

Fiche de synthèse – Congrès 2025

Congrès: European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) 2025

Auteur / rédacteur : MENARD Pauline, Interne, CHU de Brest

Titre de la session : CAR-T Cell therapy in nephrology (Dr Fabrizio De Benedetti - U.O.C. di Reumatologia – Rome)

Références de la présentation :

- **Publication 1.** Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease — a case series with follow-up. *N Engl J Med* 2024;390:687-700.
- **Publication 2.** Fresh to fresh autologous CD19-CAR-T cells for pediatric patient with severe and refractory autoimmune disease: a case series of two European centers (Unpublished)
- **Publication 3.** Wobma, H., Ardoin, S.P., Bonifant, C.L. et al. CAR T cell therapy for children with rheumatic disease: the time is now. *Nat Rev Rheumatol* **21**, 494–506 (2025)

Lien vers les articles :

- **Publication 1:** [10.1056/NEJMc2403705](https://doi.org/10.1056/NEJMc2403705)
- **Publication 3:** [10.1038/s41584-025-01272-3](https://doi.org/10.1038/s41584-025-01272-3)

Résumé de la session

L'immunothérapie à base de cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-Tcell) est utilisée dans le traitement de certaines hémopathies malignes. Ce traitement innovant consiste à rediriger l'action de lymphocytes T autologues modifiés vers des antigènes cibles spécifiques et de stimuler simultanément leur activation.

Le succès des CAR-T cell, notamment anti CD19 pour maintenir une déplétion B prolongée, est prometteuse dans le traitement des pathologies auto-immunes. Le CD19 est exprimé à la fois par les lymphocytes B et les plasmablastes.

A l'ESPN le Dr Fabrizio De Benedetti a présenté plusieurs séries de cas de traitement de lupus érythémateux systémiques (LES) réfractaires sévères, adultes et pédiatriques. Il a aussi dressé le profil de sécurité de cette nouvelle classe thérapeutique.

Publication 1: CD19 CAR-T Cell Therapy in Autoimmune Disease - A Case Series with Follow-up

Contexte et objectif : Les lymphocytes B ont un rôle pathogène central dans les maladies auto-immunes (auto-anticorps, activation immunitaire, altération des lymphocytes B mémoire). Ainsi, le traitement des maladies auto-immunes (LES, sclérodémie systémique (SScl), myosite inflammatoire idiopathique (MII)) nécessite souvent un traitement immunosuppresseur afin d'obtenir une déplétion B prolongée.

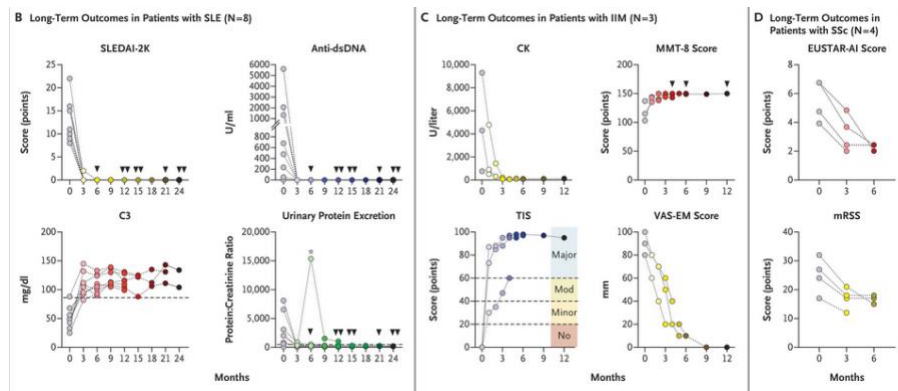
Contenu présenté :

- 15 patients de 18 à 60 ans : 8 LES, 4SScl, 3 MII
- 1 injection de CAR-T Cell anti CD19 après un conditionnement par cyclophosphamide et fludarabine.
- Suivi médian post traitement : 15 mois [4-28]
- Critères d'efficacité : établis selon la maladie auto-immune, déplétion lymphocytaire B
- Evaluation de la sécurité d'emploi : syndrome de relargage de cytokines (CRS), neurotoxicité, infections

Résultats

○ EFFICACITE:

- La durée moyenne de déplétion lymphocytaire B était de 112 ± 47 jours pour 14/15 patients
- 8/8 SLE ont atteint la rémission selon les critères DORIS. Disparition de la protéinurie : 7/8 patients, 1/8 : rebond transitoire de protéinurie à 4 mois
- 3/3 patients IIM : réponse clinique majeure ACR-EULAR.
- 4/4 SScl : Diminution du score d'activité EUSTAR
- 15/15 (100%) des patients ont pu cesser leur traitement immunosuppresseur



○ SECURITE:

- Syndrome de relargage cytokinique : Grade 1 : 10/15 patients. Grade 2 : 1/15
- Neurotoxicité grade 1 : 1/15
- Une pneumonie nécessitant hospitalisation chez un patient.
- 0/15 événement de toxicité sévère décrit dans cette série.

Publication 2 : Fresh to fresh autologous CD19 CAR-T cells for pediatric patient with severe and refractory autoimmune disease: a case series of two European centers (Unpublished)

Contexte et objectif : Evaluation de l'efficacité et de la sécurité des CAR-T Cell anti CD19 chez des enfants atteints de maladies auto-immunes sévères réfractaires

Contenu présenté : Série de cas de 8 patients de pédiatrie âgés de 5 à 17 ans LES : 4 patients, dermatomyosite juvénile : 3 patients, SScl : 1 patient

Résultats

- Durée du suivi : 9 à 28 mois
- Efficacité : Rémission : 7/8, progression 1/8 (SScl)
- Sécurité :
 - Syndrome de relargage cytokinique : toxicité grade 1-2 : 5/8, grade 3-4 : 0/8
 - Neurotoxicité : toxicité grade 1-2 : 1/8, grade 3-4 : 0/8
 - Toxicité hématologique
 - Neutropénie : grade 1-2 : 1/8, grade 3-4 : 4/8
 - Anémie : grade 1-2 : 6/8, grade 3-4 : 2/8
 - Thrombopénie : grade 1-2 : 1/8, grade 3-4 : 0/8
 - Hypogammaglobulinémie : 5/8
 - Infections (1-24 mois) : 17 infections de grade 2

Publication 3 : CAR T cell therapy for children with rheumatic disease: the time is now

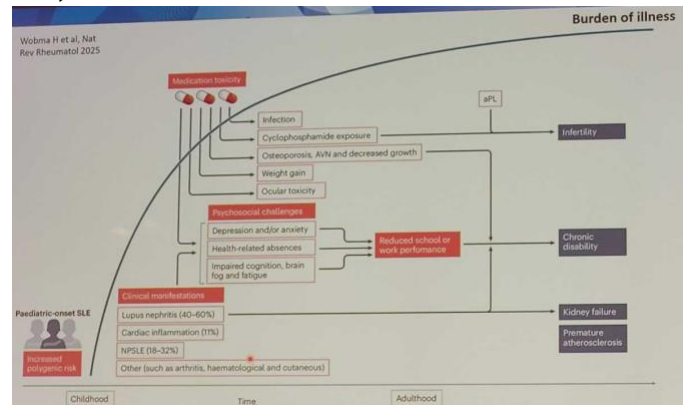
Contexte et objectif : Les thérapies CAR T-cell ciblant les lymphocytes B ont montré un succès initial dans certaines maladies auto-immunes sévères de l'adulte. Les enfants atteints de maladies rhumatologiques graves ont besoin de traitements immunomodulateurs prolongés, avec de lourds impacts en termes de toxicité, de coût, et de morbidité. L'article vise à poser les fondations conceptuelles et les implications cliniques de la mise en place des CAR T-Cell en rhumatologie pédiatrique, ainsi que les obstacles à leur utilisation.

Méthodologie : Groupe de travail interdisciplinaire IMPACT Working Group (Integrated Multidisciplinary Paediatric Autoimmunity and Cell Therapy), réunissant des experts en rhumatologie pédiatrique, oncologie, thérapie cellulaire, immunologie et néphrologie.

Messages principaux :

- Rationalité de l'approche CAR-T cell dans les maladies rhumatologiques pédiatriques :
 - Cibler les lymphocytes B via les CAR-T cell est rationnel dans les maladies auto-immunes
 - L'immunothérapie par CAR-T cell pourrait offrir une rémission prolongée, voire sans traitement.
- Spécificités pédiatriques et défis associés :
 - La physiologie, la croissance, le développement immunitaire des enfants impose des adaptations : dosage, suivi et gestion des effets secondaires.

- Les risques à long terme (immunosuppression prolongée, infections, effets sur la croissance, fertilité, etc.) sont particulièrement à prendre en compte chez l'enfant.
- Le nombre d'enfants atteints de maladies très sévères est relativement restreint, ce qui complique la réalisation d'essais cliniques.
- Aspects logistiques, éthiques et de recherche
 - Nécessité d'une approche multidisciplinaire, de centres experts, d'infrastructures de suivi et de gestion des complications.
 - Nécessité de définir des critères de succès, d'identifier les facteurs prédictifs de réponse, et d'harmoniser la surveillance.



Points clés à retenir :

L'immunothérapie par CAR-T cell anti-CD19 dans un contexte de maladie auto immune sévère et réfractaire semble pouvoir induire des remissions cliniques persistantes, permettre l'arrêt de l'immunosuppression avec un profil de sécurité relativement sûr à court terme.

Le moment semble venu d'envisager les thérapies par CAR-T cell dans les maladies rhumatologiques pédiatriques sévères. Cela doit se faire dans un cadre rigoureux, avec une attention aux particularités pédiatriques, aux risques à long terme, et avec une collaboration multidisciplinaire.

Intérêt pour la communauté ORKiD / maladies rares rénales :

L'utilisation et les essais thérapeutiques des CAR-T cell dans les maladies auto-immunes pédiatriques sont amenés à se multiplier dans les années à venir, posant la question des effets indésirables à long terme et de leur place dans l'arsenal thérapeutique. Les recherches actuelles se concentrent sur le LES avec des résultats prometteurs dans le traitement des atteintes rénales du lupus.