



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Article original

# Immunogénicité du tocilizumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde<sup>☆</sup>



Johanna Sigaux<sup>a,b,1</sup>, Moustafa Hamze<sup>c,d,1</sup>, Claire Daien<sup>e,f</sup>, Jacques Morel<sup>e,f</sup>,  
Roman Krzysiek<sup>g,h</sup>, Marc Pallardy<sup>i</sup>, Bernard Maillere<sup>c,d</sup>, Xavier Mariette<sup>a,b,2</sup>,  
Corinne Miceli-Richard<sup>a,\*,b,2</sup>

<sup>a</sup> Service de rhumatologie, hôpital de Bicêtre, hôpitaux universitaires Paris Sud, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>b</sup> Inserm U1184, université Paris Sud, Labex LERMIT, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>c</sup> CEA, iBiTecS, service d'ingénierie moléculaire des protéines (SIMOPRO), 91191 Gif-Sur-Yvette, France

<sup>d</sup> Labex LERMIT, Labex VRI, 91191 Gif-Sur-Yvette, France

<sup>e</sup> Service de rhumatologie, CHU Lapeyronie, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex, France

<sup>f</sup> Université de Montpellier, 39, rue Université, 34295 Montpellier cedex, France

<sup>g</sup> Laboratoire d'immunologie, hôpitaux universitaires Paris Sud, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>h</sup> UMR 996, Labex LERMIT, 92140 Clamart, France

<sup>i</sup> UMR996, faculté de pharmacie, 92290 Châtenay-Malabry, France

## INFORMATIONS

Historique de l'article :

Accepté le 13 avril 2016

Disponible sur Internet le 12 juillet 2017

Mots clés :

Immunogénicité

Tocilizumab

Polyarthrite rhumatoïde

## RÉSUMÉ

**Objectif.** – L'immunogénicité du tocilizumab (TCZ) a été peu étudiée. Nous avons évalué l'immunogénicité du TCZ et les taux sériques résiduels de TCZ chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), ainsi que le répertoire de cellules T CD4 spécifiques du TCZ préexistantes chez des sujets sains.

**Méthodes.** – Les anticorps (Ac) anti-TCZ et les taux sériques résiduels de TCZ ont été quantifiés par Elisa chez des patients atteints de PR à différents temps. La fréquence de cellules T CD4+ naïves anti-TCZ a été étudiée chez des sujets sains.

**Résultats.** – Au total, 91 échantillons provenant de 40 patients atteints de PR ont été analysés : pour 21 patients dans les 6 premiers mois après le début du traitement et pour 19 patients au cours du suivi, après une durée moyenne de traitement par le TCZ de  $21 \pm 13$  mois. Aucun des 91 patients ne présentait d'Ac anti-TCZ persistant. Seuls 3 patients atteints de PR présentaient des titres transitoires et faibles d'Ac anti-TCZ. Les concentrations résiduelles sériques de TCZ n'étaient associées ni aux caractéristiques des patients (sexe, indice de masse corporelle), ni à l'activité de la maladie, et étaient identiques que les patients aient reçu ou non un co-traitement avec du méthotrexate. Des cellules T CD4+ préexistantes spécifiques du TCZ étaient détectées chez 3 des 9 sujets sains, à un faible taux.

**Conclusion.** – Les taux sériques résiduels de TCZ ne dépendent pas des caractéristiques des patients. L'apparition d'Ac anti-TCZ était rare. Les fréquences de précurseurs de cellules T CD4+ spécifiques du TCZ ou spécifiques de l'infliximab étant comparables chez les donneurs sains. Dès lors, il est possible que la faible prévalence d'Ac anti-TCZ résulte du blocage de l'interleukine-6.

© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

## 1. Introduction

Neuf traitements ciblés différents sont actuellement approuvés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) : 7 inhibiteurs de cytokines pro-inflammatoires (5 ciblant le *tumor necrosis factor alpha* [TNF $\alpha$ ], une ciblant l'interleukine [IL]-1 et une ciblant l'IL-6), deux ciblant les lymphocytes T et les lymphocytes B (abatacept et le rituximab, respectivement). Tous les anti-TNF $\alpha$  (infliximab [IFX], adalimumab, étanercept, golimumab et certolizumab) induisent la génération d'anticorps anti-médicaments (AAM) [1–6]. Néanmoins, les AAM anti-étanercept sont absents ou détectables à faible

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.04.013>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le doi ci-dessus.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [corinne.miceli@aphp.fr](mailto:corinne.miceli@aphp.fr) (C. Miceli-Richard).

<sup>1</sup> Contribution égale.

<sup>2</sup> Contribution égale.

<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2017.07.005>

1169-8330/© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

concentration [4,7,8]. Les profils d'immunogénicité des agents biologiques peuvent ainsi fortement varier en fonction de leur structure moléculaire.

La génération d'AAM, comme pour toutes les réponses de type immunoglobulines (Ig) G, est un processus dépendant des lymphocytes T et repose sur l'activation de lymphocytes T CD4+ spécifiques des agents biologiques. Les lymphocytes T CD4+ sont générés dans le thymus, et la déplétion des cellules T auto-immunes spécifiques de peptides du soi est l'un des principaux mécanismes d'acquisition de la tolérance. La tolérance centrale ou thymique est probablement en partie à l'origine de la réduction de l'immunogénicité liée à l'humanisation d'anticorps monoclonaux thérapeutiques. Cependant, comme en témoigne le grand nombre de cas d'AAM anti-anticorps chimériques humanisés ou entièrement humains [5,6], l'humanisation ne suffit pas à conférer une absence totale d'immunogénicité. Plusieurs études indiquent que le répertoire de lymphocytes T CD4+ naïfs résultant de l'éducation thymique et présent au moment de l'injection détermine le degré d'immunogénicité et l'amplitude de la réponse T anti-médicaments [9,10]. Par conséquent, chez les donneurs sains, il existe un pool de cellules T CD4+ spécifiques de protéines immunogènes [11] et d'anticorps monoclonaux thérapeutiques [12].

Plusieurs arguments à propos des anti-TNF montrent que la formation d'AAM est associée à de faibles taux résiduels de médicament dans le sang [13]. Il s'agit d'un des mécanismes sous-jacents expliquant des échecs thérapeutiques et des résistances secondaires dans la PR [14,15]. L'utilisation concomitante de méthotrexate (MTX) est de plus connue pour considérablement réduire l'apparition des AAM [16,17], permettant ainsi une maintenance thérapeutique plus longue.

Le tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé anti-récepteur de l'IL-6 (IL-6R) approuvé pour les patients atteints de PR n'ayant pas répondu à au moins un traitement de fond (DMARD). Le TCZ est produit par greffage de régions déterminant la complémentarité d'un anticorps de souris anti-IL-6R humain sur une IgG1 humaine. Le TCZ bloque le signal de transduction de l'IL-6 par inhibition de la liaison de l'IL-6 aux IL-6R soluble et membranaire [18]. La dose recommandée de TCZ en Europe est de 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. À cette concentration, la demi-vie du TCZ est d'environ 13 jours [19,20].

Plusieurs essais cliniques de phase 3 ont démontré l'efficacité du TCZ, combiné au MTX ou en monothérapie, dans le traitement des PR sévères [21–23]. Dougados et al. ont montré qu'une combinaison TCZ + MTX n'a pas d'effet statistiquement différent par rapport à un traitement par TCZ en monothérapie, en termes de rémission DAS28, de réponse American College of Rheumatology (ACR), ou terme de progression des lésions structurales [24].

Il existe peu de données sur l'immunogénicité du TCZ. L'étude ACT-RAY a montré une fréquence de 1,3 % d'AAM neutralisants anti-TCZ au cours des 52 premières semaines de suivi (parmi 553 patients atteints de PR recevant du TCZ) [25]. Ce pourcentage est beaucoup plus faible que celui qui a été rapporté pour les inhibiteurs du TNF [15]. Par exemple, Bartelds et al. ont indiqué qu'environ 28 % des patients développaient des AAM contre l'adalimumab sur 3 ans, dont la plupart (67 %) au cours des 6 premiers mois [14]. Le fait que le TCZ pourrait être moins immunogène que les autres agents biologiques utilisés pour la PR pourrait concorder avec les profils de réponse comparables entre le TCZ utilisé en monothérapie et le TCZ combiné au MTX [24].

Outre les données fournies par l'industrie dans les programmes de développement du TCZ [25–28], il n'y a pas d'étude prospective évaluant les AAM contre le TCZ. Nous avons mené une étude prospective observationnelle pour examiner l'immunogénicité du TCZ dans 2 services hospitaliers de rhumatologie en France. Nous avons également effectué une analyse *in vitro* sur le sang périphérique de

sujets sains pour rechercher un répertoire préexistant de cellules T CD4+ spécifique du TCZ.

## 2. Méthodes

### 2.1. Patients

Les patients atteints de PR et traités par TCZ dans 2 services hospitaliers de rhumatologie en France étaient inclus. Les patients étaient recrutés entre mai 2010 et août 2013. Les données cliniques recueillies à l'aide d'un questionnaire étaient les suivantes : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC) (kg/m<sup>2</sup>), activité de la maladie (DAS28-CRP), traitements ciblés précédemment utilisés et causes de l'échec, co-traitements de fond, durée du traitement par TCZ, dose moyenne et intervalle entre 2 perfusions. Les taux de CRP sérique étaient enregistrés.

### 2.2. Calendrier de collecte des échantillons

Un à trois des échantillons de sang étaient prélevés chez les patients. Les patients du service de Montpellier étaient recrutés à l'initiation du traitement par le TCZ et constituaient le groupe « initiation du TCZ ». Ils étaient évalués juste avant le début du traitement par TCZ, au mois 0 (M0), et 3 échantillons de sérum étaient programmés à M1, M3 et M6 après l'initiation du traitement. Les patients atteints de PR du service Paris-Sud étaient recrutés de façon consécutive au cours d'un suivi plus long après le début du traitement ; ce groupe était nommé « TCZ en cours ». Chez ces patients, des échantillons étaient prélevés tous les 3 mois pendant 6 mois (échantillons 1, 2 et 3).

Tous les échantillons étaient prélevés avant la perfusion de TCZ et correspondaient donc aux taux sériques résiduels de TCZ. Les taux sériques résiduels de TCZ et d'AAM anti-TCZ étaient quantifiés par l'utilisation d'une trousse Elisa commerciale agréée « Communauté européenne » (Elisa Tracker, Theradiag, Croissy Beaubourg, France) dans le cadre de la prise en charge de routine de ces patients atteints de PR. Pour le dosage du TCZ, l'IL-6R humain recouvrait une plaque de microtitrage en polystyrène et des anticorps biotinylés anti-IgG humaine et de la peroxydase couplée à la streptavidine étaient utilisés pour la quantification. La valeur seuil de cet Elisa pour la détection du TCZ était de 1 µg/mL (gamme 1–50 µg/mL). La détermination de la valeur seuil était basée sur l'analyse de 150 sérums provenant de donneurs sains. Le test d'immunogénicité de la trousse Elisa Tracker est une méthode Elisa de pontage, dans laquelle le TCZ recouvre une plaque de microtitrage en polystyrène. Le TCZ biotinylé et la peroxydase couplée à la streptavidine étaient utilisés pour la détection. Un anticorps monoclonal anti-TCZ était utilisé pour la réalisation de la courbe standard. La valeur seuil pour l'AAM anti-TCZ était de 5 ng/mL (gamme 5–100 ng/mL).

### 2.3. Analyses du répertoire T

#### 2.3.1. Génération de lignées cellulaires CD4+ T CD4+ spécifiques de protéines

Les échantillons sanguins de sujets sains étaient fournis par l'Établissement français du sang (EFS, Rungis, France). Ils étaient prélevés sur des donneurs anonymes après qu'ils aient donné leur consentement éclairé et leur accord signé conformément aux procédures de l'EFS. Les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs) étaient isolées par centrifugation sur gradient de densité Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare, Little Chalfont, RU). Les génotypes HLA-DR étaient déterminés par l'utilisation de la trousse de génotypage DRB1 Golden SSP (Invitrogen, Carlsbad, CA) après extraction de l'ADN à partir des PBMCs par la trousse NucleoSpin L (Macherey Nagel, Düren, Deutschlandville, Allemagne). Des cellules dendritiques dérivées de monocytes (MoDC) étaient générées

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8743358>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8743358>

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