



## « Les immunothérapies sont l'avenir de la rhumatologie »

Au début des années 2000, l'immunothérapie s'invitait en rhumatologie avec l'arrivée des anticorps anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde. 25 ans plus tard, l'ensemble des rhumatismes inflammatoires chroniques, et même certaines pathologies mécaniques, comme l'ostéoporose en bénéficient. Cet essor des immunothérapies en rhumatologie devrait encore s'amplifier dans les années à venir comme le souligne le Pr Xavier Mariette\*, qui co-présidera, avec le Pr Jean Sibilia, le prochain colloque C2i dédié à l'Immuno-Rhumatologie (2 & 3 avril 26 ; Institut Pasteur, Paris).

Crédit photo : CYIM

25 ans après l'arrivée des anti-TNF dans la PR, peut-on dire que l'immunologie thérapeutique concerne désormais la quasi-totalité du champ de la rhumatologie ?

Pr Xavier Mariette : C'est le cas. La rhumatologie a figuré parmi les premières disciplines à bénéficier des thérapeutiques immunologiques, après l'hématologie. Ces approches ont profondément modifié la prise en charge de nombreuses pathologies rhumatologiques avec une accélération ces 5 dernières années.

On dispose aujourd'hui de plus de 20 médicaments ciblant le système immunitaire, répartis en plusieurs classes pharmacologiques.

Dans la PR, plusieurs mécanismes d'action sont ciblés : les anti-TNF, les anti-IL-6, les inhibiteurs de la co-stimulation lymphocytaire, les traitements dirigés contre les lymphocytes B, ainsi que les inhibiteurs de Janus kinases (JAK). Dans les spondylarthrites, les options thérapeutiques comprennent principalement les anti-TNF, les anti-IL-17 et les inhibiteurs de JAK. Dans le lupus érythémateux systémique, les traitements incluent notamment les anticorps anti-BAFF, ainsi que les anticorps anti-lymphocytes B, comme le rituximab ou plus récemment l'obinutuzumab. Dans les vascularites systémiques, les stratégies reposent également sur des traitements dirigés contre les lymphocytes B, en particulier le rituximab. Dans la maladie de Sjögren, il vient d'être démontré tout récemment l'efficacité d'un anticorps anti-BAFF récepteur. Dans l'ostéoporose, certaines biothérapies ciblent des voies impliquées dans le remodelage osseux, notamment les anticorps dirigés contre RANKL.

Aujourd'hui quelle est la part des patients rhumatologiques sous immunothérapie et pour quels bénéfices ?

Si l'on prend l'exemple de la PR, en France, environ 25 à 30 % des patients sont traités par des biothérapies ou traitements immunologiques ciblés, après échec de la 1<sup>re</sup> ligne des traitements conventionnels mais ceci de plus en plus tôt : en l'absence d'efficacité après environ 6 mois de méthotrexate. Parmi les patients recevant ces traitements, près d'un tiers atteint un état de rémission clinique et deux tiers sont en activité faible de la maladie.

Toutefois, l'effet de ces immunothérapies est majoritairement suspensif, même si un espacement des injections peut être souvent envisagé.

D'où le développement de nouvelles approches thérapeutiques visant à obtenir des rémissions prolongées sans traitement.

Vous voulez parler des thérapies cellulaires de type CAR-T cells et des anticorps bispécifiques ?

C'est bien cela : les thérapies de type CAR-T cell sont développées dans le lupus



érythémateux systémique, la PR, ainsi que dans la sclérodermie, les myopathies inflammatoires et la maladie de Sjögren. Le rationnel repose sur le ciblage des lymphocytes B. Les traitements dirigés contre ces cellules, tels que le rituximab, induisent une déplétion partielle, mais sans élimination complète notamment au niveau tissulaire. Les cellules CAR-T correspondent à des lymphocytes T modifiés exprimant un récepteur chimérique, capables de reconnaître et de détruire les lymphocytes B. Pour leur part, les anticorps bispécifiques reconnaissent simultanément un lymphocyte B et un lymphocyte T, induisant l'activation du lymphocyte T, qui assure ensuite la destruction du lymphocyte B.

Le concept des cellules CAR-T est issu des résultats obtenus en hématologie, notamment dans les lymphomes, où certaines réponses thérapeutiques sont exceptionnelles. Leur efficacité est spectaculaire dans des formes réfractaires de maladies auto-immunes ou de rhumatismes inflammatoires, avec la possibilité d'obtenir des rémissions prolongées, pouvant atteindre 4 à 5 ans sans traitement. Ces résultats ouvrent des perspectives en termes de rémission prolongée, voire de guérison, dans certaines formes réfractaires de maladies auto-immunes.

Plusieurs essais cliniques industriels évaluant les CAR-T cell therapy (et les anticorps bispécifiques) sont en cours.

Mais ces traitements restent complexes, reposant sur le prélèvement des lymphocytes du patient, leur modification ex vivo, puis leur réinjection après ingénierie cellulaire. Le principal enjeu concerne donc la capacité de production en milieu académique, afin de limiter la dépendance industrielle.

Dans ce contexte, un projet dénommé Cell Attack est conduit à l'hôpital Bicêtre et au sein de l'Université Paris-Saclay, en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy, visant à développer une production académique de CAR-T cell therapy. Un protocole est en cours de soumission à l'ANSM, avec pour objectif le traitement de patients atteints de maladies auto-immunes réfractaires. Cet essai de type « basket trial » inclut la PR, le lupus, la sclérodermie, les myopathies inflammatoires et la maladie de Sjögren. L'approche repose sur le ciblage d'un mécanisme physiopathologique commun, plutôt que sur des entités nosologiques distinctes. Dans toutes ces pathologies, les lymphocytes B jouent un rôle central. L'objectif est d'obtenir une déplétion complète sanguine et tissulaire. Après élimination, la reconstitution du compartiment B survient après environ 3 mois, avec émergence de lymphocytes B naïfs dépourvus de propriétés auto-immunes. Ce mécanisme permet d'expliquer les rémissions prolongées observées : en quelques sortes un « reset » immunologique, modifiant ainsi l'histoire naturelle de la maladie.

Quand espérez-vous débiter ce programme Cell Attack ?

L'IGR a validé la faisabilité et de la sécurité du procédé, notamment à travers des « runs à blanc » ayant démontré la capacité à modifier les lymphocytes dans des conditions sécurisées et à produire des CAR-T cells entièrement académiques. L'objectif est d'initier le traitement des premiers patients avant la fin 2026 ou au début de 2027.

Il faut insister sur le fait que les CAR-T cell therapy restent des traitements techniquement exigeants, avec un coût élevé, estimé autour de 300 000 €. Le développement académique vise une réduction de ce coût, avec un objectif d'environ 80 000 €, ce qui reste élevé. C'est pourquoi l'alternative que constituent les anticorps bispécifiques nous intéresse tant. Ces molécules possèdent deux sites de liaison : l'un dirigé contre le lymphocyte B, l'autre contre le lymphocyte T. Ce double ciblage induit un rapprochement cellulaire et une activation du lymphocyte T, conduisant à la destruction du lymphocyte B : une interaction spatiale et fonctionnelle entre les deux populations cellulaires. Ainsi, cette stratégie reproduit le principe d'activation cytotoxique observé avec les CAR-T, mais sans recours à une modification cellulaire ex vivo. L'administration



repose sur des injections IV ou SC en nombre limité (de l'ordre de 2 à 4), permettant une déplétion des lymphocytes B suivie de leur reconstitution. Des essais cliniques industriels sont en cours avec ces anticorps bispécifiques. Par ailleurs, des stratégies de repositionnement de molécules déjà utilisées en hématologie, notamment dans les lymphomes et le myélome, sont explorées dans des formes très réfractaires de maladies auto-immunes.

La question actuelle porte donc sur la comparaison entre CAR-T cell therapy et anticorps bispécifiques. Car en cas d'efficacité comparable, ces derniers représenteraient une option thérapeutique privilégiée, en raison de leur simplicité d'utilisation.

Qu'en est-il de l'ARN thérapie, étape supplémentaire dans le développement des immunothérapies ?

Alors que le principe des CAR-T cell therapy repose sur une modification ex vivo de l'ADN des lymphocytes du patient, l'idée est de réaliser cette modification directement in vivo, avec l'administration d'ARN messenger contenant l'information nécessaire pour cibler le lymphocyte B. Cet ARN est capté par les lymphocytes T, ne s'intègre pas dans l'ADN des lymphocytes et est traduit en protéines qui vont induire la transformation des lymphocytes T en cellules effectrices cytotoxiques dirigées contre les lymphocytes B. Des essais cliniques de phase I doivent débiter. Des inclusions sont prévues à partir de la fin de l'année 2026, avec participation de centres français à des essais internationaux. De premiers résultats suggèrent une efficacité et un potentiel thérapeutique élevés.

Il y a 10 ans, l'hypothèse d'obtenir une rémission prolongée, voire une guérison de certaines maladies auto-immunes n'était même pas envisageable ?

Oui et nous sommes plein d'espoirs. Les maladies auto-immunes touchent près de 10 % de la population générale. Elles impliquent de multiples acteurs cellulaires (lymphocytes T, monocytes, macrophages, fibroblastes, cellules NK), organisés en réseau. Les observations suggèrent qu'une élimination complète d'un acteur central, en particulier le lymphocyte B, pourrait entraîner une désorganisation globale de ce réseau immunopathologique. Les résultats reposent encore sur des essais ouverts, non contrôlés. Une validation par des essais randomisés est nécessaire afin de démontrer la supériorité de ces approches par rapport aux traitements actuels. Mais cela ne doit pas nous faire oublier que ces derniers ont déjà permis d'importants progrès au cours des deux dernières décennies. À condition de connaître leurs mécanismes d'action et leur profil de tolérance.

C'est pourquoi, la formation des praticiens constitue un enjeu majeur, d'autant plus qu'une évolution réglementaire récente a autorisé la prescription des immunothérapies en pratique de ville, et non plus réservée au milieu hospitalier. Cette extension implique une montée en compétence des spécialistes concernés (rhumatologues, internistes, neurologues, gastro-entérologues, dermatologues, neurologues...).

C'est l'objectif du colloque C2i - Colloque Intensif d'Immuno-Rhumatologie (2 & 3 avril 2026 ; Institut Pasteur, Paris) de mettre à jour la formation de collègues de différentes spécialités dans le domaine de l'immunothérapie des maladies auto-immunes.

Propos recueillis par Hélène Joubert

