



**HAL**  
open science

## Prérequis et organisation du parcours de soins en vue de l'utilisation d'une thérapie cellulaire ou génique par cellules stromales mésenchymateuses (CSM) ou par cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells) chez les patients avec maladies auto-immunes systémiques

Christina Castilla-Llorente, Agnès Bonnin, Pauline Lansiaux, Jean-Jacques Tudesq, Clément Beuvon, Jean-Roch Fabreguettes, Yves-Marie Pers, Grégory Pugnet, Alexandre Thibault Jacques Maria, Mathieu Puyade, et al.

### ► To cite this version:

Christina Castilla-Llorente, Agnès Bonnin, Pauline Lansiaux, Jean-Jacques Tudesq, Clément Beuvon, et al.. Prérequis et organisation du parcours de soins en vue de l'utilisation d'une thérapie cellulaire ou génique par cellules stromales mésenchymateuses (CSM) ou par cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells) chez les patients avec maladies auto-immunes systémiques. Bulletin du Cancer, 2025, 112 (1), pp.536-553. 10.1016/j.bulcan.2024.06.008 . hal-04694757

**HAL Id: hal-04694757**

**<https://hal.science/hal-04694757v1>**

Submitted on 21 Feb 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



## Prérequis et organisation du parcours de soins en vue de l'utilisation d'une thérapie cellulaire ou génique par cellules stromales mésenchymateuses (CSM) ou par cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells) chez les patients avec maladies auto-immunes systémiques

Christina Castilla-Llorente<sup>1</sup>, Agnès Bonnin<sup>2</sup>, Pauline Lansiaux<sup>3,4</sup>, Jean-Jacques Tudesq<sup>5</sup>, Clément Beuvon<sup>6</sup>, Jean-Roch Fabreguettes<sup>7</sup>, Yves-Marie Pers<sup>8,9</sup>, Grégory Pugnet<sup>10</sup>, Alexandre Thibault Jacques Maria<sup>11</sup>, Mathieu Puyade<sup>12,13</sup>, Fanny Urbain<sup>14</sup>, Louis Terriou<sup>15,16</sup>, Vincent Poindron<sup>17</sup>, Marie Jachiet<sup>18</sup>, Carlotta Cacciatore<sup>3,4</sup>, Alain Lescoat<sup>19</sup>, Pedro Henrique Prata<sup>20</sup>, Ingrid Munia<sup>3,4</sup>, Isabelle Madelaine<sup>21,27</sup>, Catherine Thieblemont<sup>22</sup>, Karin Tarte<sup>23</sup>, Ibrahim Yakoub-Agha<sup>24</sup>, Leonardo Magro<sup>25</sup>, Dominique Farge<sup>2,4,26</sup>, Zora Marjanovic<sup>2</sup>

Disponible sur internet le :  
5 septembre 2024

- Département d'hématologie, Gustave-Roussy Cancer Campus, 114, rue Edouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France
- Service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
- Unité de médecine interne (UF04) : CRMR MATHEC, maladies auto-immunes et thérapie cellulaire, Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Île-de-France, AP-HP, hôpital St-Louis, 75010 Paris, France
- URP3518, IRSI, recherche clinique en hématologie, immunologie et transplantation, université Paris Cité, 75010 Paris, France
- Service d'hématologie clinique, CHU de Montpellier, université de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France
- Service de médecine interne et maladies infectieuses, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France
- Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS), Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 75005 Paris, France
- Inserm UMR 1183, Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy, University of Montpellier, 34298 Montpellier, France
- Inserm, Clinical immunology and osteoarticular diseases Therapeutic Unit, Lapeyronie University Hospital, CHU Montpellier, IRMB, University of Montpellier, Montpellier, France
- Service de médecine interne et immunologie clinique, CHU de Toulouse Rangueil, 2, rue Viguerie, 31059 Toulouse, France
- Médecine interne et immuno-oncologie (MedI20), CHU de Montpellier, hôpital Saint-Eloi, université de Montpellier, Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy (IRMB), 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France
- Service de médecine interne et maladies infectieuses, CIC-1402, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France
- Université de Poitiers, 9, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France
- Service de médecine interne 2, Sorbonne Université, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), groupement hospitalier Pitié-Salpêtrière, Centre de référence pour le lupus, le syndrome des anti-phospholipides et autres maladies auto-immunes rares, Paris, France

15. Département de médecine interne et immunologie clinique, CHU de Lille, 59000 Lille, France
16. Centre de référence des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (CERAINO), 59000 Lille, France
17. Service d'immunologie clinique et médecine interne, centre de références des maladies auto-immunes et systémiques rares (CNR RESO), hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France
18. Service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, université Paris Cité, Paris, France
19. Department of Internal Medicine & Clinical Immunology, Rennes University Hospital, 35000 Rennes, France
20. Hematology and transplantation unit, Saint-Louis Hospital, AP-HP, Paris, France
21. Pharmacie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France
22. Hémato-oncologie, DMU DHI, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 75010 Paris, France
23. Équipe labellisée Ligue, UMR\_S 1236, Inserm, Université de Rennes, EFS Bretagne, Rennes, France
24. Inserm U995, CHU de Lille, LIRIC, université de Lille, 59000 Lille, France
25. Unité d'allogreffe, maladies du sang, CHRU, 59000 Lille, France
26. Department of Medicine, McGill University, H3A 1A1 Montreal, Canada
27. Société française de pharmacie oncologique (SFPO), Paris, France

#### Correspondance :

**Zora Marjanovic**, Service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France.  
[zora.marjanovic@aphp.fr](mailto:zora.marjanovic@aphp.fr)

#### Mots clés

Maladies auto-immunes systémiques  
 Cellules stromales mésenchymateuses  
 Lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène

#### ■ Résumé

Le traitement de première intention des maladies auto-immunes systémiques repose sur l'utilisation de différents types de médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, utilisés seuls ou en association, selon des schémas standardisés dits de référence. Leur utilisation prolongée, lorsque la maladie auto-immune est réfractaire aux traitements de référence, est associée à une morbidité et une mortalité élevées. Plus récemment, l'utilisation de médicaments de thérapies innovantes, dont l'effet thérapeutique est médié par des cellules génétiquement modifiées ou non, constitue une approche prometteuse pour le traitement des maladies auto-immunes, notamment : a) les cellules stromales mésenchymateuses aux propriétés immunomodulatrices, antifibrosantes et pro-angiogéniques et b), les lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (*CAR-T cells*) permettant de cibler et d'éliminer des lymphocytes B autoréactifs, et de rétablir la tolérance dans les organes affectés. L'utilisation des thérapies cellulaires innovantes, cellules stromales mésenchymateuses ou CAR-T, dans des indications d'exception chez des patients atteints de maladies auto-immunes systémiques sévères résistantes aux traitements classiques soulève des questions essentielles par rapport aux médicaments traditionnels, dans la définition des circuits de production et de délivrance, mais aussi dans la prise en charge clinique et le suivi des patients traités. Le présent atelier avait pour but : a) d'identifier les prérequis permettant aux hôpitaux français de s'organiser efficacement pour répondre aux sollicitations de promoteurs d'essais cliniques visant à évaluer l'utilisation des cellules stromales mésenchymateuses ou des *CAR-T cells* dans les maladies auto-immunes et b) de détailler chaque étape du parcours de soins des patients traités par médicaments de thérapies innovantes pour leur maladie auto-immune, en soulignant le rôle fondamental d'un binôme spécialiste de la maladie et spécialiste en thérapie cellulaire innovante. Les considérations relatives à la sécurité des patients sont primordiales pour la sélection des patients, qui doit être validée collectivement en réunion de concertation pluridisciplinaire, sur la base d'une évaluation détaillée clinique et paraclinique récente (moins de trois mois) du patient. La procédure de traitement par cellules stromales mésenchymateuses et *CAR-T cells* et le suivi des patients sont effectués dans des centres accrédités par la SFGM-TC, en étroite collaboration avec les spécialistes des maladies auto-immunes considérées.

**Keywords**

Systemic autoimmune  
rheumatological diseases  
Mesenchymal stromal cells  
Lymphocytes genetically  
modified to express a  
chimeric antigen receptor

**Summary**

**Prerequisite and organisation of health-care pathways for Cell and Gene therapies, using Mesenchymal Stromal Cells (MSC) or Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cells, in patients with autoimmune systemic diseases**

*First-line treatments of autoimmune systemic diseases (ARD) are based on the use of various types of immunosuppressive or immunomodulatory drugs, either alone or in association, according to standardized reference protocols. Prolonged use of these drugs in severe or refractory ARD is associated with high morbidity and increased mortality. Innovative cell therapies represent a new promising approach for patients with ARDs, with the recent clinical use of: a) mesenchymal stromal cells (MSCs), based on their immunomodulatory, antifibrotic and pro-angiogenic properties and b) Chimeric Antigen Receptors (CAR) T cell therapies T lymphocytes, where genetically modified expression of a chimeric antigen receptor (CAR-T cells). Therapeutic use of MSC or CAR-T cells, remains indications of exception in patients with severe ARDs resistant to prior standard therapies with new prerequisite and organisation of health-care pathways as compared to traditional drugs, not only for the Cell and Gene Therapy (CGT) product definition and delivery process, but also for the patient clinical management before and after administration of the CGT product. The aim of this workshop under the auspices of the French Speaking Society of Bone Marrow and Cell transplantation (SFGM-TC) working group on autoimmune diseases (MATHEC) is to describe: a) the prerequisite for French hospitals to set-up the specific health-care pathways for MSC or CART therapy in ARDs patients, in accordance with regulatory and safety needs to perform academic or industry sponsored clinical trials, and b) the care-pathway for ARD patients treated with CGT, highlighting the importance of working in tandem between the ARD and the CAR-T cell specialist all along the indication, procedures and follow-up of ARDs. Patient safety considerations are central to guidance on patient selection to be validated collectively at the multidisciplinary team meeting (MDTM) based on recent (less than 3 months) thorough patient evaluation. MSC and CAR-T procedural aspects and follow-up are then carried out within appropriately experienced and SFGM-TC accredited centres in close collaboration with the ADs specialist.*

**Glossaire**

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>AUCO-28</b>     | Aire sous la courbe (0-28 j)  |
| <b>BCMA</b>        | Antigène de maturation des lymphocytes B                                |
| <b>BMR</b>         | Bactéries multirésistantes  |
| <b>CAR-T cells</b> | Lymphocytes T porteurs d'un récepteur antigénique chimérique            |
| <b>CMF</b>         | Cytométrie en flux  |
| <b>CMV</b>         | Cytomégalovirus   |
| <b>CRS</b>         | Syndrome de relargage des cytokines                                     |
| <b>DLCO</b>        | Diffusion libre du monoxyde de carbone                                  |
| <b>DMARD</b>       | <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>                            |
| <b>EBMT</b>        | European Society for Blood and Marrow Transplantation                   |
| <b>EBV</b>         | Virus d'Epstein-Barr  |
| <b>ECG</b>         | Électrocardiogramme   |
| <b>EEG</b>         | Électroencéphalogramme  |
| <b>EFR</b>         | Explorations fonctionnelles respiratoires                               |
| <b>FAI2R</b>       | Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares |
| <b>FEVG</b>        | Fraction d'éjection du ventricule gauche                                |
| <b>FGF</b>         | <i>fibroblast growth factor-basic</i>                                   |
| <b>HGF</b>         | Hepatocyte growth factor  |
| <b>ICANS</b>       | Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome                  |
| <b>IRM</b>         | Imagerie par résonance magnétique                                       |

|                |   |
|----------------|---|
| <b>ISCT</b>    | International Society for Cell & Gene Therapy                     |
| <b>JACIE</b>   | Joint accreditation committee for ISCT Europe and EBMT            |
| <b>LCR</b>     | Liquide céphalo-rachidien   |
| <b>MATHEC</b>  | Maladies auto-immunes et thérapie cellulaire                      |
| <b>MSC</b>     | Mesenchymal Stromal Cell  |
| <b>MTI</b>     | Médicament de thérapie innovante                                  |
| <b>PAP</b>     | Pression artérielle pulmonaire                                    |
| <b>PCR</b>     | Polymerase Chain Reaction   |
| <b>PNDS</b>    | Protocole national de diagnostic et de soins                      |
| <b>PNMR</b>    | Plan national maladies rares                                      |
| <b>SFGM-TC</b> | Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire |
| <b>VEGF</b>    | <i>Vascular endothelial growth factor</i>                         |
| <b>VHB</b>     | Virus de l'hépatite B   |
| <b>VHC</b>     | Virus de l'hépatite C   |
| <b>VIH</b>     | Virus de l'immunodéficience humaine                               |
| <b>ViT</b>     | Vitesse du flux de régurgitation tricuspide                       |

## Questions posées

Les recommandations ont pour objectifs de répondre aux questions suivantes :

- Quel est le rationnel d'utilisation des cellules stromales mésenchymateuses pour les maladies auto-immunes (MAI) systémiques et quelles sont les données disponibles sur leur utilisation ?
- Quel est le rationnel d'utilisation des lymphocytes T porteurs d'un récepteur antigénique chimérique (*CAR-T cells*) pour les maladies auto-immunes systémiques et quelles sont les données disponibles sur leur utilisation ?
- Quels sont les intervenants impliqués dans le parcours de soins des patients candidats et traités par médicaments de thérapie innovante (MTI) pour maladie auto-immune systémique et quelles organisations établir entre les structures ?
- Quel est le parcours de soins du patient atteint de maladie auto-immune systémique traité par cellules stromales mésenchymateuses ou *CAR-T cells* ?
  - Quels sont les patients candidats ? Quels sont les examens complémentaires indispensables avant traitement ?
  - Pour les Cellules Stromales Mésenchymateuses : quelles adaptations thérapeutiques sont nécessaires avant injection de cellules stromales mésenchymateuses ? Quelles sont les modalités d'hospitalisation lors de l'administration et le suivi après la période initiale d'hospitalisation ?
  - Pour les *CAR-T cells* : quel est le parcours spécifique pour les patients : éligibilité et inscription, organisation du traitement d'attente, leucaphérèse, hospitalisation pour l'administration et suivi après la période initiale d'hospitalisation ?
  - Quelles sont les complications potentielles après traitement par *CAR-T cells* ?
  - Quels sont les déclarations et enregistrements des données nécessaires pour les produits administrés et pour le suivi des patients traités ?

## État actuel de la question

Le traitement de première intention des maladies auto-immunes (8-10 % de la population), notamment systémiques, repose sur l'utilisation de différents types de médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, incluant les biothérapies, utilisés seuls ou en association, selon des schémas standardisés dits de référence (validés par consensus d'experts sur niveau de preuve établi). Leur utilisation prolongée, lorsque la maladie auto-immune systémique est réfractaire aux traitements, est associée à une morbidité et une mortalité élevées en raison : a) de l'évolutivité de la maladie auto-immune systémique elle-même ; b) des complications (infectieuses, néoplasiques, vasculaires et métaboliques) induites par la corticothérapie et les autres médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs prescrits au long cours chez des patients avec de nombreuses comorbidités associées aux séquelles de la maladie

auto-immune. Dans ce contexte, l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), constitue aujourd'hui un traitement validé (niveau de preuve grade A) par les différentes sociétés savantes nationales et internationales, notamment pour les formes précoces sévères de sclérodémie systémique [1-3], sur des indications bien définies. Pour les patients avec sclérodémie systémique ne remplissant pas ces indications et pour d'autres maladies auto-immunes systémiques sévères ou réfractaires, pour lesquelles l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'a pas démontré son efficacité ou ne peut être envisagée compte tenu de la sévérité des patients (Lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, myopathies inflammatoires), d'autres thérapies innovantes sont aujourd'hui en cours de développement.

Ainsi en France aujourd'hui, l'utilisation de cellules stromales mésenchymateuses ou de lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (*CAR-T cells*) est possible dans le cadre respectif de traitement d'essais cliniques académiques ou industriels, avec des résultats prometteurs dans certaines indications bien ciblées. Leur positionnement est donc à l'étude. Ces médicaments dont l'effet thérapeutique est médié par des cellules, génétiquement modifiées ou non, appartiennent à la catégorie des médicaments de thérapies innovantes. Leurs utilisations sont des indications d'exception, envisagées chez des patients atteints de maladies auto-immunes systémiques sévères résistantes aux traitements classiques, et posent donc des questions essentielles par rapport à l'utilisation des médicaments traditionnels. La première spécificité à prendre en considération concerne la définition des circuits de production et de délivrance, et aussi le mode d'organisation des soins à définir et valider avant d'envisager toute prise en charge clinique des patients traités. À partir de l'expérience développée par les membres du réseau MATHEC-SFGM-TC dans le domaine des greffes de cellules souches hématopoïétiques pour les maladies auto-immunes rares (présentées dans le Protocole national de diagnostic et de soins « Greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes » de 2022 [3]), l'objectif de cet article est :

- de fournir aux professionnels concernés les éléments actualisés de prise en charge optimale par thérapie cellulaire en explicitant le parcours de soins d'un patient atteint de maladie auto-immune et traité par thérapie cellulaire ou génique (cellules stromales mésenchymateuses ou *CAR-T cells*) ;
- de définir les bonnes pratiques de prise en charge de ces patients avec maladie auto-immune une fois l'indication de cette thérapie d'exception validée. Cet article a été conçu conformément aux approches utilisées pour des thérapeutiques d'exception en hématologie pour des cancers rares (lymphome cérébral) et en médecine interne au sein de la Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI2R) pour des maladies auto-immunes rares

traités par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Pour ces raisons, ont été créés :

- une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale dédiée depuis 2007 « MATHEC-SFGM-TC »
- un registre national de données pour le suivi des patients avec maladie auto-immune traitée par greffe de cellules souches hématopoïétiques ou par thérapie cellulaire, et ce conformément aux standards français (SFGM-TC) et européens (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*(EBMT)).

L'expérience française concernant l'utilisation des cellules stromales mésenchymateuses depuis dix ans, et plus récemment des *CAR-T cells*, repose sur la mise en application des recommandations européennes [4,5] et françaises [6-8]. La prise en charge simultanée des patients par leur médecin traitant référent, par les spécialistes des services de greffe de cellules souches hématopoïétiques, de thérapie cellulaire et les spécialistes de la maladie auto-immune systémique, est établie selon des procédures conformes à la réglementation sanitaire avant et après traitement par médicaments de thérapies innovantes [4,5]. En effet, l'administration de médicaments de thérapies innovantes requiert un parcours de soins spécifique, selon des pratiques prédéfinies et soumises à autorisations spécifiques à chaque étape de la chaîne de soins. Ces traitements concernent un nombre restreint de patients atteints de maladies auto-immunes rares, réfractaires aux traitements classiques, pris en charge et suivi en centre de référence ou de compétence et travaillant majoritairement dans le cadre du réseau national MATHEC (maladies auto-immunes et thérapie cellulaire, [www.mathec.com](http://www.mathec.com)) sous l'égide la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), en lien avec les services spécifiquement accrédités pour la production, l'administration et le suivi des thérapies innovantes.

Le prix de ces traitements pour la prise en charge des maladies auto-immunes n'est pas aujourd'hui connu de façon précise, mais les montants sans précédent des médicaments de thérapies innovantes actuellement commercialisés en Europe nécessitent de s'interroger sur l'égalité d'accès à ces traitements, et sur la capacité des systèmes de soins – en particulier des systèmes de soins français et européens – à financer ces dépenses nouvelles. Il est vraisemblable que nous assistions rapidement à l'introduction de ces traitements dans l'arsenal de nos stratégies thérapeutiques. L'efficacité clinique de l'utilisation des cellules stromales mésenchymateuses ou des *CAR-Tcells* dans le traitement de ces maladies auto-immunes rares reste à démontrer dans des essais prospectifs randomisés, et nécessitera de résoudre les problèmes d'accessibilité à ces thérapies en concertation préalable avec l'Assurance maladie et les Agences de santé.

## Méthodologie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [8]. Néanmoins, le

terme « d'harmonisation des pratiques » ne reflète pas ici la réalité. Peu de patients ont été traités en France à l'heure de la rédaction du présent document, avec à ce stade un faible nombre de centres et un nombre limité d'essais cliniques utilisant les cellules stromales mésenchymateuses et les *CAR-T cells* à visée thérapeutique dans les maladies auto-immunes. Les recommandations de l'atelier sont donc basées sur une revue exhaustive de la littérature incluant l'expérience de centres étrangers, d'une part, et, d'autre part, sur l'expérience à l'échelon national et international des membres du groupe de travail MATHEC-SFGM-TC qui ont déjà utilisé ces traitements et ont travaillé à préparer l'ouverture des premiers protocoles académiques ou industriels menés en France, en Europe ou en Amérique du Nord. L'expérience clinique acquise lors du traitement et du suivi de l'ensemble des patients français atteints de maladies auto-immunes systémiques sévères et traités par greffe de cellules souches autologues a été prise en compte, ainsi que celle acquise, en France ou à l'étranger, lors du traitement par cellules stromales mésenchymateuses ou par *CAR-T cells* de ce même type de patients. Cette démarche a été complétée par une revue des textes réglementaires et du référentiel FACT-JACIE (*Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy and the Joint Accreditation Committee-ISCT and EBMT*).

Cet atelier a regroupé des spécialistes des maladies auto-immunes, des cliniciens hématologistes et réanimateurs, des médecins préleveurs des unités de cytophérèse, des médecins ou pharmaciens biologistes d'unités de thérapie cellulaire, des pharmaciens hospitaliers exerçant en unité de thérapie cellulaire ou en pharmacie à usage intérieur, membres du Groupe de travail MATHEC au sein de la SFGM-TC et œuvrant ensemble au développement de thérapies cellulaires et géniques innovantes. Les experts ont travaillé à l'établissement de recommandations de bonne pratique clinique sous l'égide du conseil scientifique de la SFGM-TC, conformément aux prérequis de la Société européenne de greffe de moelle et thérapie cellulaire (EBMT) et de la Société internationale de thérapie cellulaire (ISCT). Ils avaient pour but d'identifier les prérequis nécessaires pour l'utilisation d'un médicament de thérapies innovantes de type cellules stromales mésenchymateuses ou *CAR-T cells* actuellement accessibles en France pour le traitement de certaines maladies auto-immunes systémiques. Quel que soit le mode de production de ces médicaments de thérapies innovantes, académique ou industriel, et leur contexte d'utilisation, dans le cadre d'essai cliniques ou très exceptionnellement à visée compassionnelle, les membres du groupe de travail ont considéré, au vu de l'expérience acquise depuis 2014 au sein de la SFGM-TC pour le traitement par greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes, que cette situation justifiait d'une démarche d'harmonisation des pratiques déjà élaborées. Les conclusions du groupe de travail MATHEC-SFGM-TC des ateliers de Lille ont été enrichies par la

publication récente des recommandations de bonnes pratiques cliniques pour l'utilisation des thérapies cellulaires innovantes sous l'égide de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) en lien avec l'*International Society for the Cell and Gene Therapy* (ISCT) et le comité d'accréditation JACIE [5]. Nous renvoyons le lecteur aux données complémentaires fournies par cet article qui détaille plus avant l'ensemble des données actuelles de la littérature sur les essais cliniques publiés à ce jour.

## Recommandations de l'atelier

### Quel est le rationnel d'utilisation des cellules stromales mésenchymateuses pour les maladies auto-immunes systémiques et quelles sont les données disponibles sur leur utilisation ?

#### Définition des cellules stromales mésenchymateuses et rationnel de leur utilisation pour les maladies auto-immunes systémiques

Les cellules stromales mésenchymateuses (CSM) sont des progéniteurs multipotents d'origine mésodermique, découvertes en 1975 dans la moelle osseuse (CSM (M)) où elles interviennent comme support de l'hématopoïèse [9]. Les cellules stromales mésenchymateuses sont aussi et plus facilement produites à partir du tissu adipeux (CSM(TA)), du cordon ombilical (CSM(CO)) ou d'annexes placentaires (CSM(WJ)) notamment, et ont des propriétés immunosuppressives supérieures à celles issues de la moelle osseuse [10-12]. Elles sont définies *a minima* par trois caractéristiques *in vitro* selon les critères de l'*International Society for Cell Therapy* (ISCT) [13] :

- un phénotype d'aspect « fibroblastique » avec adhésion au plastique et formation de colonies dénommées CFU-F en culture ;
- la présence des marqueurs de surface caractéristiques CD73+, CD90+, CD105+ et absence de marqueurs hématopoïétiques tels que CD45-, CD14-/CD11b-, CD79-/CD19-, CD34-, HLA- ;
- la capacité de différenciation *in vitro* en trois lignées au moins dans des conditions de culture spécifiques : ostéoblastes, chondrocytes, adipocytes.

Les cellules stromales mésenchymateuses sont capables d'inhiber la prolifération et la différenciation des lymphocytes T, B, des cellules NK, des monocytes et des cellules dendritiques, tout en favorisant une réponse tolérogène *via* l'expansion de clones T et B régulateurs [14]. Leurs actions sur la réponse immune, à la fois innée et adaptative, sont donc utilisées à visée thérapeutique immunomodulatrice contre l'inflammation tissulaire. Leurs propriétés pro-angiogéniques et antifibrosantes établies *in vitro* et *in vivo* constituent le rationnel de leur utilisation thérapeutique à visée trophique pour la régénération tissulaire. Les cellules stromales mésenchymateuses agissent surtout par un mode paracrine, plus que par des contacts intercellulaires.

L'immunosuppression induite par les cellules stromales mésenchymateuses est médiée par des molécules solubles, notamment la prostaglandine E2 (PGE2), l'activation de la voie de l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) ou des antagonistes des cytokines tels que l'IL1RA, l'IL-6, le facteur inhibiteur de la leucémie (LIF) et la thrombospondine. Leurs fonctions anti-apoptotiques et angiogéniques sont médiées par la sécrétion d'HGF, de bFGF ou de VEGF. Les cellules stromales mésenchymateuses, n'exprimant pas le HLA de classe II à leur surface et ayant une demi-vie brève une fois injectées dans la circulation, sont considérées comme peu immunogènes, en cas d'injection allogénique [14]. Il existe plusieurs freins à l'utilisation de cellules stromales mésenchymateuses autologues : d'une part, le délai prolongé nécessaire à isoler et produire des cellules stromales mésenchymateuses autologues (deux à quatre semaines) et, d'autre part, les anomalies structurelles et fonctionnelles intrinsèques des cellules stromales mésenchymateuses mises en évidence chez les patients avec maladies auto-immunes, notamment chez ceux atteints de sclérodermie ou de lupus systémique. La faible expression des antigènes HLA par les cellules stromales mésenchymateuses permet l'utilisation de cellules stromales mésenchymateuses allogéniques, notamment de CSM(CO) congelés disponibles sans délai (« *off-the-shelf* »), mais d'autres procédés de production privilégient une remise en culture de 24 à 72 h avant réinjection. Une allo-immunisation anti-HLA secondaire aux injections de cellules stromales mésenchymateuses allogéniques après injection unique ou répétée a été observée, mais il reste à déterminer si cette allo-immunisation est associée ou non à une perte d'efficacité des cellules stromales mésenchymateuses [15]. Le tissu d'origine (moelle osseuse, cordon ombilical, tissu adipeux, autres sources), le caractère autologue ou allogénique des cellules stromales mésenchymateuses, les conditions de culture, y compris le milieu de culture et le degré d'expansion, la cryoconservation, sont susceptibles de modifier les fonctions des cellules stromales mésenchymateuses [14]. Aussi, en pratique clinique, différentes sources et différents modes de production des cellules stromales mésenchymateuses sont utilisés à des fins thérapeutiques chez les patients avec maladie auto-immune comme résumé dans la revue récente de Greco et al. [5]. Ces différentes peuvent être source d'hétérogénéité dans les résultats cliniques observés.

#### Études cliniques évaluant l'effet des cellules stromales mésenchymateuses dans les maladies auto-immunes systémiques

##### Lupus Systémique

Plusieurs études, principalement de phase I-II non randomisées, ont évalué dès 2010 l'injection de cellules stromales mésenchymateuses dans des situations de lupus réfractaire, avec à ce jour 350 patients traités environ pour Lupus systémique, essentiellement en Chine avec CSM(M) ou CSM(CO) allogéniques

[5,16-21]. Les résultats publiés rapportent un bénéfice clinique avec diminution du score "Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index" (SLEDAI), et notamment néphrologique (réduction de la protéinurie, amélioration de la fonction rénale), corrélé à l'amélioration des paramètres immunologiques (taux d'anticorps anti-ADN, complément sérique) et l'émergence de populations T-régulatrices circulantes [22,23]. À l'heure actuelle, une quinzaine d'études sont en cours selon *clinical.trials.gov* chez des patients avec Lupus systémique. Parmi eux, un essai clinique de phase I est mené en France (NCT03562065, avec le soutien de la Fondation du Rein et AFM-Téléthon) et basé sur une injection intra-veineuse de CSM(CO) chez huit patients réfractaires à au moins deux lignes de traitement standard. L'analyse des résultats est en cours.

### Sclérodémie systémique

Du fait de leur propriétés immunomodulatrices mais aussi anti-fibrotiques et régulant l'angiogenèse, les cellules stromales mésenchymateuses constituent une approche prometteuse dans le traitement de la sclérodémie systémique. Elles ont été utilisées dès 2008 en clinique humaine (un cas rapporté) avec un effet favorable d'une perfusion de cellules stromales mésenchymateuses allogéniques (CSM(M)) sur la cicatrisation d'ulcères digitaux réfractaires et la réduction de la fibrose cutanée. Une approche allogénique semble préférable dans la sclérodémie systémique compte tenu des anomalies des cellules stromales mésenchymateuses autologues de ces patients, même si leur impact fonctionnel n'est pas complètement démontré. Environ 80 patients atteints de sclérodémie systémique traités par une ou deux injections de cellules stromales mésenchymateuses, originaires soit de la moelle osseuse, soit du tissu adipeux ou du cordon ombilical notamment en Chine sont rapportés dans la littérature [15,24-26]. Le premier essai clinique français, conduit par le groupe MATHEC, a démontré la faisabilité et l'innocuité de l'administration systémique (intra-veineuse) de cellules stromales mésenchymateuses (M) allogéniques chez vingt patients atteints de sclérodémie systémique réfractaires, avec amélioration initiale du score de Rodnan et stabilité des paramètres fonctionnels respiratoires à trois mois [15]. Certains paramètres identifiés *in vitro* semblent influencer favorablement la réponse aux cellules stromales mésenchymateuses utilisées, notamment avec un taux plus faible de TGF- $\beta$  circulant chez les receveurs, ainsi que l'association de niveaux élevés d'IDO, CCL2 et HLA-DR produites par les cellules stromales mésenchymateuses des donneurs. Cet essai unique en Europe a ouvert la voie à trois autres études de phase 2 randomisées ou non en cours de développement en France afin d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de cellules stromales mésenchymateuses issues du tissu adipeux chez les patients atteints de sclérodémie systémique réfractaires. Ces essais utiliseront respectivement : a) à Toulouse l'injection locale de CSM(TA) allogéniques dans la cicatrisation des ulcères digitaux (ADUSE, NCT04356755), puis dans un autre essai financé au

PHRC National l'injection péri-buccale de CSM(TA) allogéniques ; b) à St-Louis (Paris)-Toulouse-Poitiers l'injection intraveineuse, unique ou répétée à M0 et trois mois, de cellules stromales mésenchymateuses issues du tissu adipeux chez dix-huit patients (essai randomisé *versus placebo*) dans le cadre du PHRC National 2020.

### Polyarthrite rhumatoïde

Les nombreuses études sur différents modèles animaux [27] et les résultats cliniques publiés avec 565 patients environ atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par cellules stromales mésenchymateuses confirment leur profil de sécurité, y compris en injection intra-articulaire [28-33]. Dans l'ensemble, les cellules stromales mésenchymateuses ont été évaluées en tant que thérapie complémentaire au traitement conventionnel par DMARD (*Disease-modifying antirheumatic drugs*), avec un risque accru de biais, et seules quatre des douze études publiées ont été menées en double insu contre *placebo* [5,30,32,34,35]. Après la perfusion de cellules stromales mésenchymateuses, une diminution rapide de l'inflammation a été observée, associée à une baisse du taux des cytokines inflammatoires sériques. Une seule perfusion est capable d'induire des effets durables, pendant plus de huit mois. Cependant, la plupart des études sont hétérogènes et ne concernent pas une population de polyarthrite rhumatoïde réfractaires, en échec de plusieurs DMARDs biologiques ou synthétiques.

### Syndrome de Sjögren

Plusieurs études ont été menées en dehors de la France avec des résultats publiés chez 88 patients avec Syndrome de Sjögren traités par cellules stromales mésenchymateuses [5,36,37]. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté. La première étude en Chine chez 24 patients atteints de Syndrome de Sjögren a démontré une amélioration clinique significative du flux salivaire et de la maladie évaluée par le score spécifique d'activité du Sjögren (*Sjögren Syndrome Disease Activity index* (SSDAI)), une diminution de l'infiltrat lymphocytaire et a confirmé la diminution du taux de cytokines pro-inflammatoires [36]. D'autres équipes ont montré une réponse anti-B avec une diminution de la production d'anti-SSA/Ro60 après injection de cellules stromales mésenchymateuses.

### Myopathies inflammatoires

Entre mai 2008 et juillet 2009, dix patients atteints de polymyosite ou de dermatomyosite réfractaires ont reçu une injection de cellules stromales mésenchymateuses allogéniques en intra-veineux et leur évolution clinique est favorable avec une amélioration clinique musculaire et une diminution de la rhabdomyolyse [5]. Cependant, aucun des patients n'a pu arrêter son traitement de fond immunosuppresseur [38].

### Sécurité d'emploi des cellules stromales mésenchymateuses

En pratique clinique, l'utilisation depuis vingt ans des cellules stromales mésenchymateuses dans différentes affections avec

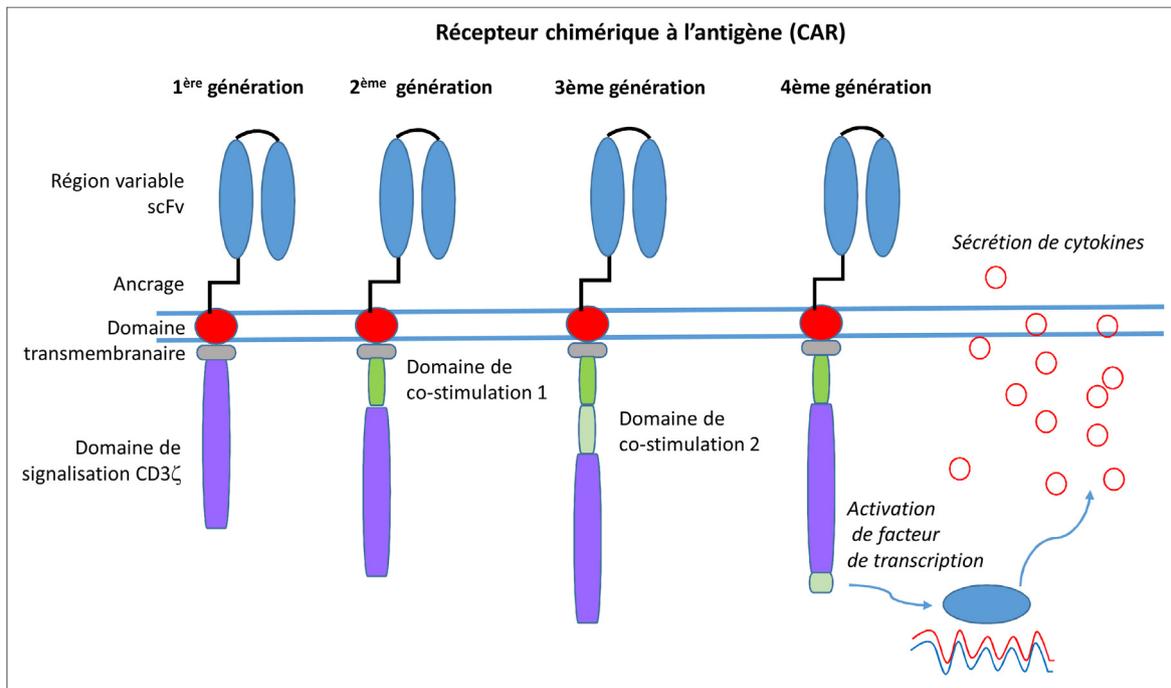


FIGURE 1

**Structure des différentes générations de CAR-T cells :**

- première génération (CD3z) : couple le CAR et CD3z *via* la partie transmembranaire ;
- deuxième génération (CD28/4-1BB-CD3z) : ajout de gènes codant pour le signal de costimulation CD28 ou 4-1BB (CD137), permettant d'amplifier la stimulation des CAR-T cells ;
- troisième génération : amélioration de la survie des CAR-T cells grâce à l'ajout de gènes codant pour un deuxième signal de costimulation, tels que 4-1BB, OX40 (CD134) ou ICOS ;
- quatrième génération (« TRUCKS » ou « armored CARs ») : combinaison d'un CAR à l'expression par exemple d'une cytokine pro-inflammatoire (telle que l'IL-12); actuellement limités au domaine de la recherche expérimentale, on peut mentionner les CAR-T cells bispécifiques (dual ou tandem CAR-T cells) qui sont activables sous certaines conditions (conditionnels, Go-CART, iCARs. . .)

environ 2 000 essais cliniques rapportés dans la base *Clinical-Trials.gov* en octobre 2023, et depuis plus de dix ans pour les maladies auto-immunes systémiques, a permis de confirmer l'excellente tolérance à court et moyen terme de cette approche de thérapie cellulaire [39]. Les principaux effets indésirables rapportés dans les études ou méta-analyses d'études cliniques concernent des réactions précoces à l'injection (locale ou systémique, incluant une fièvre transitoire) sans risque de transformation des cellules *in vivo* [40], ni augmentation significative d'événements infectieux ou thrombo-emboliques sévères [39].

### Quel est le rationnel d'utilisation des CAR-T cells pour les maladies auto-immunes systémiques et quelles sont les données disponibles sur leur utilisation ?

#### Définition des CAR Tcells

La modification du récepteur des lymphocytes T (TCR) endogène par ingénierie génétique ou l'apport d'un TCR exogène (TCR transgénique, TCRtg) permet de rediriger la spécificité des lymphocytes T envers un antigène cible, et d'améliorer l'efficacité de la réponse cytotoxique vis-à-vis des cellules exprimant cet

antigène. La partie extracellulaire du CAR est constituée par l'association, *via* une région charnière, des gènes codant le domaine variable (VDJ) de la chaîne lourde (VH) avec ceux (VJ) de la chaîne légère (VL) d'une immunoglobuline. Les modalités de construction de cette protéine linéaire articulée (*single chain fragment variable* [scFv]) associée avec la portion intracytoplasmique du TCR, transductrice du signal d'activation ont progressivement évolué au fil des ans avec quatre générations successives de type de CAR, comme décrits sur la *figure 1*.

- première génération (CD3z) couplant le CAR et CD3z *via* la partie transmembranaire de CD8a ;
- deuxième génération (CD28/4-1BB-CD3z) avec l'ajout de gènes codant pour le signal de costimulation CD28 ou 4-1BB (CD137), permettant d'amplifier la stimulation des CAR-T cells ;
- troisième génération (CD28/Ox40/CD3z) améliorent la survie des CAR-T cells grâce à l'ajout des gènes Ox40 (CD134) ou ICOS ;
- quatrième génération (« TRUCKS » ou « armored CARs ») combinant un CAR de seconde génération à l'expression par exemple d'une cytokine pro-inflammatoire (telle que l'IL-12).

On peut mentionner le développement également de *CAR-T cells* bispécifiques (dual ou tandem *CAR-T cells*) qui peuvent être activés sous certaines conditions (conditionnels, Go-CART, iCARS. ...) limité au domaine de la recherche expérimentale [5-7]. À l'heure actuelle, les *CAR-T cells* sont essentiellement produites à partir de lymphocytes T autologues, nécessitant donc de pouvoir réaliser au préalable une cytophèrese et de collecter avec succès des lymphocytes du patient. La production possible de *CAR-T cells* allogéniques à partir d'un donneur sain ouvre la perspective de pouvoir prochainement utiliser des CAR immédiatement disponibles (« *off-the-shelf* »), dont la production ne sera alors pas limitée par une lymphopénie profonde, parfois observée chez certains patients.

### **Rationnel et expérience de l'utilisation des CAR-T cells pour les maladies auto-immunes systémiques**

Les *CAR-T cells* sont des médicaments de thérapie génique, dont l'efficacité est aujourd'hui démontrée pour le traitement de certaines hémopathies lymphoïdes avancées. D'importantes études précliniques ont montré l'intérêt de l'utilisation des *CAR-T cells* avec fonction anti cellules B dans les maladies auto-immunes. Ainsi, les *CAR-T cells* abrogent spécifiquement l'auto-immunité B et l'inflammation d'organes dans des modèles murins de Lupus systémique [41-43]. Ces recherches ont conduit au concept qu'une déplétion profonde des lymphocytes B (autoréactifs) et de certains de leurs progéniteurs (preB, plasmablastes) pouvait induire des réponses chez les patients avec un lupus ou dans d'autres maladies auto-immunes [41]. Ceci a conduit à envisager leur utilisation pour certaines maladies auto-immunes, au premier rang desquelles le lupus érythémateux systémique, les myopathies inflammatoires voire dans la sclérodermie systémique ou certaines vascularites à anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles (ANCA). Néanmoins, le déploiement de cette stratégie thérapeutique chez les patients avec une maladie auto-immune doit être extrêmement prudent, car la plupart des patients avec maladie auto-immune ont été exposés à de nombreuses lignes de médicaments immunosuppresseurs préalables, dont l'effet sur la quantité et la qualité des lymphocytes T pourrait poser problème pour obtenir des quantités suffisantes de cellules T fonctionnelles et obtenir leur expansion chez ces patients [44]. De plus, le compartiment des lymphocytes T chez les patients atteints de maladie auto-immune contient des clones de lymphocytes T autoréactifs, qui pourraient également se développer lors de la fabrication des cellules CAR-T et donc potentiellement aggraver les maladies auto-immunes. Enfin, le syndrome de libération des cytokines résultant de cellules CAR-T activées constitue une complication grave, parfois observée chez les patients cancéreux recevant des cellules CAR-T. Cet effet indésirable de gravité variable, en règle générale réversible et de mieux en mieux maîtrisé chez les patients traités pour hémopathie, semble moins fréquemment observé chez les patients traités pour maladie auto-immune jusqu'à alors. Pour autant, de tels effets

indésirables pourraient freiner l'applicabilité des cellules CAR-T dans le traitement des maladies non malignes que sont les maladies auto-immunes [41].

Les premiers patients atteints des maladies auto-immunes (cinq patients avec lupus systémique, deux patients avec scléromyosite) ont été traités par *CAR-T cells* en 2021, démontrant que la production de cellules CAR-T chez ces patients atteints de maladie auto-immune est réalisable. La perfusion de lymphocytes CAR-T a été bien tolérée par les quelques patients traités et aucune toxicité de haut grade n'a été rapportée [45,46]. Les manifestations cliniques du lupus systémique ont rapidement cessé chez ces cinq patients, leur permettant d'entrer en rémission complète, avec séroconversion des anticorps anti ADN double brin, des anticorps C anti-nucléosomes et antigène de Smith. Cette observation indiquait qu'au moins certaines espèces d'auto-anticorps semblent provenir du compartiment des lymphocytes B mémoire et des plasmablastes, et non des plasmocytes CD19 négatifs. De plus, parmi les cinq premiers patients traités pour lupus sévère et rapportés par l'équipe allemande d'Erlangen, tous ont eu une récupération rapide de l'aplasie B induite par le traitement (environ 100 j après l'injection de *CAR-T cells*) ; ainsi le suivi par immunophénotypage des sous-populations lymphocytaires avant et après traitement par CAR-T anti-CD19 a mis en évidence la disparition des cellules B mémoire et des plasmablastes et la réémergence de cellules B avec un phénotype de lymphocytes B naïfs chez les patients avec lupus. Un patient atteint d'une forme sévère multirésistante de dermatomyosite (syndrome des anti-synthétases), traité par cellules CAR-T CD19 est en rémission avec six mois de recul après perfusion de cellules CAR-T [47]. Malgré le faible nombre de cas rapportés à ce jour dans la littérature avec 35 patients traités par *CAR-T cell* pour une maladie auto-immune, dont neuf avec maladie auto-immune systémique (lupus systémique [48], sclérodermie systémique [5], dermatomyosite [5]), ce traitement semble réalisable, bien toléré et permet l'induction de rémissions sans traitement de durée certaine chez des patients multiréfractaires au préalable et dans des indications ciblées où la physiopathologie de la maladie auto-immune est associée à une activation du compartiment B prédominante [41].

Les cellules CAR-T sont actuellement administrées après une chimiothérapie lymphodéplétive, le plus souvent par cyclophosphamide et fludarabine. Cette chimiothérapie préalable permet une certaine efficacité sur la maladie sous-jacente et crée un environnement favorable pour les *CAR-T cells* administrées. Outre la lymphodéplétion T, B et NK, cette chimiothérapie permet notamment l'éradication de cellules immunosuppressives (lymphocytes T régulateurs et cellules myéloïdes suppressives) et une augmentation des cytokines homéostatiques telles que l'IL-7 et IL-15, ce qui favorise l'expansion, la fonction cytotoxique et la persistance *in vivo* des lymphocytes CAR-T administrés [49].

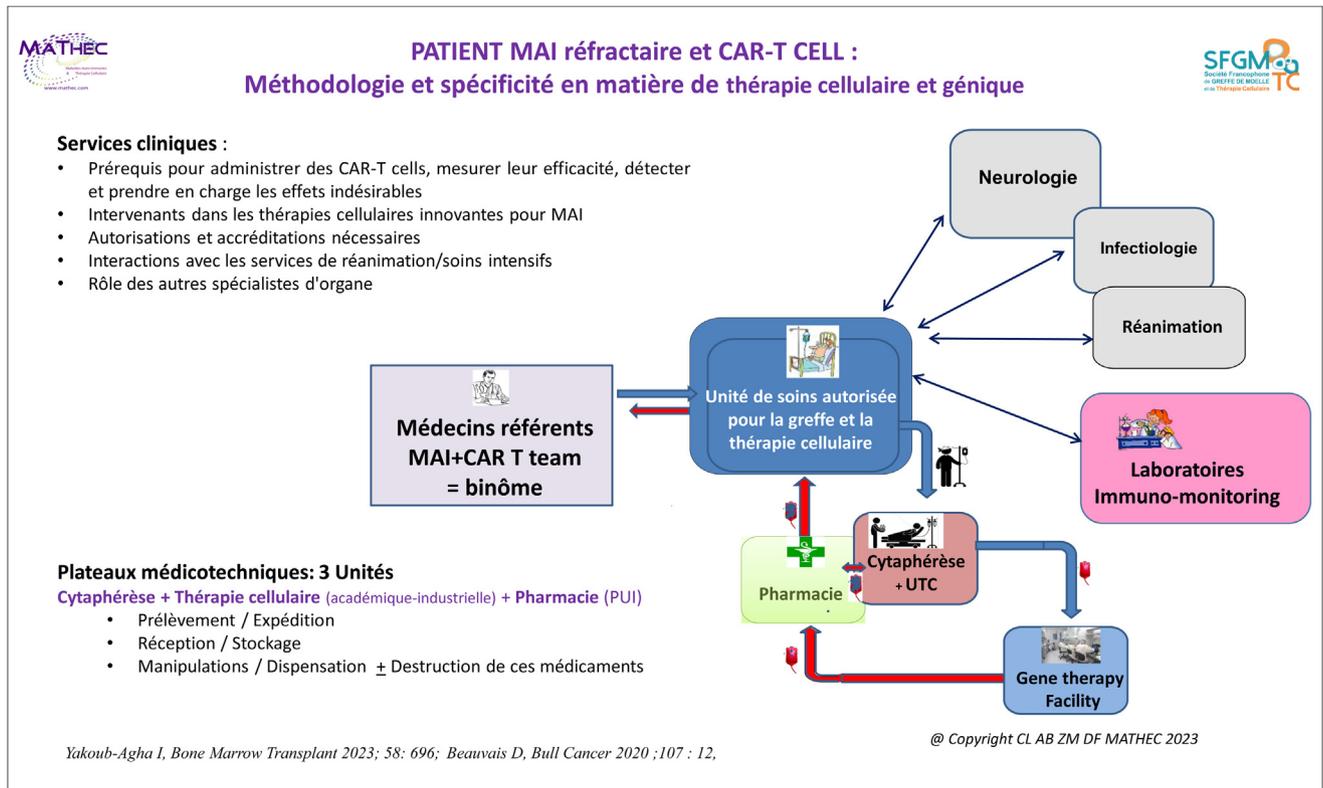


FIGURE 2

**Intervenants impliqués dans le parcours de soins des patients candidats et traités par CAR-T cells pour maladie auto-immune systémiques**

### Quels sont les intervenants impliqués dans le parcours de soins des patients candidats et traités par médicaments de thérapie innovante pour maladie auto-immune rhumatologique et quelles organisations établir entre les structures ?

L'administration de médicaments de thérapies innovantes nécessite l'interaction coordonnée de nombreux acteurs de soins, appartenant à des infrastructures distinctes au sein d'établissements de santé pour assurer au mieux l'efficacité du médicament et la sécurité du patient (figure 2). La sécurité du patient passe par un « parcours de soins structuré » au sein d'équipes expérimentées et pluridisciplinaires. Ce parcours s'appuie sur les structures déjà existantes et spécialisées en thérapie cellulaire dans les maladies auto-immunes. Il a pour but de sélectionner les patients, de mettre en œuvre les procédures requises et de s'assurer de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

Les équipes impliquées comportent [4] :

- des médecins référents spécialistes de la maladie auto-immune qui identifient les malades et assurent l'évaluation de la réponse au traitement. Leur rôle est de confirmer

l'indication au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire composée d'experts dans le domaine de thérapie cellulaire et maladies auto-immunes. La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale MATHEC-SFGM-TC est coordonnée par le Centre de Référence Maladies Rares MATHEC, Maladies Auto-immunes et Thérapie Cellulaire, labellisé depuis 2017 par la Direction générale de l'offre des soins Centre de Référence des Maladies auto-immunes systémiques Rares d'Ile-de-France, Filière Fai2r, dans le cadre du plan national maladies rares (PNMR). Cette RCP est mise à disposition de tous les cliniciens qui souhaitent discuter d'un traitement de thérapie cellulaire pour une maladie auto-immune, et nous encourageons les centres à y participer ;

- la coordination entre le spécialiste de la maladie auto-immune et l'hématologue est fondamentale. Il est primordial de travailler en binôme afin d'organiser le prélèvement de moelle ou de tissu adipeux nécessaire à la production de cellules stromales mésenchymateuses ou de lymphocytes par cytophérèse nécessaire à la production de CAR-T cells, le traitement d'attente, ainsi que le suivi des patients après traitement ;

- pour les cellules stromales mésenchymateuses, des équipes responsables du prélèvement de moelle osseuse ou de tissu adipeux au bloc opératoire et l'administration de cellules autologues et/ou allogéniques, fraîches ou congelées ;
- pour les *CAR-T cells*, une unité de cytophérèse autorisée par la tutelle sanitaire régionale (Agence régionale de santé (ARS)) pour le prélèvement de cellules mononucléées, conformément à l'Arrêté du 14 septembre 2009 ;
- une unité de thérapie cellulaire disposant d'une autorisation d'établissement émise par la tutelle sanitaire nationale (Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)) conformément à l'Arrêté du 27 octobre 2011 ;
- une pharmacie à usage intérieur disposant d'une autorisation médicaments de thérapies innovantes selon le décret n°2019-489 du 21 mai 2019. La pharmacie à usage intérieur a la charge de la commande et du suivi des différentes étapes de réception, stockage et décongélation du produit transformé ;
- une équipe médicale et paramédicale avec une expertise dans le domaine de la thérapie cellulaire, dans une unité clinique de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou une unité spécialisée dans l'administration des *CAR-T cells*, accréditées JACIE (*Joint Accreditation Committee* ISTC EBMT). Le médecin hématologue référent valide la faisabilité, programme le prélèvement et réserve un slot de fabrication du médicament de thérapies innovantes. Il est responsable de l'administration du médicament de thérapies innovantes et de la gestion des complications durant l'hospitalisation et du suivi ambulatoire ;
- pour les *CAR-T cells*, des réanimateurs spécialisés dans la prise en charge des complications spécifiques, et des spécialistes référents pour la gestion des complications spécifiques, notamment neurologiques ;
- un laboratoire de biologie médicale, et un laboratoire de recherche ou de *bio-monitoring* [6]. Il est nécessaire d'établir un suivi biologique spécifique pour évaluer les différents composants de la réponse immunologique humorale et cellulaire selon les modalités définies par les protocoles. Après un traitement par cellules stromales mésenchymateuses allogéniques, une allo-immunisation anti-HLA sera recherchée. Dans le cas des *CAR-T cells*, l'analyse des sous-populations lymphocytaires et le suivi de l'expansion des *CAR-T cells* selon les modalités publiées par la SFGM-TC [50] sont indispensables. Le centre hospitalier qui administre les *CAR-T cells* doit disposer d'une autorisation de l'ARS pour l'administration de *CAR-T cells* autologues, selon l'Arrêté du 19 mai 2021.

### Quel est le parcours de soins du patient atteint de maladie auto-immune rhumatologique traité par cellules stromales mésenchymateuses ou *CAR-T cells* ?

Si un traitement par médicament de thérapies innovantes est envisagé, du fait du caractère exceptionnel de ces situations

complexes, l'éligibilité est retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et ce quel que soit le cadre d'administration (essais cliniques compris). Cette réunion de concertation pluridisciplinaire doit être composée d'un *quorum* comprenant des hématologues, des spécialistes de maladies auto-immunes et des pharmaciens. Tous ces acteurs doivent être expérimentés dans la prise en charge des maladies auto-immunes et systémiques par greffe de cellules souches hématopoïétiques [51] et autres thérapies cellulaires innovantes. La réunion de concertation pluridisciplinaire détermine l'indication, les modalités d'arrêt du traitement en cours, l'indication et le déroulement du traitement d'attente (« *bridging therapy* ») ainsi que la modalité de thérapie cellulaire innovante et l'organisation de ce traitement. Le parcours de soins pour *CAR-T cells* est présenté sur la *figure 3*.

### Quels sont les patients candidats ? Quels sont les examens complémentaires indispensables avant traitement ?

L'identification de candidats à un traitement de cellules stromales mésenchymateuses/*CAR-T cells* tiendra compte :

- de la pathologie sous-jacente ;
- des comorbidités ;
- du degré d'immunosuppression ;
- des alternatives thérapeutiques incluant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, cellules stromales mésenchymateuses et *CAR-T cells* ;
- de l'effet à durée limitée des cellules stromales mésenchymateuses, sachant que le risque de complications liées aux cellules stromales mésenchymateuses est bien inférieur aux alternatives [39].

Ces différentes procédures peuvent être utilisées dans une même séquence thérapeutique. Les cellules stromales mésenchymateuses peuvent être envisagées en amont (« *bridging therapy* ») ou en aval des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques ou *CAR-T cells*. Ces séquences doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Il n'existe aucune contre-indication absolue au traitement par médicament de thérapies innovantes, en dehors d'une infection active, aiguë ou chronique non contrôlée ou d'un cancer de moins de cinq ans.

Les critères précis d'éligibilité par pathologie sont définis dans les protocoles d'essai clinique (académique pour les cellules stromales mésenchymateuses ou industriels pour les *CAR-T cells*) et peuvent différer pour chaque médicament de type cellules stromales mésenchymateuses ou *CAR-T cells*.

Les examens complémentaires indispensables, à réaliser moins de trois mois avant la procédure, comportent les éléments suivants :

- une évaluation spécifique à chaque maladie auto-immune : compte tenu du caractère réfractaire de la maladie auto-immune et de la complexité de la procédure, elle sera réalisée

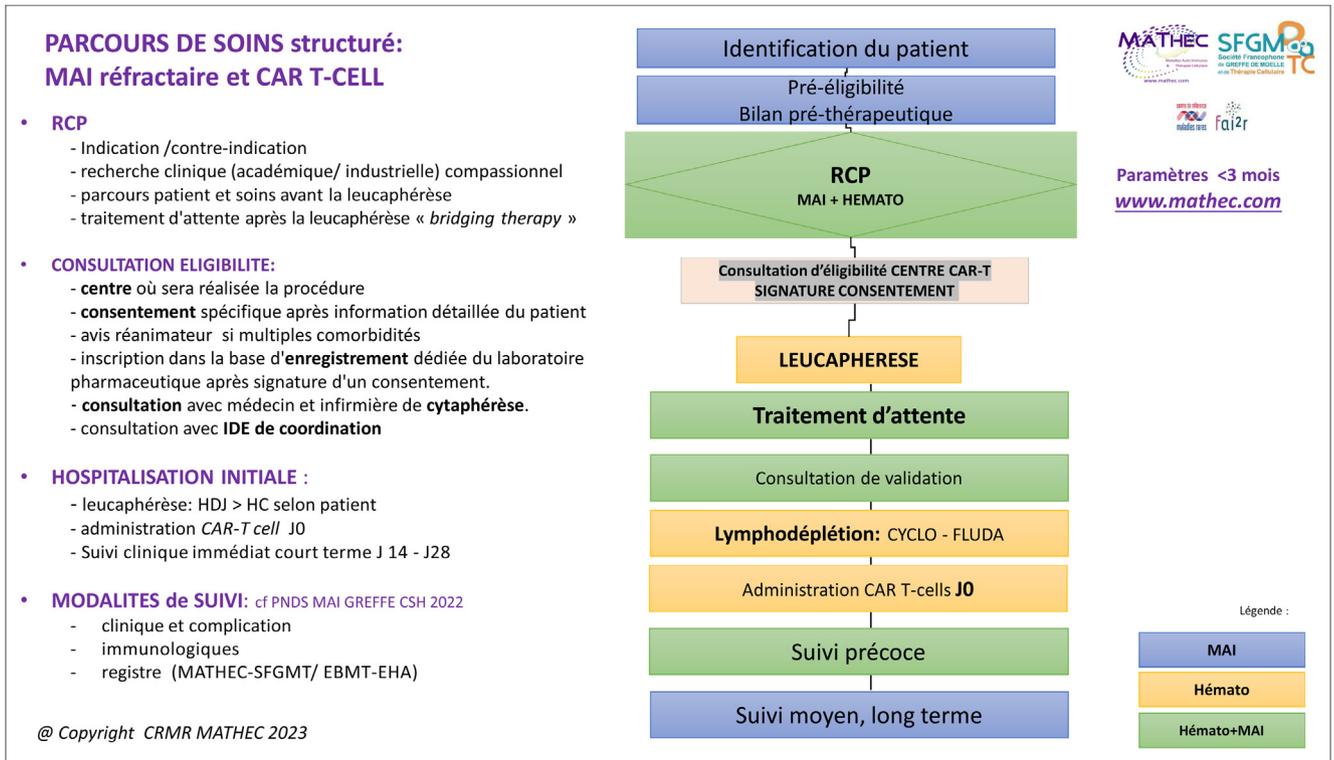


FIGURE 3

Parcours de soin des patients traités par *CAR-T cells* pour maladie auto-immune systémiques

selon les mêmes recommandations que celles établies pour l'ACSH (*American Council on Science and Health*) [3], incluant tout examen nécessaire au bon déroulement de la procédure de *CAR-T cells* ou cellules stromales mésenchymateuses ;

- une évaluation cardiopulmonaire : radiographie thoracique, ECG,  $\pm$  Holter sur 24 h si anomalies cliniques/électriques, échographie cardiaque (ETT) (avec mesure PAP, Vit, FEVG), EFR + DLCO, test de marche de six minutes, troponine, BNP ;
- une évaluation digestive et métabolique : bilan nutritionnel (électrophorèse des protéides sanguins, albuminémie, dosage de pré-albumine sanguine, glycémie, hémoglobine glyquée A<sub>1c</sub>) ;
- un bilan hépatique ;
- une fonction rénale ;
- une évaluation infectieuse : sérologies VIH1 et 2, VHB, VHC, syphilis, HTLV1 et 2, CMV, EBV, COVID, toxoplasmose ;
- une recherche de néoplasie sous-jacente ;
- une évaluation neurologique : IRM cérébrale, EEG, examen clinique et test des fonctions cognitives (MOCA- *Montreal Cognitive Assessment*) en cas de *CAR-T cells* ;
- un dépistage de Bactérie Multirésistante (BMR) selon l'écologie du service ;
- $\beta$ -HCG chez la femme en âge de procréer et consultation en centre de préservation de la fertilité ;

- une mise à jour du calendrier vaccinal [52].

Ce bilan sera complété par tout examen jugé nécessaire par le clinicien en charge.

**Pour les cellules stromales mésenchymateuses : quelles adaptations thérapeutiques sont nécessaires avant injection de cellules stromales mésenchymateuses ? Quelles sont les modalités d'hospitalisation lors de l'administration et le suivi après la période initiale d'hospitalisation ?**

Compte tenu de l'importance du *priming* des cellules stromales mésenchymateuses par l'environnement inflammatoire, nous proposons d'interrompre les traitements immunosuppresseurs selon les mêmes modalités et délais qu'avant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [53]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens seront également arrêtés.

Concernant les corticoïdes, compte tenu des données discordantes sur les effets délétères ou non des corticoïdes sur les effets immunosuppresseurs des cellules stromales mésenchymateuses [54-58], la diminution des corticoïdes ne peut être systématique, mais nous proposons dans la mesure du possible de réduire la dose de corticoïdes au minimum tolérable, en tenant compte de l'activité de la maladie et du risque de rechute

grave du patient. Dans tous les cas, le maintien de l'hydroxy-chloroquine est autorisé.

Même si les données de tolérance laissent penser aujourd'hui que l'administration de cellules stromales mésenchymateuses peut être faite en ambulatoire, la sévérité des malades atteints de maladie auto-immune et le recul limité justifie le maintien en hospitalisation pendant 24 h après injection. Les cellules stromales mésenchymateuses peuvent être administrées en perfusion intraveineuse (45 minutes à une heure), injection sous-cutanée ou intra-musculaire. Jusqu'ici les données publiées ne suggèrent pas un effet dose sachant que la dose utilisée se situe entre 1 et  $2 \times 10^6$ /kg. Les données cliniques actuelles suggèrent qu'un délai de trois mois entre deux injections serait approprié en cas d'injections itératives. Une prémédication par antihistaminiques est nécessaire avant administration. Une surveillance des paramètres vitaux est réalisée avant l'administration, à 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 et 120 min, puis elle est poursuivie toutes les 8 h jusqu'à 24 h.

Le suivi après administration des cellules stromales mésenchymateuses comprend la surveillance et l'analyse de l'évolution clinique du patient et des marqueurs cliniques, biologiques et immunologiques de la maladie auto-immune traitée selon des protocoles standardisés, mais dans tous les cas le patient est revu de manière trimestrielle pendant au moins un an conformément aux recommandations du PNDS pour ce type de maladie auto-immune [59,60]. Aucune prophylaxie n'est obligatoire après injection de cellules stromales mésenchymateuses. Toute prophylaxie éventuelle devra tenir compte des lignes

thérapeutiques antérieures du patient et de son degré d'immunosuppression.

**Pour les CAR-T cells : quel est le parcours spécifique pour les patients : éligibilité et inscription, organisation du traitement d'attente, leucaphérèse, hospitalisation pour l'administration et suivi après la période initiale d'hospitalisation ?**

La chronologie du parcours patient est présentée [figure 4](#). Les patients dont l'indication a été retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire doivent bénéficier de :

- une consultation d'éligibilité auprès d'un hématologue du centre où sera réalisée la procédure. La décision d'éligibilité du patient est validée en consultation par le médecin du centre référent et un consentement spécifique à chaque produit est signé après information du patient sur la nature du produit, la procédure et les principaux effets indésirables. L'avis d'un réanimateur sera pris chez les sujets âgés ou avec de multiples comorbidités, afin d'évaluer la possibilité de mesures invasives de réanimation ;
- une inscription sur la plateforme dédiée du laboratoire pharmaceutique après signature par le patient d'un consentement éclairé ;
- une consultation avec l'équipe de cytophérèse, médecin et infirmière. Une date de cytophérèse est choisie en accord avec les possibilités locales du centre d'aphérèse et de l'unité de thérapie cellulaire ;
- une consultation avec un(e) infirmier(e) de coordination [7].

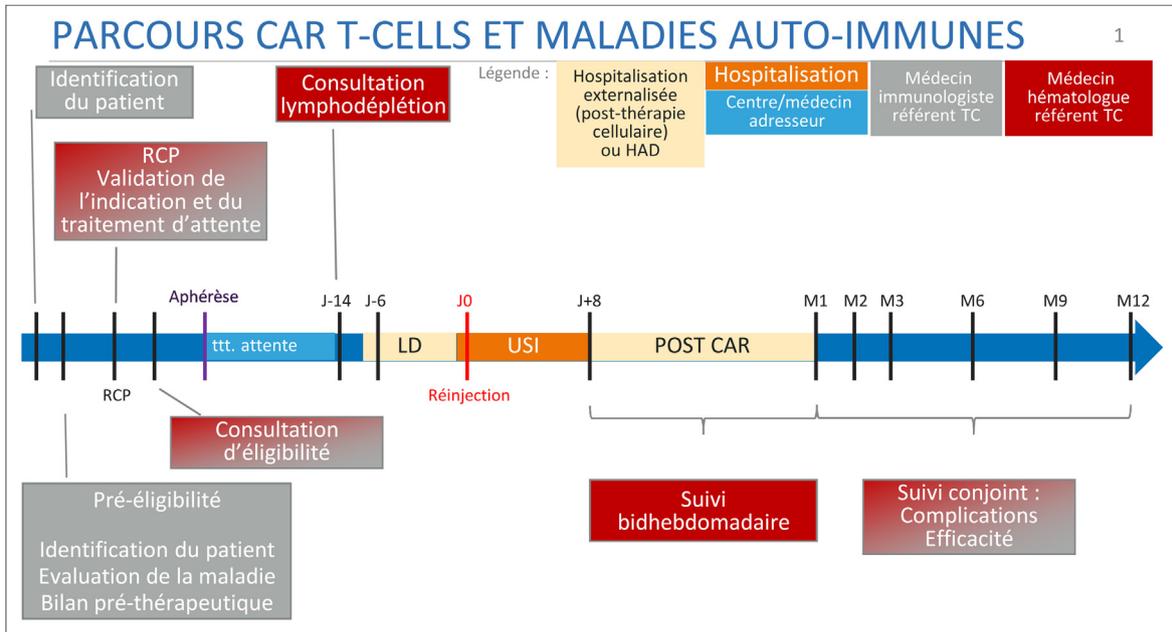


FIGURE 4 Chronologie du parcours de soin des patients candidats et traités par CAR-T cells pour maladie auto-immune systémiques

D'autres spécialistes aux rôles complémentaires sont impliqués dans ces prises en charge thérapeutiques aux différentes étapes du parcours de soins complexes : infirmière(e)s, kinésithérapeutes, orthésistes, psychologues, assistant(e)s social. D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soin de suite et de réadaptation, unité de soins palliatifs, hospitalisation à domicile, réseau de santé, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical).

Le traitement immunosuppresseur en cours avant la date prévue de la leucaphérèse a un impact sur la qualité des cellules qui seront prélevées, la fonction et l'efficacité des *CAR-T cells* selon l'expérience en hématologie même s'il n'existe pas de données spécifiques dans les maladies auto-immunes. L'arrêt ou l'adaptation du/des traitement(s) de la maladie auto-immune est anticipé en réunion de concertation pluridisciplinaire avec le médecin référent [3,53]. Il existe des recommandations en hématologie sur la gestion par molécule en vue de la leucaphérèse à pondérer selon la balance bénéfico-risque chez les patients ayant une pathologie auto-immune sévère. Certaines molécules ont un effet biologique prolongé qui nécessitent une réflexion précoce. Le *Pan-UK Pharmacy Working Group for ATMPs* a établi et met à jour régulièrement les données disponibles sur l'arrêt des traitements avant leucaphérèse, lymphodéplétion et administration des *CAR-T cells*, comprenant notamment des données sur l'arrêt de certains immunosuppresseurs/immunomodulateurs, immunothérapies, chimiothérapies, facteurs de croissance et corticoïdes [61].

La leucaphérèse sera réalisée selon les procédures institutionnelles en accord avec les protocoles et selon des critères propres à chaque fabricant, aucune mobilisation n'étant nécessaire.

Le traitement d'attente (« *Bridging therapy* ») décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire est mis en place immédiatement après la leucaphérèse en coordination entre les équipes d'hématologie et le médecin référent spécialiste de la maladie auto-immune. La réunion de concertation pluridisciplinaire initiale déterminera le type et la durée de ce traitement, en tenant compte du temps de production des *CAR-T cells*, de l'activité de la maladie et de la demi-vie d'élimination pour ne pas compromettre l'expansion *in vivo* des *CAR-T cells* [61]. Toutes modifications de l'état clinique du patient ou toutes complications éventuellement secondaires au traitement d'attente seront communiquées et gérées en collaboration entre le centre référent de la maladie auto-immune et le centre de thérapie cellulaire.

Le patient est ensuite hospitalisé en unité d'hématologie spécialisée et agréée pour l'administration des médicaments de thérapies innovantes. Une chimiothérapie lymphodéplétive comportant généralement une association de fludarabine et cyclophosphamide est réalisée en accord avec les préconisations du fabricant (par exemple entre J-6 et J-4), suivie de la réinjection des *CAR-T cells*. Une surveillance rapprochée en

hospitalisation est obligatoire pendant une durée minimale de dix jours après administration.

À l'issue de l'hospitalisation, les patients doivent rester à proximité du centre référent en thérapie cellulaire jusqu'à J28 post-réinjection. Durant cette période, le centre référent en thérapie cellulaire organise un contact quotidien avec le patient ainsi qu'un suivi clinicobiologique bihebdomadaire. Ce suivi sera poursuivi à un rythme adapté jusqu'à trois mois post-administration, afin de dépister d'éventuelles complications (cf. chapitre complications potentielles après traitement par *CAR-T cells*).

Le suivi clinique et immunologique à moyen terme, en collaboration avec un laboratoire dédié et spécialisé, est conjoint entre le service de thérapie cellulaire et le référent maladie auto-immune du patient pendant au minimum un an. Une visite est prévue à M1, M2, M3, M6, M9 et M12 dans le but de diagnostiquer des complications tardives (> J28), d'évaluer la réponse clinique et biologique [62], de suivre la reconstitution immunologique et de décider de l'introduction éventuelle d'un traitement spécifique à la maladie auto-immune.

Comme il est détaillé plus tard et selon les recommandations de la SFGM-TC et de l'EBMT [4,52], ces patients sont à risque infectieux en raison des caractéristiques spécifiques de leur maladie auto-immune, mais aussi à cause de la lymphopénie induite par la chimiothérapie lymphodéplétive et de l'aplasie B induite par les *CAR-T cells* anti-CD19 et anti-BCMA. Une prophylaxie anti-infectieuse est obligatoire, au moins contre la pneumocystose, la toxoplasmose et les Herpes virus pendant au moins le temps de récupération immunologique. La prophylaxie antibactérienne, antifongique à large spectre, et une substitution par gammaglobulines sont à instaurer au cas par cas (en cas de facteurs de risques individuels ou infections à répétition). Le protocole vaccinal est similaire aux recommandations dans la cadre de l'autogreffe de cellules hématopoïétiques pour les maladies auto-immunes [4,52].

Les modalités de suivi immunologique ont déjà été publiées auparavant [50]. Pour mémoire, les analyses recommandées sont :

*Au moment de l'aphérèse* (sang ou produit d'aphérèse) :

- phénotype lymphocytaire (T/B/NK, CD3/CD4/CD8 ; sous-populations T naïves/mémoires) ;
- congélation de sérum pour dosage de cytokines/facteurs solubles

Après l'administration, analyse du produit réinjecté (sur lavage de poche après déperfusion) :

- viabilité et pourcentage de cellules CAR-T ;
- couplé à un phénotypage CD3/4/8.

Pendant la durée d'hospitalisation initiale puis à M1, M2, M3, M6, puis tous les six mois (visites de suivi), avec :

- une quantification des cellules CAR-T (pourcentage et valeur absolue) en CMF (ou par PCR après disparition du signal en CMF) deux à trois fois par semaine pendant la durée

d'hospitalisation initiale (ou au mois les trois premières semaines afin de capter le pic d'expansion, l'AUC0-28 et la décroissance) et le jour de la sortie ;

- une numération T (CD3/4/8), B, NK au même rythme que la quantification CAR-T ;
- EPP et Gammaglobulines à M1, M2, M3, M6 puis tous les six mois ;
- une quantification des cellules CAR-T dans le LCR ou la moelle osseuse si besoin
- une congélation de sérum pour dosage de cytokines ou facteurs solubles : en l'absence de biomarqueur consensuel des risques de syndromes de relargage de cytokines (CRS), nous recommandons, pour les centres qui peuvent le réaliser, de conserver du sérum à J0 puis à chaque point de suivi des CAR-T pour des études ultérieures.

Des analyses optionnelles ont également été proposées à visée exploratoire notamment des phénotypes lymphocytaires étendus ou le profil cytokinique.

#### **Quelles sont les complications potentielles après traitement par CAR-T cells ?**

À ce jour, l'essentiel des données est issu de l'expérience dans les hémopathies malignes et l'expérience dans les maladies auto-immunes est limitée à quelques cas rapportés. Dans ce cadre, les traitements rapportés comptent peu de toxicité. Il s'agit principalement de syndromes de relargage de cytokines (CRS) de bas grade [5,46-48,63,64].

Le niveau de preuve du traitement de ces toxicités est limité et l'évolution constante des connaissances justifie sa prise en charge par des praticiens expérimentés dans l'administration des *CAR-T cells* et dans le traitement des maladies auto-immunes.

#### **Complications précoces (avant J28)**

- CRS (syndrome de relargage cytokinique) : orage cytokinique lié à l'interaction entre les cellules CAR-T activées et les monocytes-macrophages. La fièvre en est l'élément central, les formes les plus sévères mènent à la défaillance hémodynamique, respiratoire, puis multiviscérale, justifiant une surveillance rapprochée des paramètres vitaux au moins toutes les quatre heures pendant toute la période d'hospitalisation. Le traitement de première ligne repose habituellement sur les thérapies ciblant l'IL-6.
- Neurotoxicité (ICANS : *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) : La neurotoxicité après traitement par *CAR-T cells* est fréquente dans les hémopathies malignes mais n'a pas été décrite dans les maladies auto-immunes. Sa physiopathologie est complexe et il existe des facteurs de confusion métaboliques et médicamenteux. Une atteinte neurologique de la maladie sous-jacente est également possible. Le tableau clinique est celui d'une encéphalopathie avec des troubles des fonctions supérieures (troubles attentionnels, praxies), jusqu'à l'œdème cérébral et le coma. Elle survient en règle générale après un CRS, entre sept et dix jours après

administration. La classification des grades de sévérité est consensuelle [65]. La prise en charge repose sur l'exclusion des diagnostics différentiels (bilan métabolique, EEG, IRM cérébrale, analyse du LCR), et l'instauration d'un traitement immunomodulateur.

- Hématotoxicité [66] pouvant nécessiter un support transfusionnel et en facteurs de croissance. À ce titre le G-CSF n'expose pas à un sur-risque de CRS et est autorisé [67]. La neutropénie fébrile est traitée selon les recommandations en vigueur.
- Autres toxicités : on notera également les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). L'alopecie chimio-induite est inconstante. Les toxicités spécifiques d'organes de la fludarabine (neurotoxicité) et du cyclophosphamide (toxicité vésicale, cardiaque) sont exceptionnelles aux doses utilisées et dans le respect des précautions d'emploi (fonction rénale).

#### **Complications tardives**

- Cytopénies : des cytopénies tardives (après J21) et prolongées sont fréquentes [66] et dépendent de la réserve médullaire et de l'inflammation préthérapeutique. Elles justifient une surveillance hématologique rapprochée jusqu'à au moins trois mois après traitement, à prolonger en cas de persistance des cytopénies.
- Troubles de l'hémostase : des troubles de l'hémostase avec en particulier une hypofibrinogénémie sont décrits jusqu'à plusieurs semaines après traitement, notamment à la suite d'un CRS. Cela justifie un suivi du fibrinogène jusqu'à deux à trois mois après traitement en cas de CRS.
- Infections et lymphopénie B : les *CAR-T cells* anti CD-19 et anti BCMA exposent à une aplasie B profonde et prolongée. Si les données dans les traitements des maladies auto-immunes sont limitées, l'expérience dans les hémopathies rapporte l'occurrence d'infections opportunistes aiguës et tardives [68,69]. Comme décrit précédemment dans le parcours patient, une prophylaxie des infections à pneumocystose, toxoplasmose et Herpes virus est requise pendant au moins un an par cotrimoxazole et valaciclovir. Le schéma de prophylaxie doit être adapté à l'histoire infectieuse du patient, à la présence d'un déficit immunitaire sous-jacent et aux données d'*immunomonitoring*. Une prophylaxie par posaconazole est recommandée en cas de neutropénie profonde dans le contexte des cytopénies tardives [4,52].
- Neurotoxicité retardée spécifique aux CAR-T anti BCMA : des syndromes extra-pyramidaux retardés peuvent être observés, dont l'hypothèse principale est l'expression intracérébrale du BCMA [70].
- « Flares » ou poussées : après un traitement par *CAR-T cells* pour une Syndrome antisyntétase, un patient a présenté de manière inattendue une augmentation transitoire de la myalgie et une augmentation de la concentration de créatinine kinase. Cet effet pourrait résulter de la destruction des cellules B et de l'activation des cellules CAR-T *in vivo*, conduisant à une inflammation locale dans le muscle [47]. Des concentrations

accrues de créatinine kinase et des myalgies ont été rapportées dans le cadre du syndrome de libération de cytokines [71].

### Quels sont les déclarations et enregistrements des données nécessaires pour les produits administrés et pour le suivi des patients traités ?

Dans le cadre des *CAR-T cells* une déclaration au registre national pour tout patient ayant une indication validée de *CAR-T cells* est obligatoire avec un suivi d'au moins quinze ans.

Il est également recommandé de collecter les données de tout patient traité par médicament de thérapies innovantes. Les registres MATHEC/SFGM-TC/EBMT sont à disposition.

### Questions résiduelles

Quels sont les autres types de thérapie cellulaire en développement clinique ?

Quelles modalités de délivrance pour les soins à visée compassionnelle ?

Sera-t-il possible d'utiliser des produits *CAR-T cells* académiques ?

Quelles sont les autres pathologies auto-immunes susceptibles d'être traitées par *CAR-T cells* ?

**Remerciements :** Nous remercions les membres du Cabinet du médecin-Conseil national de la Caisse nationale de l'Assurance maladie pour leur aide et leur enseignement afin de faciliter la prise en charge des soins des patients.

La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leur soutien financier qui ont permis la réussite de cette quatorzième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : Gilead Kite, Jazz Pharmaceuticals, Medac, MSD, Sanofi, Vertex.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

- [1] Snowden JA, Pearce RM, Lee J, Kirkland K, Gilleece M, Veys P, et al. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in severe autoimmune diseases: analysis of UK outcomes from the British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT) data registry 1997-2009. *Br J Haematol* 2012;157:742-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09122.x>.
- [2] Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327-39. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.
- [3] Farge D, Pugnet G, Allez M, Llorente CC, Cintas P, Faucher-Barbey C, et al. Protocole national de diagnostic et de soins - greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes. Haute Autorité de Santé; 2022.
- [4] Yakoub-Agha I, Greco R, Onida F, de la Cámara R, Ciceri F, Corbacioglu S, et al. Practice harmonization workshops of EBMT: an expert-based approach to generate practical and contemporary guidelines within the arena of hematopoietic cell transplantation and cellular therapy. *Bone Marrow Transplant* 2023;58:696-700. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-023-01958-w>.
- [5] Greco R, Alexander T, Del Papa N, Müller F, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, et al. Innovative cellular therapies for autoimmune diseases: expert-based position statement and clinical practice recommendations from the EBMT practice harmonization and guidelines committee. *eClinicalMedicine* 2024;69:102476. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102476>.
- [6] Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla-Llorente C, Deschamps M, et al. [Prerequisite for hematopoietic cellular therapy programs to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (*CAR-T cells*): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 2017;104: S43-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.017>.
- [7] Beauvais D, Andrianne C, Aubrun C, Berquier M, Bole S, Caulier A, et al. [The care process of patient receiving CAR T-cell therapy: guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 2020;107:S170-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.05.014>.
- [8] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer* 2016;103:S193-7.
- [9] Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976;4:267-74.
- [10] Puissant B, Barreau C, Bourin P, Clavel C, Corre J, Bousquet C, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol* 2005;129:118-29.
- [11] Menard C, Dulong J, Roulois D, Hebraud B, Verdier L, Pangault C, et al. Integrated transcriptomic, phenotypic, and functional study reveals tissue-specific immune properties of mesenchymal stromal cells. *Stem Cells* 2020;38:146-59. <http://dx.doi.org/10.1002/stem.3077>.
- [12] Mushahary D, Spittler A, Kasper C, Weber V, Charwat V. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry A* 2018;93:19-31. <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.a.23242>.
- [13] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315-7. <http://dx.doi.org/10.1080/14653240600855905>.
- [14] Farge D. Mesenchymal stromal cells for systemic sclerosis. hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases. CRC Press; 2021.
- [15] Farge D, Loisel S, Resche-Rigon M, Lansiaux P, Colmegna I, Langlais D, et al. Safety and preliminary efficacy of allogeneic bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells for systemic sclerosis: a single-centre, open-label, dose-escalation, proof-of-concept, phase 1/2 study. *Lancet Rheumatol* 2022;4:e91-104. [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00326-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00326-X).
- [16] Sun L, Wang D, Liang J, Zhang H, Feng X, Wang H, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:2467-75. <http://dx.doi.org/10.1002/art.27548>.
- [17] Wang D, Li J, Zhang Y, Zhang M, Chen J, Li X, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R79.
- [18] Gu F, Wang D, Zhang H, Feng X, Gilkeson GS, Shi S, et al. Allogeneic mesenchymal stem

- cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy. *Clin Rheumatol* 2014;33:1611-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2754-4>.
- [19] Deng D, Zhang P, Guo Y, Lim TO. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1436-9. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211073>.
- [20] Ranjbar A, Hassanzadeh H, Jahandoust F, Miri R, Bidkhorri HR, Monzavi SM, et al. Allogeneic adipose-derived mesenchymal stromal cell transplantation for refractory lupus nephritis: results of a phase I clinical trial. *Curr Res Transl Med* 2022;70:103324. <http://dx.doi.org/10.1016/j.retram.2021.103324>.
- [21] Kamen DL, Wallace C, Li Z, Wyatt M, Paulos C, Wei C, et al. Safety, immunological effects and clinical response in a phase I trial of umbilical cord mesenchymal stromal cells in patients with treatment refractory SLE. *Lupus Sci Med* 2022;9:e000704. <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2022-000704>.
- [22] Wen L, Labopin M, Badoglio M, Wang D, Sun L, Farge-Bancel D. Prognostic factors for clinical response in systemic lupus erythematosus patients treated by allogeneic mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int* 2019;2019:7061408. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/7061408>.
- [23] Wang D, Zhang H, Liang J, Wang H, Hua B, Feng X, et al. A long-term follow-up study of allogeneic mesenchymal stem/stromal cell transplantation in patients with drug-resistant systemic lupus erythematosus. *Stem Cell Reports* 2018;10:933-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.01.029>.
- [24] Keyszer G, Christopeit M, Fick S, Schendel M, Taute BM, Behre G, et al. Treatment of severe progressive systemic sclerosis with transplantation of mesenchymal stromal cells from allogeneic related donors: report of five cases. *Arthritis Rheum* 2011;63:2540-2. <http://dx.doi.org/10.1002/art.30431>.
- [25] Zhang H, Liang J, Tang X, Wang D, Feng X, Wang F, et al. Sustained benefit from combined plasmapheresis and allogeneic mesenchymal stem cells transplantation therapy in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:165. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1373-2>.
- [26] Liang J, Zhang H, Kong W, Deng W, Wang D, Feng X, et al. Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: a long-term retrospective study. *Stem Cell Res Ther* 2018;9:312. <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-018-1053-4>.
- [27] Liu L, Wong CW, Han M, Farhoodi HP, Liu G, Liu Y, et al. Meta-analysis of preclinical studies of mesenchymal stromal cells to treat rheumatoid arthritis. *EBioMedicine* 2019;47:563-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.073>.
- [28] Liang J, Li X, Zhang H, Wang D, Feng X, Wang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in patients with refractory RA. *Clin Rheumatol* 2012;31:157-61. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1816-0>.
- [29] Wang L, Wang L, Cong X, Liu G, Zhou J, Bai B, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy. *Stem Cells Dev* 2013;22:3192-202. <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2013.0023>.
- [30] Álvaro-Gracia JM, Jover JA, García-Vicuña R, Carreño L, Alonso A, Marsal S, et al. Intravenous administration of expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory rheumatoid arthritis (Cx611): results of a multicentre, dose escalation, randomised, single-blind, placebo-controlled phase Ib/IIa clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:196-202. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208918>.
- [31] Park EH, Lim H-S, Lee S, Roh K, Seo K-W, Kang K-S, et al. Intravenous infusion of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis: a phase IA clinical trial. *Stem Cells Transl Med* 2018;7:636-42. <http://dx.doi.org/10.1002/sctm.18-0031>.
- [32] He X, Yang Y, Yao M, Yang L, Ao L, Hu X, et al. Combination of human umbilical cord mesenchymal stem (stromal) cell transplantation with IFN- $\gamma$  treatment synergistically improves the clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1298-304. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217798>.
- [33] Vij R, Stebbings KA, Kim H, Park H, Chang D. Safety and efficacy of autologous, adipose-derived mesenchymal stem cells in patients with rheumatoid arthritis: a phase I/IIa, open-label, non-randomized pilot trial. *Stem Cell Res Ther* 2022;13:88. <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-022-02763-w>.
- [34] Yang Y, He X, Zhao R, Guo W, Zhu M, Xing W, et al. Serum IFN- $\gamma$  levels predict the therapeutic effect of mesenchymal stem cell transplantation in active rheumatoid arthritis. *J Transl Med* 2018;16:165. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-018-1541-4>.
- [35] Shadmanfar S, Labibzadeh N, Emadedin M, Jaroughi N, Azimian V, Mardpour S, et al. Intra-articular knee implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis patients with knee involvement: results of a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy* 2018;20:499-506. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.12.009>.
- [36] Xu J, Wang D, Liu D, Fan Z, Zhang H, Liu O, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjögren syndrome. *Blood* 2012;120:3142-51. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-11-391144>.
- [37] Li F, Lu J, Shi X, Li D, Zhou T, Jiang T, et al. Effect of adipose tissue-derived stem cells therapy on clinical response in patients with primary Sjögren's syndrome. *Sci Rep* 2023;13:13521. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-40802-5>.
- [38] Wang D, Zhang H, Cao M, Tang Y, Liang J, Feng X, et al. Efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in patients with drug-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1285-8. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.141804>.
- [39] Thompson M, Mei SHJ, Wolfe D, Champagne J, Fergusson D, Stewart DJ, et al. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: an updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020;19:100249. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.100249>.
- [40] Tarte K, Gaillard J, Lataillade J-J, Fouillard L, Becker M, Mossafa H, et al. Clinical-grade production of human mesenchymal stromal cells: occurrence of aneuploidy without transformation. *Blood* 2010;115:1549-53. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-05-219907>.
- [41] Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet* 2023;402:2034-44. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01126-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01126-1).
- [42] Kansal R, Richardson N, Neeli I, Khawaja S, Chamberlain D, Ghani M, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR-T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med* 2019;11. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aav1648>. eav1648.
- [43] Jin X, Xu Q, Pu C, Zhu K, Lu C, Jiang Y, et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cell Mol Immunol* 2021;18:1896-903. <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0472-1>.
- [44] Schulze-Koops H. Lymphopenia and autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther* 2004;6:178-80. <http://dx.doi.org/10.1186/ar1208>.
- [45] Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboutli S, et al. CD19-Targeted CAR-T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2021;385:567-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2107725>.
- [46] Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR-T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2022;28:2124-32. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-02017-5>.
- [47] Müller F, Boeltz S, Knitza J, Aigner M, Völkl S, Kharboutli S, et al. CD19-targeted CAR-T cells in refractory antisynthetase syndrome. *Lancet* 2023;401:815-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00023-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00023-5).
- [48] Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR-T-cell therapy in autoimmune disease — a case series with follow-up. *N Engl J Med*

- 2024;390:687-700. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2308917>.
- [49] Neelapu SS. CAR-T efficacy: is conditioning the key? *Blood* 2019;133:1799-800. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-03-900928>.
- [50] Rubio MT, Varlet P, Allain V, Ballot C, Cuffel A, Deschamps M, et al. [Immunomonitoring of patients treated with CAR-T cells for hematological malignancy: guidelines from the CARTi group and the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 2021;108:S53-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.04.008>.
- [51] Farge D, Pugno G, Allez M, Castilla-Llorente C, Chatelus E, Cintas P, et al. French protocol for the diagnosis and management of hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Rev Med Interne* 2024;45:79-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2023.12.008>.
- [52] Maria ATJ, Campidelli A, Castilla-Llorente C, Lansiaux P, Marjanovic Z, Pugno G, et al. [Vaccination before and after autologous hematopoietic cell transplantation for autoimmune diseases: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (MATHEC-SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 2023;110: S97-107. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2022.11.005>.
- [53] Bonnin A, Terriou L, Beuvon C, Tudesq J-J, Puyade M, Pugno G, et al. [Mobilization and conditioning protocols actualization for autologous stem cell transplantation for autoimmune diseases: Guidelines from MATHEC-SFGM-TC]. *Bull Cancer* 2023;111(25):S84-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2023.09.002> [S0007-4551(23)00373-9].
- [54] Chen X, Gan Y, Li W, Su J, Zhang Y, Huang Y, et al. The interaction between mesenchymal stem cells and steroids during inflammation. *Cell Death Dis* 2014;5. <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2013.537>. e1009-e1009.
- [55] Wang L, Han Q, Chen H, Wang K, Shan G, Kong F, et al. Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with UDCA-resistant primary biliary cirrhosis. *Stem Cells Dev* 2014;23:2482-9. <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2013.0500>.
- [56] Ankrum JA, Dastidar RG, Ong JF, Levy O, Karp JM. Performance-enhanced mesenchymal stem cells via intracellular delivery of steroids. *Sci Rep* 2014;4:4645. <http://dx.doi.org/10.1038/srep04645>.
- [57] Gan Y, Zhang T, Chen X, Cao W, Lin L, Du L, et al. Steroids enable mesenchymal stromal cells to promote CD8+ T cell proliferation via VEGF-C. *Adv Sci (Weinh)* 2021;8:2003712. <http://dx.doi.org/10.1002/adv.202003712>.
- [58] Rawat S, Dadhwal V, Mohanty S. Dexamethasone priming enhances stemness and immunomodulatory property of tissue-specific human mesenchymal stem cells. *BMC Dev Biol* 2021;21:16. <http://dx.doi.org/10.1186/s12861-021-00246-4>.
- [59] Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, et al. Protocole national de diagnostic et de soins sur la sclérodémie systémique-actualisation 2020. *Haute Autorité de Santé*; 2017140.
- [60] Amoura Z. FAI2R, Centre de Référence pour le Lupus le S des A et autres maladies auto-immunes rares. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) - Lupus; 2017. [http://www.has-sante.fr/Portail/Upload/Docs/Application/Pdf/2017-03/Dir1/Pnds\\_-\\_lupus\\_systemique.pdf](http://www.has-sante.fr/Portail/Upload/Docs/Application/Pdf/2017-03/Dir1/Pnds_-_lupus_systemique.pdf).
- [61] Gautama B, Irwin S. Medication restrictions for patients having CAR-T Cell Therapy V5. SPS - Specialist Pharmacy Service; 2022.
- [62] Lansiaux P, Loisel S, Castilla-Llorente C, Fontenille C, Kabdani S, Marjanovic Z, et al. [Autologous hematopoietic cells for severe autoimmune diseases: guidelines of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) for immune monitoring and biobanking]. *Bull Cancer* 2021;108(12S):S72-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.03.020>. S0007-4551(21)00206-X.
- [63] Bergmann C, Müller F, Distler JHW, Györfi A-H, Völkl S, Aigner M, et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (SSc) using CD19-targeted CAR-T cells. *Ann Rheum Dis* 2023;82(8):1117-20. <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2023-223952>.
- [64] Qin C, Tian D-S, Zhou L-Q, Shang K, Huang L, Dong M-H, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy CT103A in relapsed or refractory AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders: phase 1 trial interim results. *Sig Transduct Target Ther* 2023;8:5. <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-01278-3>.
- [65] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
- [66] Rejeski K, Perez A, Sesques P, Hoster E, Berger C, Jentsch L, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2021;138:2499-513. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020010543>.
- [67] Galli E, Allain V, Di Blasi R, Bernard S, Vercellino L, Morin F, et al. G-CSF does not worsen toxicities and efficacy of CAR-T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:2347-9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-020-01006-x>.
- [68] Wittmann Dayagi T, Sherman G, Bieleorai B, Adam E, Besser MJ, Shimoni A, et al. Characteristics and risk factors of infections following CD28-based CD19 CAR-T cells. *Leuk Lymphoma* 2021;62:1692-701. <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2021.1881506>.
- [69] Kampouri E, Walti CS, Gauthier J, Hill JA. Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians. *Expert Rev Hematol* 2022;15:305-20. <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2022.2063833>.
- [70] Mohyuddin GR, Banerjee R, Alam Z, Berger KE, Chakraborty R. Rethinking mechanisms of neurotoxicity with BCMA directed therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;166:103453. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103453>.
- [71] Zhang L, Chen W, Wang X-M, Zhang S-Q. Cytokine release syndrome complicated with rhabdomyolysis after chimeric antigen receptor T-cell therapy: a case report. *World J Clin Cases* 2022;10:9398-403. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v10.i26.9398>.