

Évolution des auto-anticorps sous biothérapies

Sophie Desplat-Jégo ^{a,*}

1. Introduction

Les biothérapies sont 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). Les biothérapies recouvrent les thérapies cellulaires, les thérapies tissulaires, les thérapies géniques et englobent également des 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. C'est ce dernier groupe d'outils thérapeutiques qui nous intéresse et deux classes d'agents thérapeutiques particulièrement employées dans la prise en charge des maladies autoimmunes (MAI) retiendront notre attention aujourd'hui : les agents inhibant les effets biologiques du *Tumor Necrosis Factor* (TNF) et les anticorps monoclonaux se fixant sur l'antigène de surface spécifique des lymphocytes B, le CD20. Cet article a pour objectif de faire la revue de la littérature scientifique abordant l'évolution de la nature et du titre des auto-anticorps associés aux MAI traitées par agents anti-TNF ou anticorps anti-CD20.

2. Effets des inhibiteurs du TNF sur la production d'auto-anticorps

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages et à un moindre degré par les lymphocytes T. Agrégée en complexes tri-moléculaires, la cytokine, synthétisée par la cellule, se fixe à un récepteur transmembranaire (p55 [TNFR1] et/ou p75 [TNFR2]) pour produire ses effets biologiques multiples. Le TNF- α est impliqué dans plusieurs pathologies autoimmunes et inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR) et

la maladie de Crohn. La régulation de la production et des fonctions du TNF- α est complexe. Le TNF- α joue un rôle central dans le développement de l'inflammation. Les agents thérapeutiques bloquant le TNF- α sont en majorité des anticorps monoclonaux anti-TNF- α . Le premier, commercialisé en France en janvier 2000, est un anticorps chimérique (murin et humain), dénommé infliximab (Rémicade[®]) et constitué du domaine variable d'une immunoglobuline de souris (porteur de l'activité anticorps) et du fragment constant d'une IgG1 humaine. D'autres anticorps monoclonaux anti-TNF ont ensuite été développés : adalimumab et golimumab (anticorps monoclonaux humains), certolizumab pégol (fragment Fab' d'anticorps humanisé). De plus, deux bio similaires de l'infliximab sont désormais disponibles (Inflectra[®] et Remsima[®]). À côté des anticorps monoclonaux est aussi disponible l'éta nercept (Enbrel[®]) qui est un dimère d'une protéine chimère obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du TNFR2 (p75) avec le domaine Fc d'une IgG1 humaine. Les protéines chimères ainsi produites par génie génétique entrent en compétition *in vivo* avec les récepteurs cellulaires et diminuent les effets du TNF- α .

2.1. Stimulation de la production d'anticorps antinucléaires et anti-ADN natifs au cours des MAI

Au cours du premier essai clinique ouvert pour l'évaluation de l'infliximab dans le traitement de la PR, les investigateurs ont décrit pour la première fois l'apparition d'anticorps anti-ADN natif au cours du traitement chez 2 patients traités sur 20 [1]. Aucun des deux patients n'avait de symptomatologie clinique évocatrice de lupus érythémateux systémique (LES). Le nombre d'études sur le sujet issues de différents groupes utilisant différentes méthodes de dosage pour ces auto-anticorps s'accumule en quelques années [2-5]. Si on considère les données produites avec le seul test conventionnel de Farr, l'induction d'anticorps anti-ADN sous infliximab est estimée à environ 10 % des patients et l'apparition de symptomatologie lupique inférieure à 0.5 % des patients traités [6, 7]. En France, l'étude du Club Rhumatismes et Inflammation (CRI), publiée en 2005 et reposant sur les données collectées auprès de 866 rhumatologues et internistes révèle l'existence de 22 cas de lupus induit lors d'un traitement par anti-TNF d'une PR ou d'un rhumatisme psoriasique. Dix de ces patients ont une symptomatologie lupique réduite au tissu cutané avec des anticorps anti-ADN positifs tandis que les douze autres présentent un tableau plus complet de lupus induit. Au total, en rapportant ces 22 cas au nombre

^a Service d'Immunologie
Laboratoire de Biologie Médicale AP-HM
Hôpital de La Conception
Pôle de Biologie
147, Bd Baille
13005 Marseille
* Correspondance
sophie.jego-desplat@ap-hm.fr

total de patients traités alors en France par anti-TNF- α , il est déduit une incidence de 0.19 % de cas de lupus induit sous infliximab et 0.18 % sous étanercept [8]. Dans les travaux de Bacquet-Deschryver et al., l'apparition des anticorps antinucléaires ou l'ascension des titres d'anticorps antinucléaires ou anti-ADN est plus fréquente sous infliximab que sous étanercept ou adalimumab [9]. Cette différence entre le traitement par l'infliximab ou l'étanercept pourrait être la conséquence d'une capacité différente des deux agents thérapeutiques à induire l'apoptose des cellules exprimant le TNF- α à leur membrane [10]. En 2012, Saraceno et al., concluent du suivi de 69 patients psoriasiques sous infliximab que 48 % d'entre eux développent des anticorps antinucléaires dans une période moyenne de 26 mois mais qu'il n'y a aucune association entre l'apparition de ces auto-anticorps et la perte d'efficacité du traitement, l'apparition d'effets secondaires ou le développement de MAI [11]. Plus récemment, Vaz et al. ont évalué l'évolution des auto-anticorps sous infliximab chez 286 patients atteints de différentes maladies inflammatoires chroniques (PR, spondylarthrite ankylosante [SPA], maladie inflammatoire chronique intestinale [MICI], rhumatisme psoriasique). Parmi les patients qui avaient des anticorps antinucléaires avant le traitement (n = 92), 6 se sont négativés, 48 ont augmenté leur titre, 29 ont gardé des taux stables et neuf ont diminué après traitement. Le nombre de patients présentant des anticorps anti-ADN a augmenté significativement avec le traitement passant de 23 à 38. Parmi les 286 patients seul 1 (0.35 %) montrait des signes cliniques de lupus induit [12].

2.2. Diminution de la production d'anticorps anti-CCP au cours de la polyarthrite rhumatoïde

L'étude d'une cohorte de 43 patients atteints de PR et traités par infliximab a permis à l'équipe de G. Valesini de proposer que la bonne réponse au traitement à 6 mois était associée à une diminution significative des titres sériques de facteur rhumatoïdes (FR) et d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (CCP) chez les patients [13]. Toutefois aucun patient positif pour ces auto-anticorps à la mise en place du traitement ne s'est négativé en cours de traitement [13]. Cependant ces résultats ne sont pas concordants avec ceux publiés par d'autres groupes [14-16]. Les données concernant la question de la variation des anticorps anti-CCP sous anti-TNF- α restent contradictoires : certains décrivent une diminution des titres des anticorps anti-CCP sous traitement anti-TNF- α [16, 17], parfois seulement pour une partie de la cohorte [18] ou pour une période temporaire [2] alors que d'autres montrent leur stabilité au cours du temps [9, 14].

3. Effets des anticorps monoclonaux anti-CD20 sur la production d'auto-anticorps

Le CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire non glycosylée marqueur spécifique des lymphocytes B du stade pré-B jusqu'au lymphocyte mûr. Il est présent sur les

cellules B normales et malignes, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B et les plasmocytes normaux. Le rituximab (Rituxan[®], Mabthera[®]) est un anticorps monoclonal chimérique (murin et humain) anti-CD20 qui demeure, depuis son lancement, la référence des anticorps monoclonaux anti-CD20. L'ofatumumab, anticorps monoclonal anti-CD20 de seconde génération est entièrement humanisé. La première indication du rituximab a été posée en oncologie pour le traitement des lymphomes car la majorité des cellules lymphomateuses B expriment fortement le CD20. Dans un deuxième temps les indications des anti-CD20 ont été étendues à certaines MAI (polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite...) avec l'objectif d'entraîner une déplétion des cellules B auto réactives. Le rituximab induit une déplétion en lymphocytes B chez environ 70 à 80 % des patients, mais est associé à une diminution du taux sérique d'immunoglobulines G totales seulement chez une minorité de patients. En revanche, un tel traitement entraîne une diminution franche de la concentration de la sous-fraction des auto-anticorps pathogènes spécifiques de la maladie. Cette action relativement sélective pourrait être liée à une plus grande susceptibilité à la suppression par les anti-CD20 des auto-anticorps produits hors de la moelle osseuse [19].

3.1. Diminution de la production d'anticorps anti-desmogléine au cours du pemphigus vulgaire

Dans leur étude multicentrique française incluant 21 patients atteints de pemphigus sévère et traités par rituximab, P. Joly et al. réalisent un suivi longitudinal mensuel de paramètres immunologiques des patients parmi lesquels les auto-anticorps anti-desmogléine 1 et 3. Chez ces patients le taux d'IgG totales n'est pas modifié par le traitement. En revanche, une diminution franche des IgG et IgG4 anti-desmogléine 1 et 3 a été observée chez 15 des 18 patients en rémission complète 3 mois après le traitement [20].

3.2. Diminution de la production d'auto-Ac anti-CCP au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Au cours du traitement par rituximab d'une cohorte de 22 patients atteints de PR, Fabris et al. ont observé une diminution progressive du titre des anticorps anti-CCP à 1, 3 et 6 mois [21]. Sur une population plus restreinte, (n = 9) lanonne et al. présentent des résultats qui vont dans le même sens [16]. En 2013, Vanca et al. montrent dans une cohorte de 77 patients que la diminution du nombre de cellules B CD19+ liée au traitement par rituximab est positivement corrélée à l'évolution du Disease Activity Score (DAS) 28 (score d'activité clinique de la PR) et des taux de FR IgM mais non corrélée aux taux d'anticorps anti-CCP [22].

3.3. Suppression de la production d'anticorps anti-îlots au cours du diabète insulino-dépendant

Même si le traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 est plus particulièrement indiqué dans les MAI où

les lymphocytes B et les auto-anticorps jouent un rôle pathogénique prépondérant, celui-ci peut être proposé avec succès à des patients atteints de MAI médiées par des clones lymphocytaires T auto réactifs comme la sclérose en plaques ou le diabète auto-immun (diabète de Type 1A) [23-24]. Yu et al. et le TrialNet Study Group ont montré que 40 % des patients (19/48) diabétiques recevant de l'insuline et traités par une dose unique de rituximab se négativaient en auto-anticorps anti-insuline pendant plus d'un an après la perfusion [25]. Chez les mêmes patients les titres d'anticorps anti-Glutamic Acid decarboxylase (GAD), anti-Insulinoma-Associated Protein 2 (IA2) et anti-Zinc transporter n° 8 (ZnT8) sont eux au contraire restés stables après la perfusion. Il est possible que le rituximab soit particulièrement efficace dans le blocage de la réponse anticorps *de novo* comme ici où l'injection d'insuline humaine stimule la production d'auto-anticorps anti-insuline.

3.4. Diminution de la production d'anticorps anti-C1q et ANCA au cours du lupus

Une étude isolée menée par Zhang et al. suggère que le rituximab entraîne une diminution des titres des anticorps anti-C1q et des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (Antineutrophil cytoplasm antibodies ou ANCA) dans une cohorte de 84 patients présentant des néphrites lupiques sévères réfractaires et traitées par anti-CD20. Les auteurs proposent aussi que l'amélioration du pronostic de la maladie est directement lié aux concentrations réduites de ces auto-anticorps [26].

3.5. Diminution de la production d'anticorps anti-Jo-1, anti-TIF1- γ , anti-Mi-2 et maintien des anticorps anti-SRP cours des myosites autoimmunes

Très récemment, l'analyse d'une cohorte conséquente (n = 200) de patients souffrant de myosites et traités par

rituximab a permis de montrer qu'après la déplétion en lymphocytes B induite par la biothérapie survenait une diminution franche des taux circulants d'auto-anticorps associés aux myosites. En effet lors du traitement par anti-CD20, les titres en anticorps anti-Jo1 (« Jo » correspondant aux deux premières lettres du nom du patient chez qui cet anticorps a été mis en évidence pour la première fois), anti-Transcriptional intermediary factor 1-gamma (TIF1- γ) et anti-Mi2 (ou anti-Mi, « Mi » correspond aux deux premières lettres du nom du patient chez qui cet anticorps a été mis en évidence pour la première fois) diminuaient significativement et étaient corrélés aux modifications induites de l'activité de la maladie. À l'opposé les taux des anticorps anti-Signal Recognition Particule (SRP) restaient stables et corrélés à la concentration sérique des enzymes musculaires [27].

4. Conclusion

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge d'un certain nombre de MAI. Cependant leur mode d'action n'est pas encore complètement élucidé et leur efficacité varie d'un patient à l'autre. Les effets de ces biothérapies sur la production d'auto-anticorps associés aux MAI sont divers et variés. Les études cliniques sur le sujet s'accumulent peu à peu mais les conclusions de celles-ci sont parfois contradictoires. Les différences dans les populations de patients étudiés, les molécules et les protocoles thérapeutiques utilisés, les méthodes de dosage des auto-anticorps employées rendent souvent ces travaux difficilement comparables entre eux. Nous retiendrons que les variations de ces marqueurs d'auto-immunité (à la hausse ou à la baisse) induites par les biothérapies ne justifient pas selon les données actuelles disponibles une modification de la prise en charge thérapeutique du patient.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 1993 Dec; 36(12):1681-90.
 [2] Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6(3):R264-72.
 [3] Lora V, Bonaguri C, Gisondi P, et al. Autoantibody induction and adipoikine levels in patients with psoriasis treated with infliximab. *Immunol Res.* 2013 Jul;56(2-3):382-9.
 [4] Chimenti MS, Spinelli FR, Giunta A, et al. Emergence of antinuclear antibodies in psoriatic patients treated with infliximab: personal experience and literature review. *Drug Dev Res.* 2014 Nov; 75 Suppl 1:S61-3.
 [5] Bardazzi F, Odorici G, Viridi A, et al. Autoantibodies in psoriatic patients treated with anti-TNF- α therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014 May;12(5):401-6.
 [6] Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999 Dec 4; 354(9194):1932-9.

[7] Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov;43(11):2383-90.
 [8] De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R545-51.
 [9] Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, et al. Impact of three anti-TNFalpha biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *J Clin Immunol.* 2008 Sep;28(5):445-55.
 [10] Gonnet-Gracia C, Barnetche T, Richez C, et al. Anti-nuclear antibodies, anti-DNA and C4 complement evolution in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with TNF-alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 May-Jun; 26(3):401-7.
 [11] Saraceno R, Specchio F, Torres T, et al. The role of antinuclear autoantibodies in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents: a retrospective long-term study. *J Am Acad Dermatol.* 2012 May; 66(5):e180-2.
 [12] Vaz JL, Fernandes V, Nogueira F, et al. Infliximab-induced autoantibodies: a multicenter study. *Clin Rheumatol.* 2016 Feb;35(2):325-32.
 [13] Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, et al. Decrease of anti-cyclic

citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNFalpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct; 63(10):1218-21.

[14] De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, et al. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2192-201.

[15] Bruns A, Nicaise-Roland P, Hayem G, et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009 May; 76(3):248-53.

[16] Iannone F, Tampoia M, Giannini M, et al. Changes in anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor isotypes serum levels in patients with rheumatoid arthritis following treatment with different biological drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Feb 9.

[17] Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(1):R3.

[18] Vaz JL, Abreu MM, Levy RA. Changes in anti-citrullinated protein antibody titers following treatment with infliximab for rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2014 Jan; 16(1):17-9.

[19] Huang H, Benoist C, Mathis D. Rituximab specifically depletes short-lived autoreactive plasma cells in a mouse model of inflammatory arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:4658-4663.

[20] Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al. A single cycle of rituximab

for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*. 2007 Aug 9; 357(6):545-52.

[21] Fabris M, De Vita S, Blasone N, et al. Serum levels of anti-CCP antibodies, anti-MCV antibodies and RF IgA in the follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Auto Immun Highlights*. 2010 Nov 4; 1(2):87-94.

[22] Vánca A, Szabó Z, Szamosi S, et al. Longterm effects of rituximab on B cell counts and autoantibody production in rheumatoid arthritis: use of high-sensitivity flow cytometry for more sensitive assessment of B cell depletion. *J Rheumatol*. 2013 May; 40(5):565-71.

[23] Hauser SL, Waubant E, Arold DL et al. HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 676-688.

[24] Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H et al. Type 1 diabetes TrialNet anti-CD20 Study Group. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med* 2009; 361: 2143-2152.

[25] Yu L, Herold K, Krause-Steinrauf H, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Rituximab selectively suppresses specific islet antibodies. *Diabetes*. 2011 Oct; 60(10):2560-5.

[26] Zhang J, Zhao Z, Hu X. Effect of Rituximab on Serum Levels of Anti-C1q and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Refractory Severe Lupus Nephritis. *Cell Biochem Biophys*. 2015 May; 72(1):197-201.

[27] Aggarwal R, Oddis CV, Goudeau D, et al. Autoantibody levels in myositis patients correlate with clinical response during B cell depletion with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb 16.