



Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>

REVUE GENERALE

Les Thérapies CAR T-Cells : stratégie émergente pour le traitement des Maladies Auto Immunes

The CAR T-Cells therapy as an emerging strategy for treating autoimmune diseases

Ines ALLAM^{a,*}, Reda DJIDJIK^a

^a Laboratoire d'Immunologie Médicale, CHU Issad Hassani-Beni messous. Faculté de Pharmacie d'Alger.

MOTS CLÉS

CAR T-Cells

Maladies
Immunes

Auto

Résumé

La Thérapie cellulaire par CAR-T Cells (Chimeric Antigene Receptor- T Cells) constitue une nouvelle forme d'immunothérapie et dont la principale indication à l'heure actuelle est dans la prise en charge de certaines hémopathies malignes en rechute ou réfractaires et certains cancers solides. Le principe repose sur la modification génétique des propres lymphocytes T du patient afin que ceux-ci soient en mesure de reconnaître et de détruire les cellules cibles.

En raison de l'efficacité démontrée des CAR T-cells anti CD19 dans la prise en charge de LAL-B en pédiatrie mais également dans le lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, cela a conduit à envisager leur utilisation potentielle au cours d'autres pathologies où le lymphocyte B joue un rôle central dans les mécanismes physiopathologiques comme les maladies auto immunes. Les premiers résultats sont couronnés de succès, particulièrement dans les formes sévères, en échec des traitements déjà existants, constituant ainsi un véritable espoir thérapeutique pour les patients.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

CAR T-Cells

Auto Immune Diseases

Abstract

The CAR-T Cell Therapy (Chimeric Antigen Receptor- T Cells) is a new form of immunotherapy. Currently, the main indication is the therapeutic management of certain malignant haematological diseases in relapse or refractory and some solid cancers. CAR-T therapy involves genetically engineering a patient's T cells to express chimeric antigen receptors that target specific antigens and leading to destroy the target cells.

Due to the demonstrated efficacy of CD19 anti CAR T-cells in the management of B-LAL in pediatrics but also in large cell diffuse B lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma, this has led to considering their potential use in other diseases where B lymphocyte plays a central role in the physiopathology mechanism such as the autoimmune diseases. The first results are successful, especially in severe forms, in

failure of existing treatments, thus constituting a promising new therapeutic for severe forms of various autoimmune diseases.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : in.allam@univ-alger.dz (I Allam)

Introduction :

La Thérapie cellulaire par **CAR-T Cells (Chimeric Antigen Receptor- T Cells)** constitue une nouvelle forme d'immunothérapie dans la prise en charge des pathologies hématologiques en rechute ou réfractaires, mais également dans bien d'autres maladies. [1-2]

Le principe repose sur la modification génétique des propres lymphocytes T du patient afin que ceux-ci soient en mesure de reconnaître et de détruire les cellules cibles. Ils sont considérés comme des **médicaments de thérapie innovante (MTI)** appartiennent à la catégorie des **médicaments de thérapie génique**. [3-4]

Ces nouvelles thérapeutiques marquent le début d'une ère nouvelle prometteuse dans le traitement de certains cancers et certaines hémopathies malignes.

Le CD19 est la cible la plus étudiée pour les traitements à base de CAR T-cells. Il est exprimé sur les lymphocytes B normaux et néoplasiques et maintenu à un niveau élevé pendant toutes les étapes du développement des lymphocytes B. Et en raison du rôle clé que joue le lymphocyte B dans la physiopathologie des maladies auto immunes (MAI) à travers la production d'autoanticorps et de nombreuses cytokines et médiateurs pro-inflammatoires, les CAR T-cells anti CD19 ont fait objets d'essais thérapeutiques dans de nombreuses MAI, particulièrement chez les patients en poussée sévère, avec de nombreuses atteintes systémiques et ne répondant pas aux traitements actuels. Les premiers résultats sont prometteurs et ont été couronnés de succès. [5-6]

Historique :

En 1891, William B Coley : Considéré comme le père de l'immunothérapie a envisagé pour la première fois l'idée d'«**Exploiter le système immunitaire pour traiter les cancers**».

En 1956, E. Donnal Thomas : succès de la première greffe de moelle osseuse et l'émergence du principe de « **perfuser des cellules à un patient atteint de cancer** ».

En 1987, Yoshikazu Kurosaw: concept des CAR-T et de « Récepteur d'Antigène Chimérique » abordé pour la première fois.

En 1998, Carl June : a établi les grands principes et sera considéré comme le **pionnier de l'immunothérapie par CAR-T Cells**.

En 2010, le premier succès du traitement par CAR-T Cells d'un patient atteint d'un lymphome et réalisé au National Cancer Institute's Center for Cancer Research aux Etats Unis. Un an plus tard, rémission complète des thérapies chez deux patients atteints de leucémie traités par CAR-T

En 2017, KYMRIAH® est le premier CAR-T Cells à obtenir l'autorisation de la Food and Drug Administration(FDA) dans l'indication des Leucémies Aiguës Lymphoblastique (LAL) B de l'enfant et du jeune adulte. Ainsi que le YESCARTA® dans le traitement du Lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LBDGC) en rechute ou réfractaire et le lymphome médiastinal diffus en rechute ou réfractaire. [7-8].

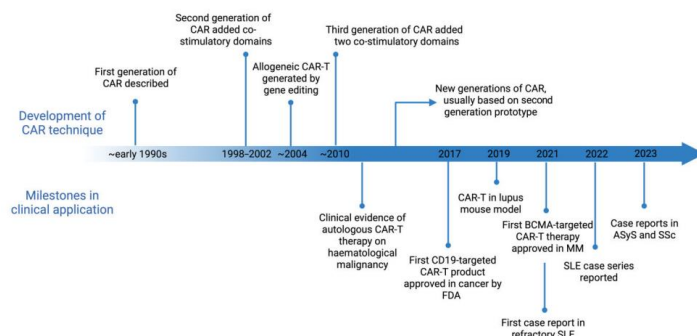


Figure 1. Histoire d'évolution dans la mise au point de la thérapie CART-cells ²⁶

Principe :

Le principe repose sur l'utilisation de cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique. Il s'agit d'un **TCR génétiquement modifié** à l'aide d'un vecteur viral pour permettre la reconnaissance d'une protéine précise exprimée par les cellules cancéreuses et menant ainsi à sa lyse. (figure 2).

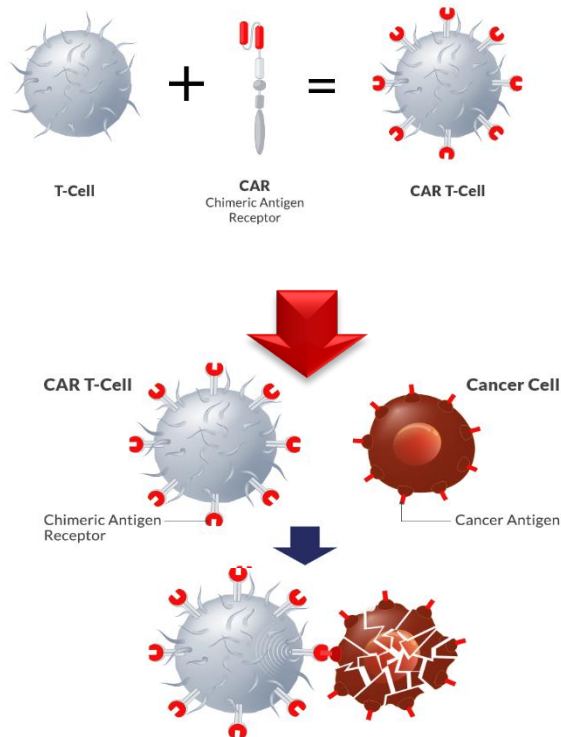


Figure 2. Principe de la thérapie CAR T-cells

Les **lymphocytes T autologues** provenant du patient, prélevés puis modifiés génétiquement in vitro de manière à leur faire exprimer un récepteur spécifique. En effet, une séquence génique codant pour un TCR chimérique: **CAR** (Chimeric Antigen Receptor), est introduite dans les Lymphocytes T. Une fois la séquence traduite, le lymphocyte T exprimera ce CAR à sa surface. [9]

Une fois réinjectés au patient, les lymphocytes sont capables de reconnaître les cellules cibles (tumorales ou auto réactives) exprimant le marqueur correspondant, puis d'induire spécifiquement la destruction de ces cellules par cytotoxicité directe. [10]

Structure :

La structure de base comporte 3 parties :

Domaine extracellulaire :

(VH) et (VL) réarrangés et codent pour une protéine linéaire: single chain fragment variable (scFv), hautement spécifique $\approx$ Fab $\rightarrow$ liaison à l'antigène. N'a pas besoin de présentation Ag.

Domaine transmembranaire :

Spacer ou linker qui assure la liaison entre le domaine extracellulaire et la région transmembranaire. Cette partie est souvent dérivée de la région charnière d'une IgG1.

Domaine intracellulaire

Ce domaine assure la transduction du signal d'activation. Il est constitué du complexe habituel

du domaine intracellulaire d'un TCR: chaîne ζ du complexe CD3 (CD3 ζ).

Et c'est aussi cette portion qui va évoluer et se développer avec les différentes générations de CAR-T Cells.

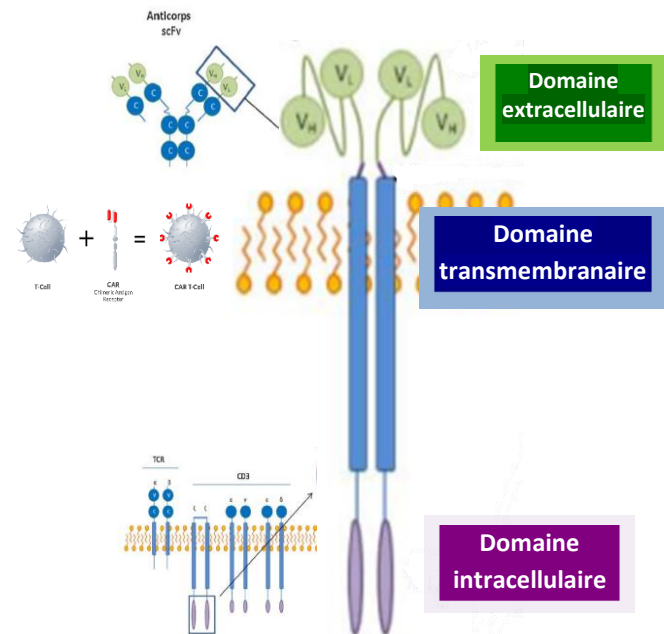


Figure 3. Structure de base

Première génération : ont les caractéristiques suivantes :

- La région variable (domaine scFv) est d'origine murine.
- Un défaut d'activation lymphocytaire et faible persistance in vivo.
- Une réponse anti-tumorale modeste et par conséquence ils n'ont pas d'application thérapeutique.

Deuxième génération :

- Possède un domaine de co-stimulation CD28 ajouté à leur domaine intracellulaire. Ce signal permet au lymphocyte la sécrétion d'IL-2, qui représente un signal autocrine essentielle pour l'activation, prolifération et de survie des lymphocytes.
- Cette génération est à l'origine des premiers succès des essais cliniques puisque des spécialités sont actuellement disponibles sur le marché:
 - YESCARTA® (Axicabtagene ciloleucel)
 - KYMRIAH® (Tisagenlecleucel)

Troisième génération :

- Possèdent deux domaines de co-stimulation supplémentaires (CD28 et OX40) et cela a permis d'améliorer

notamment leur fonction de persistance comparé aux CAR-T Cells des générations précédentes.

- Ces lymphocytes T sont donc capables de sécrétion autocrine d'IL-2 et une plus grande capacité de prolifération après une exposition répétée à l'antigène.

Quatrième génération :

Appelé également « **TRUCKS** » pour T-Cell **R**edirected for **U**niversal **C**ytokine-mediated **K**illing.

- Il représente une association d'un CART Cells de deuxième génération avec un transgène codant pour une cytokine.
- La sécrétion de cette cytokine est particulièrement importante dans le cadre d'une utilisation antitumorale puisqu'elle permet l'activation et la différenciation des lymphocytes Th1 anti-tumoraux, ainsi que la protection des CAR-T Cells du microenvironnement tumoral inhibiteur. De plus, ces cytokines vont permettre le recrutement des cellules immunitaires d'activité anti-tumorale, comme les cellules cytotoxiques naturelles NK et les macrophages.

En revanche, ces cellules pourraient présenter l'inconvénient du « *off target off tumor* » et induire des lésions dans les tissus sains. [11-12]

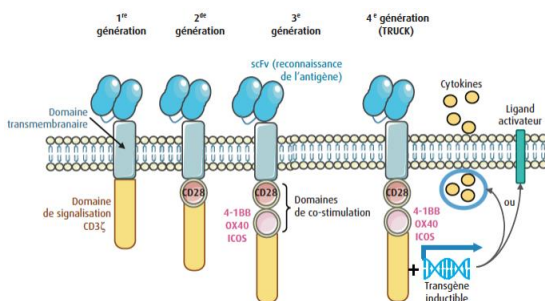


Figure 4. Les différentes générations des CART-Cells

Procédure de fabrication

En résumé, le processus de fabrication des CART-cells passe par des phases différentes mais il existe des étapes communes à tous les processus qui sont:

- ① Leucaphérèse
- ② Sélection des cellules et transport
- ③ Culture et activation des cellules isolées
- ④ Transfert du gène codant pour les CAR-T Cells
- ⑤ Expansion in vitro
- ⑥ Contrôle qualité et cryo-préservation

Et vérification de l'innocuité, de la stérilité, la pureté, l'activité et l'identité.

Choix de la cible :

Pour une meilleure efficacité, la cible doit être exprimée de façon uniforme, et en quantité importante sur les cellules ciblées. En plus, elle doit être d'expression sélective sur les cellules cibles qu'on souhaite éliminer (tumoraux par exemple) afin d'éviter l'effet « **on-target/off-tumor** », quand l'expression de la cible est partagée également sur les cellules et tissus sains et induire ainsi la destruction des cellules cibles mais aussi des tissus sains.

De nombreux antigènes cibles ont été sélectionnés dans les hémopathies malignes et les tumeurs solides. Les CAR-T cells dirigées contre le CD19 ont démontré une bonne efficacité dans le traitement des hémopathies lymphoïdes B en raison de la forte expression de cette cible par les clones B tumoraux alors que le CD19 n'est pas exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques. En revanche, le CD19 est exprimé sur les lymphocytes B non tumoraux et l'administration des CAR-T cells anti CD19 peut s'accompagner d'aplasie B et d'une hypogammaglobulinémie profonde avec donc une susceptibilité importante au risque infectieux. [13-14]

Effets indésirables

L'administration de cellules CAR-T peut être à l'origine d'effets indésirables risquant d'engager le pronostic vital des patients. Ces effets apparaissent le plus souvent à court terme, dans les semaines suivant l'injection.

Les deux principaux effets les plus redoutés et les plus souvent observés chez les patients traités par CAR-T cells sont le Syndrome de Relargage Cytokinique (CRS) et la toxicité neurologique.

Le CRS est l'effet indésirable le plus fréquent et même si celui-ci peut être en partie contrôlé, une surveillance rigoureuse du patient est cruciale, particulièrement les 14 premiers jours suivant l'administration.

Sur le plan physiopathologique, il s'agit d'une réponse inflammatoire systémique avec des taux très élevés de cytokines inflammatoires circulantes : $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, ...

En fonction du grade de sévérité, la prise en charge peut se faire par l'administration de corticoïdes associés ou non à un anti IL-6. [15-16]

CART Cells dans les Maladies auto immunes

Les maladies auto immunes (MAI) sont un groupe de pathologies complexes chroniques et multi systémiques avec un risque important de mortalité. La prise en charge des patients s'est beaucoup améliorée ces dernières années en raison de l'élaboration de nouveaux critères de diagnostic et de classifications révisés, de plus en plus sensibles et spécifiques, ainsi que le développement de nouvelles thérapies ciblées dirigées contre des récepteurs et des marqueurs inflammatoires

impliqués dans la physiopathologie des MAI. Le succès observé des CART Cells anti CD19 en onco-hématologie et plus particulièrement dans le traitement des lymphomes B réfractaires aux thérapies conventionnelles a conduit à de nouveaux espoirs thérapeutiques dans le traitement de certaines formes sévères des MAI et en échec aux traitements habituels.

La thérapeutique qui a fait objet de nombreux essais thérapeutiques est la CART-Cell anti CD19. En effet, le lymphocyte B joue un rôle central dans la physiopathologie des MAI, essentiellement à travers la production d'auto anticorps, et la libération de nombreuses cytokines de propriétés pro-inflammatoires. [17-18]

Mougiakakos et al, étaient les premiers à utiliser les cellules T autologues CART anti CD19 chez une jeune patiente de 20 ans suivi pour un Lupus Erythémateux systémique (LES) réfractaire. [19]

La patiente avait une néphrite lupique active, une péricardite, une endocardite, une pleurésie, des éruptions cutanées et une atteinte articulaire, et un traitement inefficace avec des glucocorticoïdes à haute dose et plusieurs immunosuppresseurs, y compris deux produits biologiques ciblant les cellules B, le rituximab et le belimumab. La patiente a reçu les cellules CAR T à une dose de 1,1 106 cellules / kg de poids corporel en une fois, et a connu une rémission rapide dans les 44 jours, non seulement sur le plan sérologique avec des anticorps anti dsDNA revenus négatifs et normalisation des fractions C3 et C4 du complément, mais aussi cliniquement avec passage de la protéinurie de plus de 2000mg à une protéinurie <250mg/24heures et un score SLEDAI-SELENA de 16 à 0. Aucun effet indésirable n'a été observé chez elle dans les 7 semaines de suivi. Une faible dose de Prednisolone a été maintenue après la lymphodéplétion et il a été interrompu avec succès sans aucun signe de rechute de la maladie pendant une période allant jusqu'à 18 mois. [20]

La même équipe a également reporté un groupe de cinq patients lupiques traités avec succès par les CAR-T anti CD19 [23]. Les patients étaient âgés entre 18 à 24 ans et avaient tous une atteinte multi systémique avec des scores SLEDAI-2K entre 8 et 16. Une amélioration significative a été observée au bout de 3 mois. [21]

Les événements indésirables observés étaient limités à la NCS de grade 1 chez trois patients sur cinq. Ces cas de NCS de grade 1 ont été traités avec succès. Les cinq patients sont restés stables sans traitement maintenus et en rémission pendant la période de suivi. [22]

En résumé, le traitement par les CAR-T anti CD19 a démontré son efficacité et sa tolérance chez les patients atteints de LES en rechute et réfractaire

aux traitements habituels, comme l'atteste le suivi des patients à long terme.

Des cas de Sclérodémie Systémique (SS) sévères et réfractaires ont également été traités par la thérapie CART-Cells anti CD19 [25]. Un patient de 60 ans présentant une SS cutanée diffuse, présentant des autoanticorps anti-ARN polymérase III et une atteinte multi systémique, a reçu une thérapie CAR-T ciblée par CD19 à une dose de 1,0 106cellules / kg de poids corporel. En raison d'une insuffisance rénale, le patient a reçu une dose réduite de fludarabine et de cyclophosphamide pour le conditionnement à la lymphodéplétion. Après le traitement CAR-T, une amélioration significative des manifestations cardiaques, pulmonaires, articulaires et cutanées à 3 et 6 mois de suivi a été observée.

En revanche, un syndrome de relargage cytokinique de grade 1 a été reporté. [23]

Une application similaire a été rapportée chez deux patientes avec un syndrome des anti synthétases. Après traitement, les deux patients ont montré une amélioration clinique rapide avec un anticorps anti-Jo-1 négatif, une diminution du taux de créatine kinase, une amélioration du score tests manuels sur les muscles et un meilleur score global d'évaluation. Les deux patients ont développé un CRS de grade 1 et un seul patient a reçu du tocilizumab. [24-25]

Un nombre croissant de cas de patients traités par la thérapie CART-cells continue d'être publié.

Conclusion

Les nouvelles thérapies basées sur les cellules CAR-T anti CD19 ont démontré une efficacité et une tolérance significatives au cours des dernières années dans le traitement des hémopathies B réfractaires, conduisant à la réflexion de leur potentielle utilisation dans les maladies auto-immunes, en raison de l'implication centrale des Lymphocytes B dans la physiopathologie des MAI. Les premiers résultats sont prometteurs, particulièrement dans les formes les plus sévères, en échec des traitements déjà existants.

Références bibliographiques

1. Schett, G., Müller, F., Taubmann, J. *et al.* Advancements and challenges in CAR T cell therapy in autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* **20**, 531–544 (2024)
2. Nair R, Westin J. CAR T-Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1244:215-233
3. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy

- for human cancer. *Am J Hematol.* 2019 May;94(S1):S3-S9.
4. Zheng Z, Li S, Liu M, Chen C, Zhang L, Zhou D. Fine-Tuning through Generations: Advances in Structure and Production of CAR-T Therapy. *Cancers (Basel).* 2023 Jul 3;15(13):3476.
5. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet.* 2023 Nov 25;402(10416):2034-2044.
6. Blache U, Tretbar S, Koehl U, Mougiakakos D, Fricke S. CAR T cells for treating autoimmune diseases. *RMD Open.* 2023 Nov 23;9(4):e002907.
7. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol.* 2023 May 15;14:1188049.
8. Wang C, Wang J, Che S, Zhao H. CAR-T cell therapy for hematological malignancies: History, status and promise. *Heliyon.* 2023 Nov 7;9(11):e21776.
9. Ohno R, Nakamura A. Advancing autoimmune Rheumatic disease treatment: CAR-T Cell Therapies - Evidence, Safety, and future directions. *Semin Arthritis Rheum.* 2024 Aug;67:152479.
10. Jogalekar MP, Rajendran RL, Khan F, Dmello C, Gangadaran P, Ahn BC. CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments. *Front Immunol.* 2022 Jul 22;13:925985.
11. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019 Mar;34:45-55.
12. Ayala Ceja M, Khericha M, Harris CM, Puig-Saus C, Chen YY. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *J Exp Med.* 2024 Feb 5;221(2):e20230903.
13. Roddie C, O'Reilly M, Dias Alves Pinto J, Vispute K, Lowdell M. Manufacturing chimeric antigen receptor T cells: issues and challenges. *Cytotherapy.* 2019 Mar;21(3):327-340.
14. Ramesh P, Hui HYL, Brownrigg LM, Fuller KA, Erber WN. Chimeric antigen receptor T-cells: Properties, production, and quality control. *Int J Lab Hematol.* 2023 Aug;45(4):425-435.
15. Hughes AD, Teachey DT, Diorio C. Riding the storm: managing cytokine-related toxicities in CAR-T cell therapy. *Semin Immunopathol.* 2024 Jul 16;46(3-4):5.
16. Miao L, Zhang Z, Ren Z, Li Y. Reactions Related to CAR-T Cell Therapy. *Front Immunol.* 2021 Apr 28;12:663201.
17. Song Y, Li J, Wu Y. Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies of autoimmune disorders. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Oct 4;9(1):263.
18. Orvain C, Boulch M, Bousso P, Allanore Y, Avouac J. Is There a Place for Chimeric Antigen Receptor-T Cells in the Treatment of Chronic Autoimmune Rheumatic Diseases? *Arthritis Rheumatol.* 2021 Nov;73(11):1954-1965.
19. Mougiakakos D, Kronke G, Volkl S et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2021;385:567-9.
20. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet* 2023.
21. Mackensen A, Muller F, Mougiakakos D et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2022;28:2124-32. 24.
22. Taubmann J, Muller F, Boeltz S et al. OP0141 long term safety and efficacy of car-T cell treatment in refractory systemic lupus erythematosus—data from the first seven patients. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(Suppl 1):93-4.
23. Bergmann C, Muller F, Distler JHW et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (SSc) using CD19-targeted CAR T cells. *Ann Rheum Dis* 2023;82:1117-20.
24. Muller F, Boeltz S, Knitza J et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome. *Lancet* 2023;401:815-8. 27.
25. Pecher AC, Hensen L, Klein R et al. CD19-targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome. *JAMA* 2023;329:2154-62
26. Lyu X, Gupta L, Tholouli E, Chinoy H. Chimeric antigen receptor T cell therapy: a new emerging landscape in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2024 May 2;63(5):1206-1216.