



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Anticorps anti-médicament, auto-anticorps et traitements biologiques du psoriasis

Anti-drug antibodies, auto-antibodies and biotherapy in psoriasis

D. Jullien

Université de Lyon, Lyon, F-69003, France ; Université Lyon 1, faculté de médecine Lyon EST, France ; Hospices Civils de Lyon, Service de Dermatologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, F-69437, France

MOTS CLÉS

Psoriasis ;
Immunogénicité ;
Anticorps
neutralisant ;
Anticorps
antinucléaire ;
Anti-TNF α
Anti-infliximab ;
Anti-étanercept ;
Anti-adalimumab ;
Anti-ustekinumab

Résumé

La mise sur le marché d'un nombre important de thérapies biologiques ciblées (anticorps monoclonaux, protéines de fusion) a placé ces produits au centre des stratégies de prise en charge des formes modérées et sévères du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn. Une des préoccupations liée à l'administration de ces molécules est que, parce que la plupart sont des glycoprotéines immunogènes, elles induisent une réponse immune indésirable qui s'accompagne de la production d'anticorps anti-médicament spécifiques (ADA). Le développement de thérapies ciblées reposant sur des molécules du soi (à partir de séquences géniques humaines), comme des anticorps « humains » recombinants, ou des protéines de fusion, a aidé à réduire la production d'ADA, mais ceci ne permet pas d'éviter toute immunogénicité. Une perte d'efficacité et des problèmes de tolérance comme des réactions anaphylactiques ou des vascularites accompagnent le développement d'ADA. A côté des réactions immunitaires vis-à-vis des biothérapies, phénomène global qui concerne toute cette classe, certaines molécules comme les anti-TNF α peuvent en plus entraîner une réponse auto-immune, qui se manifeste notamment par la production d'anticorps antinucléaires (ACAN). Le développement d'ACAN a été associé au lupus induit, et dans le psoriasis il pourrait être un marqueur d'échec au traitement par anti-TNF α . En se centrant sur le psoriasis, cet article fait le point sur les conséquences et les défis liés au développement d'anticorps anti-biothérapies et d'auto-anticorps en thérapeutique humaine.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Correspondance.

Adresse e-mail : denis.jullien@chu-lyon.fr (D. Jullien)

KEYWORDS

Psoriasis;
Immunogenicity;
Antinuclear
antibodies;
Neutralizing antibody;
Anti-TNF α ;
Anti-infliximab;
Anti-etanercept;
Anti-adalimumab;
Anti-ustekinumab

Summary

The approval of substantial numbers of targeted biologic therapies (e.g., monoclonal antibodies, fusion proteins) for treatment of inflammatory diseases has positioned these drugs as important to fight chronic disorders such as psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. One of the concerns raised with the administration of biologic therapies is that because most of them are immunogenic glycoproteins they induce undesirable immune response leading to the generation of specific anti-drug antibodies (ADA). The development of "self" derived protein therapeutics (comprised of human germline sequence), such as recombinant "human" antibodies, helped to reduce the production of ADA but did not avoid all immunogenicity. Reduced efficacy and safety issues such as anaphylaxis or vasculitis accompany the development of ADA. In addition to immune reactions directed against the biologic therapies as a whole, some of them such as anti-TNF α are able to induce auto-immune response, notably antinuclear antibody (ANA). ANA development was associated with induced lupus and in psoriasis it was suggested that it may act as a marker of treatment failure to anti-TNF α . With a focus on psoriasis, this paper makes a current point on the consequences and challenges of the development of anti-drug antibodies and auto-immunity in patients who receive biologic therapies.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les deux principaux problèmes liés à la réponse immune de l'hôte chez les patients psoriasiques recevant des biothérapies sont le développement d'anticorps spécifiques dirigés contre le produit administré et l'apparition de signes biologiques et cliniques d'auto-immunité observés lors de l'emploi des anti-TNF α .

Anticorps dirigés contre les biothérapies

L'immunogénicité des biothérapies se traduit par le développement d'anticorps contre ces molécules (*antidrug antibodies* ou ADA). Les ADA présents dans le sérum des patients peuvent être de multiples isotypes (IgM, IgG, IgE) et sous classes (IgG1-4). Il s'agit le plus souvent d'anticorps qui se fixent avec une forte affinité à la molécule thérapeutique.

Source de l'immunogénicité d'une biothérapie [1]

La part de « non-soi » que l'organisme du patient attribue à la molécule injectée est un élément clé du développement des ADA. Les premières biothérapies utilisées dans le psoriasis étaient, du fait de leur nature chimérique, fortement immunogènes [2,3]. La mise au point de molécules humanisées et finalement totalement humaines a permis de réduire cette immunogénicité, mais ne l'a pas fait disparaître.

Selon sa nature, l'immunogénicité d'une biothérapie est portée par différents sites [4]. Le tableau 1 présente pour les molécules utilisées dans le psoriasis les principales cibles de la réponse immune.

Réponse contre les épitopes murins

Dans les anticorps chimériques et les anticorps humanisés, les séquences hypervariables qui au sein des chaînes lourdes et légères déterminent la spécificité de l'anticorps, ne sont pas d'origine humaine mais le plus souvent murine. Elles sont

Tableau 1 Principales cibles de la réponse immune dirigée contre une biothérapie

	Principaux sites antigéniques de la molécule thérapeutique			
	Épitopes Murins	Allotope	Idiotope	Néo-Épitopes humains
Molécule chimérique (infliximab)	x	x	x	
Molécule humanisée (efalizumab)	x	x	x	
Molécule humaine				
- Anticorps (ustekinumab, adalimumab)		x	x	
- Protéine de fusion (etanercept)		x		x

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3187687>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3187687>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)