s'est attelé à répondre. Ce document est le fruit de ce travail collectif et c'est en fait un appel à l'action. Le défi est certes relatif à la mise en place d'une thérapie éprouvée pour les patients, mais va en fait en delà. Notre pays est-il prêt à intégrer le cercle restreint des pays engagés dans la prometteuse industrie des médicaments de thérapies innovantes et initier la recherche et le développement dans ce domaine ?