

GEAI 2016



# Evolution des auto-anticorps sous biothérapie

Sophie DESPLAT-JEGO

CHU de Marseille



## Biothérapies: définition

L'ensemble des outils thérapeutiques basés sur l'emploi d'organismes vivants (levures, ferments, cellules, tissus...) ou de substances prélevées sur des organismes vivants (hormones, extraits d'organes ou de tissus). Inclut thérapies utilisant des médicaments copiant des molécules naturelles du corps humain, tels que des anticorps ou des facteurs de croissance, et synthétisés en laboratoire par des bactéries ou des cellules.

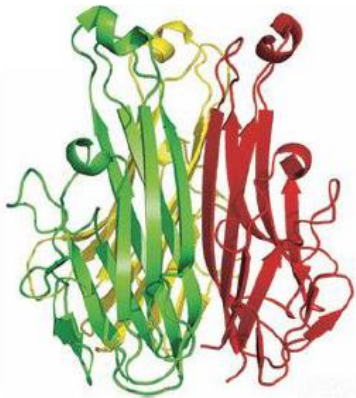


Revue de la littérature scientifique  
abordant l'évolution de la nature et du  
titre des auto-anticorps associés aux MAI  
traitées par

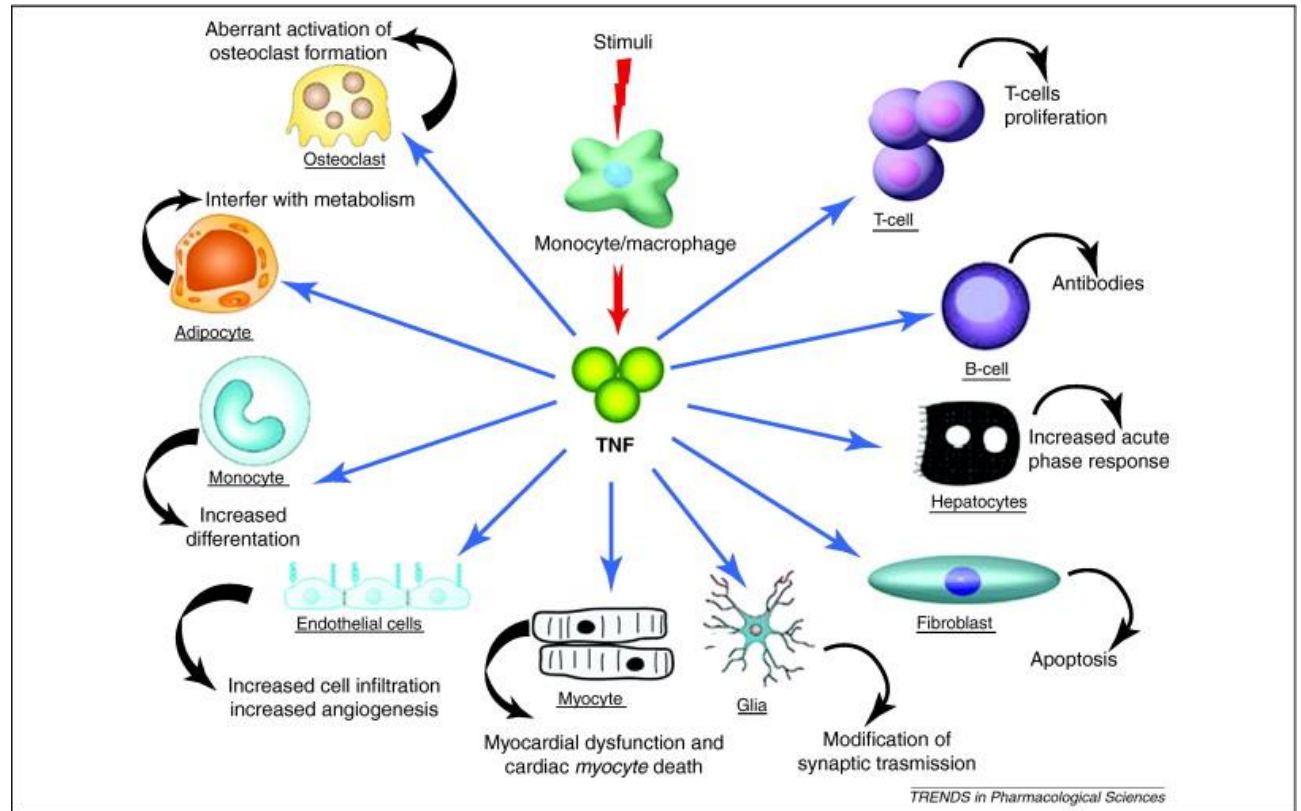
1. agents anti-TNF
2. anticorps anti-CD20.



# TNF

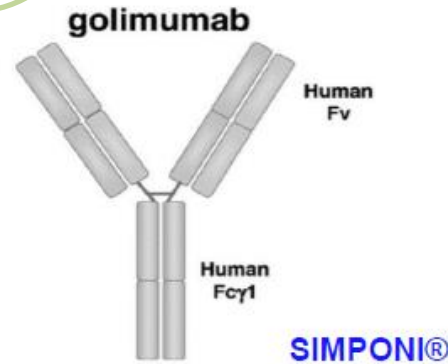
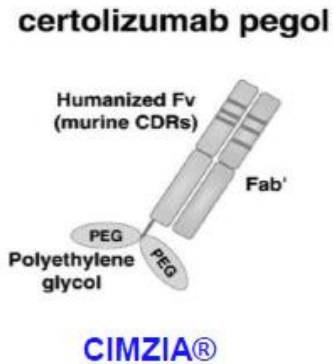
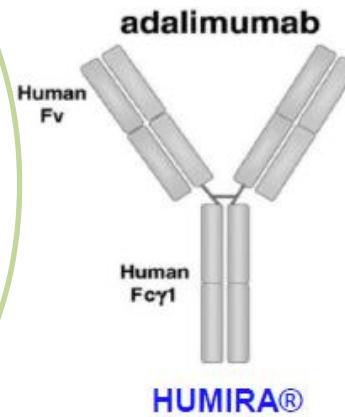
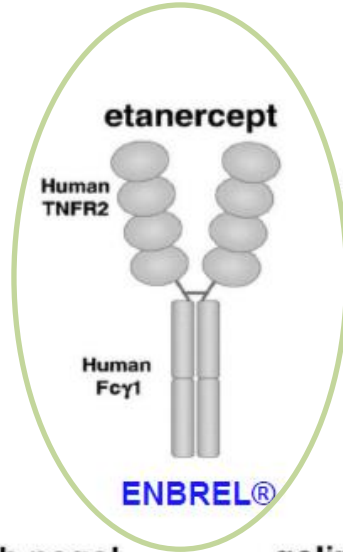
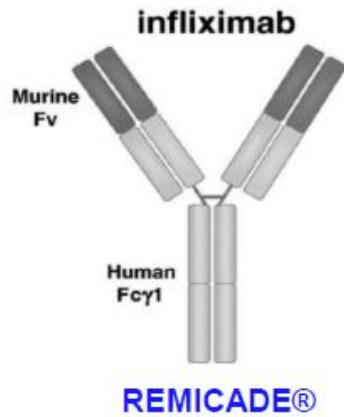


Forme soluble  
du TNF- $\alpha$





# Agents anti-TNF et MAI



+ 2 biosimilaires  
(Inflectra® et Remsima®)

Indications:  
Polyarthrite rhumatoïde  
MICI  
Rhumatisme psoriasique .....

[Keystone et al, 2010] J Rheumatol Suppl. 2010 May;85:27-39. Review.



## Agents anti-TNF et MAI

Stimulation de la production d'anticorps antinucléaires  
et anti-ADN natifs au cours des MAI (1)

- 1993: Elliott et al: 2/20 patients acquièrent des Ac anti-ADN (infliximab, PR)

Puis les études se multiplient:

avec test de Farr

- Apparition d'Ac anti-ADN sous infliximab estimée  $\approx 10\%$  des patients traités
- mais l'apparition de symptomatologie lupique  $< 0.5\%$  des patients traités



## Agents anti-TNF et MAI

### Stimulation de la production d'anticorps antinucléaires et anti-ADN natifs au cours des MAI (2)

- 2005: Etude du Club Rhumatismes et Inflammations

Available online <http://arthritis-research.com/content/7/3/R545>

Research article

Open Access

#### **Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey**

Michel De Bandt<sup>1</sup>, Jean Sibilia<sup>2</sup>, Xavier Le Loët<sup>3</sup>, Sebastian Prouzeau<sup>4</sup>, Bruno Fautrel<sup>5</sup>, Christian Marcelli<sup>6</sup>, Eric Boucquillard<sup>7</sup>, Jean Louis Siame<sup>8</sup>, Xavier Mariette<sup>9</sup> and the Club Rhumatismes et Inflammation

<sup>1</sup>Rheumatology Department, Hôpital Robert Ballanger, Aulnay sous Bois, France

<sup>2</sup>CHU Haute-pierre, Strasbourg, France

<sup>3</sup>Hôpital Bois-Guillaume, Rouen, France

<sup>4</sup>Hôpital de Saint Lo, Saint Lo, France

<sup>5</sup>Hôpital Pitié Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>6</sup>CHU côte de Nacre, Caen, France

<sup>7</sup>Hôpital de Saint Pierre de la Réunion, St Pierre France

<sup>8</sup>Polyclinique de Riaumont, Liévin, France

<sup>9</sup>Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin Bicêtre, France

Corresponding author: Michel De Bandt, [m.debandt@ch-aulnay.fr](mailto:m.debandt@ch-aulnay.fr)

Received: 29 Nov 2004 Revisions requested: 29 Dec 2004 Revisions received: 7 Feb 2005 Accepted: 10 Feb 2005 Published: 1 Mar 2005



Incidence lupus

0,19 % sous infliximab  
0,18 % sous étanercept



## Agents anti-TNF et MAI

Stimulation de la production d'anticorps antinucléaires et anti-ADN natifs au cours des MAI (3)

- Différence liée à la molécule anti-TNF ?

J Clin Immunol (2008) 28:445–455  
DOI 10.1007/s10875-008-9214-3

---

### **Impact of Three Anti-TNF $\alpha$ Biologics on Existing and Emergent Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis and Spondylarthropathy Patients**

H. Bacquet-Deschryver • F. Jouen • M. Quillard •  
J. F. Ménard • V. Goëb • T. Lequerré • O. Mejjad •  
A. Daragon • F. Tron • X. Le Loët • O. Vittecoq



Incidence Anti-nuc ou anti-ADN  
Infliximab > etanercept ou  
adalimumab





## Agents anti-TNF et MAI

Stimulation de la production d'anticorps antinucléaires et anti-ADN natifs au cours des MAI (3)

- Evolution des anticorps anti-nucléaires (Saraceno et al., 2012; Vaz et al., 2016 ...)



Apparaissent ou disparaissent  
Titre stable, diminue ou augmente !



Pas de lien avec perte d'efficacité trt,  
ni avec effets secondaires ou MAI



## Agents anti-TNF et MAI

Diminution de la production d'anticorps anti-CCP  
au cours de la PR

- Données contradictoires +++

Alessandri et al., 2004; De Rycke al., 2005; Bruns et al., 2009;  
Iannone et al., 2016 ...



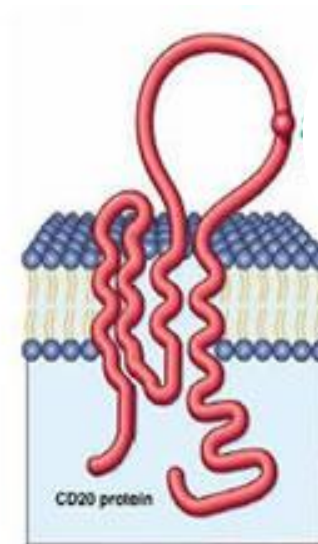
Marqueur de bonne réponse au  
traitement ? Diminution temporaire  
ou liée à sous-groupe de patients ??



## CD20

Le CD20 est présent sur les Ly B normaux (ou malins) et absent des cellules souches hématopoïétiques, des cellules pro-B, des plasmocytes normaux et des autres tissus normaux.

Le CD20 ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire. Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps.





# Rituximab

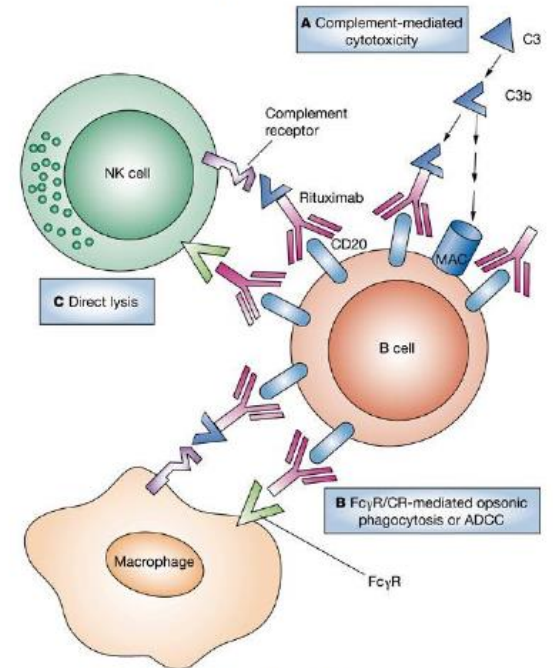
Ac monoclonal chimérique se liant de manière spécifique à l'Ag transmembranaire CD20



Déplétion lympho B chez 70-80% des patients traités  
Diminution Taux IgG totales chez minorité patients

## Indications ds les MAI:

Formes sévères de PR, vascularites,  
AHAI,PTI, PTT, Pemphigus....



Taylor R P et al Nature Clinical Practice Rheumatology (2007) 3, 86-95



## Agents anti-CD20 et MAI

### Diminution de la production d'anticorps anti-desmogléine au cours du pemphigus

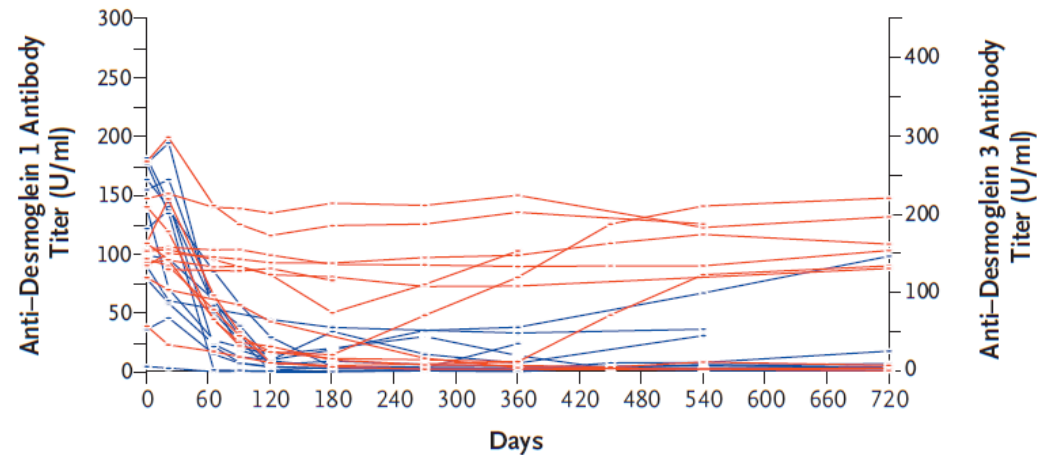
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

#### A Single Cycle of Rituximab for the Treatment of Severe Pemphigus

Pascal Joly, M.D., Ph.D., Hugo Mouquet, Ph.D., Jean-Claude Roujeau, M.D., Michel D'Incan, M.D., Ph.D., Danièle Gilbert, Ph.D., Serge Jacquot, M.D., Ph.D., Marie-Lise Gougeon, Ph.D., Christophe Bedane, M.D., Ph.D., Ralf Muller, Ph.D., Brigitte Dreno, M.D., Ph.D., Marie-Sylvie Doutre, M.D., Ph.D., Emmanuel Delaporte, M.D., Ph.D., Christine Pauwels, M.D., Nathalie Franck, M.D., Frédéric Caux, M.D., Ph.D., Catherine Picard, M.D., Ph.D., Emmanuelle Tancrede-Bohin, M.D., Philippe Bernard, M.D., Ph.D., François Tron, M.D., Ph.D., Michael Hertl, M.D., Ph.D., and Philippe Musette, M.D., Ph.D.

#### C Pemphigus vulgaris





## Agents anti-CD20 et MAI

Diminution de la production d'anticorps anti-CCP  
au cours de la PR

Fabris et al., 2010 et Iannone et al., 2016

→ Diminution progressive des taux d'anti-CCP à 1, 3 et 6 mois.

Vanca et al., 2013

→ Diminution Cellules B CD19+ corrélée au DAS 28 et au taux de FR IgM mais pas au taux d'anti-CCP.



## Agents anti-CD20 et MAI

Diminution de la production d'anticorps anti-îlots  
au cours du Diabète insulino-dépendant

Trial Net Study Group, 2009

→ Disparition des anticorps anti-îlots > 1 an après dose  
unique rituximab mais pas des anti-GAD, IA-2 et ZnT8



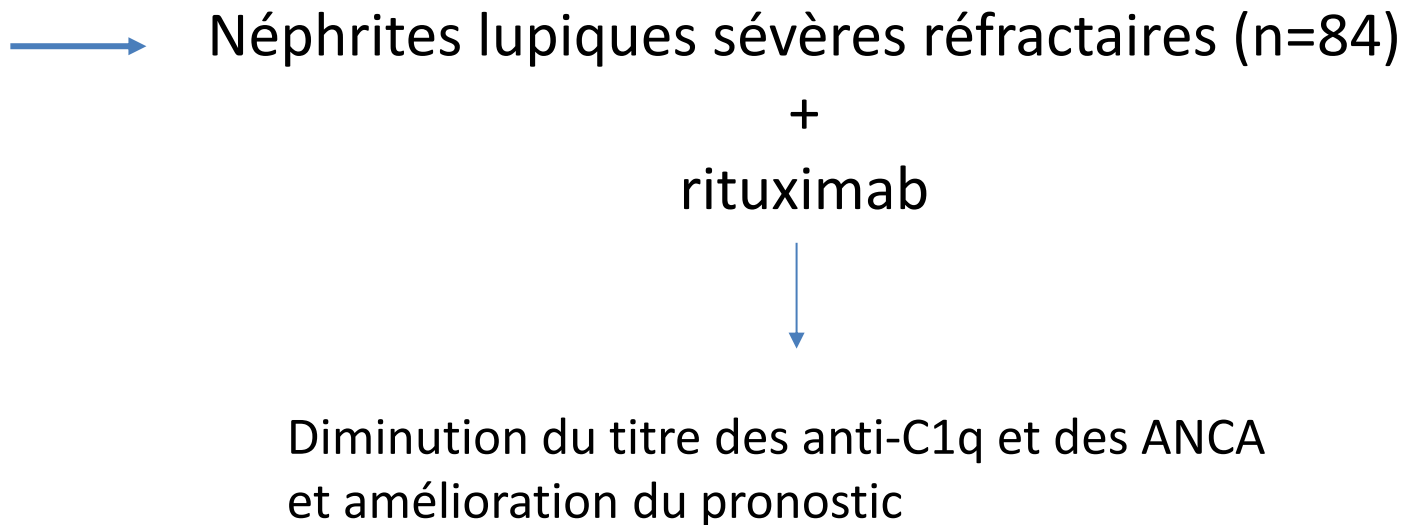
Blocage par le rituximab de la réponse anticorps *de novo*  
liée à l'injection d'insuline ?



## Agents anti-CD20 et MAI

Diminution de la production d'anticorps anti-C1q et ANCA au cours du Lupus

Zhang et al., 2015







## Agents anti-CD20 et MAI

Diminution de la production d'anticorps  
Associés aux myosites à l'exception des anti-SRP

Aggarwal et al., 2016



Myosites (n=200)  
+ rituximab



Diminution du titre des Ac anti-Jo1, anti-TIF1- $\gamma$  et anti-Mi2  
Stabilité des taux d'Ac anti-SRP



# Evolution des auto-anticorps sous biothérapie

## Conclusion

- Effets divers et variés sur les concentrations en auto-Ac des agents anti-TNF et anti-CD20
- Nb d'études croissant mais attention aux comparaisons
- La seule variation des marqueurs d'auto-immunité ne justifie pas une modification de la prise en charge des patients traités