

Fiche de synthèse – Congrès 2026

Congrès : ERA EDTA 2026

Auteur / rédacteur : Cabezas Lara, Docteur junior, CHU Grenoble Alpes

Titre de la session ou de la présentation : CAR-T cells

Référence de la publication (si applicable) : Kurzhaagen J, Laqua W et al. Tiny warriors, big impact: targeted immunotherapy in kidney diseases *Kidney International*, 2026; 109, 869-882

Lien vers l'article ou la présentation (si disponible) : [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(26\)00145-6/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(26)00145-6/fulltext)

Résumé de la session / communication

Contexte et objectif : Les thérapies par CAR-T cells (Chimeric Antigen Receptor T cells) représentent une avancée majeure dans le traitement des hémopathies malignes et suscitent désormais un intérêt croissant dans les maladies auto-immunes. Leur utilisation dans les maladies glomérulaires auto-immunes apparaît particulièrement prometteuse, bien que les données disponibles en néphrologie restent encore limitées. Les lymphocytes T jouent naturellement un rôle essentiel dans la reconnaissance et l'élimination des cellules infectées ou tumorales. Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T génétiquement modifiés afin d'exprimer un récepteur chimérique ciblant spécifiquement un antigène d'intérêt, le plus souvent CD19 ou CD20 dans les maladies auto-immunes. Cette modification permet une reconnaissance directe et une destruction efficace des cellules B pathogènes.

L'objectif thérapeutique ne se limite pas à la déplétion des cellules productrices d'anticorps. Les cellules B interviennent également dans la présentation antigénique, la costimulation des lymphocytes T et la production de cytokines, participant ainsi à la régulation globale de la réponse immunitaire. Leur élimination pourrait donc permettre un contrôle plus profond et plus durable de l'auto-immunité.

Méthodologie / Contenu présenté : Les thérapies CAR-T actuellement utilisées reposent principalement sur la production autologue de lymphocytes T modifiés à partir des propres cellules du patient. Ce procédé nécessite une phase de fabrication relativement longue, généralement de trois à quatre semaines. Avant la réinfusion des cellules CAR-T, un traitement de lymphodéplétion est administré afin de favoriser leur expansion et leur efficacité. Cette période de fabrication et de conditionnement peut nécessiter un traitement relais pour contrôler l'activité de la maladie. Parallèlement, de nouvelles approches visent à développer des cellules

CAR-T produites directement in vivo ou des produits allogéniques « prêts à l'emploi », permettant de simplifier considérablement l'accès à cette stratégie thérapeutique.

Résultats ou messages principaux : Les premiers résultats obtenus dans les maladies auto-immunes systémiques sont particulièrement encourageants. Dans le lupus érythémateux systémique et la sclérose systémique, les CAR-T anti-CD19 ont permis d'obtenir une réponse sérologique et clinique rapide, généralement observable dans les trois premiers mois suivant l'administration. Dans la sclérose systémique, une amélioration significative des atteintes cutanées a été rapportée, constituant un résultat particulièrement remarquable compte tenu du caractère habituellement réfractaire de cette manifestation. Une étude chinoise évaluant des CAR-T anti-CD19 générées in vivo dans le lupus a également montré des améliorations cliniques et biologiques significatives, ouvrant la voie à des stratégies thérapeutiques plus accessibles. Des travaux histologiques réalisés au niveau des ganglions lymphatiques ont permis de comparer différentes approches de déplétion des cellules B. Ces études montrent une pénétration tissulaire limitée du rituximab et du belimumab, améliorée avec l'obinutuzumab, tandis que les CAR-T permettent la déplétion la plus profonde des cellules B résidant dans les tissus lymphoïdes.

Après traitement, une véritable « réinitialisation » du compartiment B est observée, avec reconstitution d'un nouveau répertoire immunitaire et diminution de la diversité des auto-anticorps pathogènes, suggérant un remodelage durable de la réponse immunitaire.

Concernant la tolérance, les principaux effets indésirables décrits proviennent de l'expérience acquise en oncologie, où la charge tumorale élevée favorise leur survenue. Les complications les plus connues comprennent : le syndrome de relargage cytokinique (CRS), les toxicités neurologiques associées aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), les cytopénies prolongées (ICAHT), les complications infectieuses. Dans le contexte des maladies auto-immunes, ces effets semblent généralement moins fréquents et moins sévères. Lorsqu'ils surviennent, ils sont souvent réversibles spontanément ou après administration de corticoïdes. Des complications rénales peuvent néanmoins être observées, notamment des épisodes d'insuffisance rénale aiguë, souvent dans un contexte de nécrose tubulaire aiguë secondaire aux complications systémiques du traitement.

Points clés à retenir : Les thérapies CAR-T constituent une approche innovante et potentiellement révolutionnaire dans les maladies auto-immunes. Les résultats obtenus dans le lupus et la sclérose systémique montrent des réponses cliniques et immunologiques profondes et rapides. Les CAR-T permettent une déplétion plus complète des cellules B, notamment dans les compartiments tissulaires, comparativement aux thérapies anti-CD20 conventionnelles. Le traitement induit une véritable reprogrammation du système immunitaire B, susceptible d'expliquer la durabilité des réponses observées. Les contraintes logistiques restent importantes avec les CAR-T autologues en raison du délai de fabrication et de la nécessité d'un conditionnement préalable. Plusieurs alternatives thérapeutiques ciblant les cellules B sont actuellement en développement ou déjà disponibles, notamment les anticorps anti-CD20 de deuxième génération, les inhibiteurs de BAFF et les thérapies ciblant APRIL. La sélection des patients est un enjeu majeur. À ce jour, l'utilisation des CAR-T dans les maladies glomérulaires auto-immunes reste principalement limitée à des situations compassionnelles ou à des protocoles de recherche.

Intérêt pour la communauté ORKiD / maladies rares rénales : Cette thématique présente un intérêt majeur pour la communauté ORKiD en raison du besoin persistant de nouvelles options thérapeutiques dans les maladies glomérulaires auto-immunes sévères ou réfractaires aux traitements conventionnels. Les CAR-T pourraient représenter une stratégie permettant d'obtenir

des rémissions profondes et prolongées chez des patients en échec thérapeutique. Les résultats observés dans d'autres maladies auto-immunes renforcent la nécessité de développer des études dédiées aux pathologies rénales rares afin de mieux définir les indications, les profils de patients susceptibles d'en bénéficier et leur place par rapport aux autres stratégies de ciblage des cellules B.

Traduction de l'abstract :

Les progrès des immunothérapies ciblant les lymphocytes B ont ouvert une nouvelle ère dans le traitement des maladies à médiation immunitaire. Des stratégies telles que les engageurs de lymphocytes T (T-cell engagers) et les thérapies par cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells) ont démontré une efficacité remarquable dans les hémopathies malignes et, plus récemment, dans les maladies auto-immunes.

À ce jour, les preuves de leur efficacité dans les maladies auto-immunes reposent cependant principalement sur des études non contrôlées initiées par les investigateurs. En particulier, plusieurs séries de cas chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) réfractaire aux traitements ont montré que les cellules CAR-T dirigées contre CD19 permettent une déplétion profonde des lymphocytes B autoréactifs. Cette déplétion conduit à une véritable « réinitialisation » du système immunitaire, associée dans de nombreux cas à une rémission clinique complète et durable, avec un profil de sécurité jugé acceptable.

Les lymphocytes B autoréactifs jouent un rôle central non seulement dans la physiopathologie du lupus et de la néphrite lupique, mais également dans un large éventail de maladies rénales inflammatoires, notamment les vascularites associées aux ANCA, la néphropathie membraneuse et la néphropathie à IgA.

Malgré les progrès réalisés dans les traitements immunosuppresseurs, une proportion importante de patients atteints de ces maladies ne parvient pas à obtenir une rémission durable ou présente des rechutes fréquentes. Les stratégies thérapeutiques actuellement disponibles, comprenant les glucocorticoïdes, les agents cytotoxiques et les anticorps monoclonaux anti-CD20, sont souvent associées à une déplétion incomplète des lymphocytes B, à une toxicité cumulative et à une morbidité significative à long terme. En conséquence, de nombreux patients évoluent malgré tout vers une maladie rénale chronique ou une insuffisance rénale terminale.

Dans ce contexte, les immunothérapies de nouvelle génération ciblant les lymphocytes B offrent la possibilité d'obtenir une élimination plus profonde et plus durable des populations B pathogènes que les approches conventionnelles. En ciblant CD19 ou d'autres antigènes apparentés, les cellules CAR-T et les engageurs de lymphocytes T pourraient surmonter certaines limites des traitements anti-CD20, notamment la persistance des plasmocytes à longue durée de vie ou des précurseurs précoces des lymphocytes B, qui continuent d'alimenter l'auto-immunité. Ces stratégies innovantes représentent ainsi une voie thérapeutique prometteuse pour obtenir un contrôle prolongé de la maladie, voire une véritable tolérance immunitaire dans les maladies rénales auto-immunes.

Néanmoins, les données cliniques concernant l'application de ces nouvelles immunothérapies en néphrologie demeurent encore limitées. Des questions essentielles persistent concernant leur efficacité, leur sécurité et la durabilité de leur effet chez les patients présentant une atteinte rénale.

Il est notamment indispensable d'évaluer leur impact sur des critères cliniquement pertinents tels que :

- la réduction de la protéinurie ;
- la stabilisation ou l'amélioration du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ;
- les modifications histologiques observées sur les biopsies rénales ;

- les taux de rémission complète ou partielle de la maladie.

Par ailleurs, les effets indésirables spécifiques au rein, les complications infectieuses ainsi que les conséquences immunologiques à long terme doivent être soigneusement étudiés, en particulier chez les patients présentant déjà une altération de la fonction rénale.

Cette présentation propose une synthèse des immunothérapies émergentes ciblant les lymphocytes B dans le contexte des maladies rénales auto-immunes, en mettant l'accent sur leur rationnel biologique, les données cliniques actuellement disponibles et leurs perspectives d'application en néphrologie.