

MISE AU POINT

Psoriasis

Immunogénicité et perte d'efficacité des biothérapies : impact sur les stratégies thérapeutiques

RÉSUMÉ : Au cours de la dernière décennie, les biothérapies ont révolutionné la prise en charge du psoriasis. La plupart de ces biomédicaments sont capables d'induire une immunogénicité par le biais de la production d'anticorps antibiomédicaments (ADA). Ces ADA, lorsqu'ils sont neutralisants, peuvent diminuer la concentration sérique du traitement et/ou augmenter sa clairance. Ces modifications peuvent fortement impacter l'efficacité clinique des biothérapies et nécessiter une réadaptation de la stratégie thérapeutique.



→ **Z. REGUIAT**
Service de Dermatologie,
Hôpital Robert-Debré,
CHU de REIMS.

A ce jour, quatre biothérapies ont une indication pour le traitement du psoriasis de stade modéré à sévère après échec ou contre-indication à deux lignes de traitements systémiques : l'adalimumab, l'etanercept, l'infliximab et l'ustekinumab. Ces traitements, de par leur efficacité, ont considérablement amélioré la qualité de vie des patients psoriasiques.

Cependant, après une réponse thérapeutique initiale satisfaisante, des échappements thérapeutiques peuvent secondairement apparaître et nécessiter une réadaptation de la prise en charge. L'immunogénicité est un des facteurs impliqués dans ces échecs de maintien thérapeutique initial.

Le concept d'immunogénicité

La plupart des biothérapies et des molécules issues de la recherche en biotechnologie ont le potentiel pour induire une réponse immune [1-3]. L'immunogénicité est cette capacité d'un antigène à induire une réponse

immunitaire spécifique. Elle peut être influencée par de nombreux facteurs inhérents au patient (âge, *background* génétique, pathologies associées), ou à sa maladie (maladie en elle-même, traitements concomitants, exposition antérieure à des molécules similaires). Les facteurs liés à la molécule utilisée sont également un élément majeur pouvant moduler la capacité à induire une réponse immune par :

- la différence structurale entre les différentes biothérapies [4];
- la voie d'administration (intraveineuse vs sous-cutanée);
- les schémas d'administrations (continu vs "à la demande");
- la posologie et la fréquence d'injections.

Ce processus aboutit à la production d'anticorps antibiomédicament (ADA) qui peuvent se lier au site actif de la molécule. Ces ADA qualifiés d'ADA neutralisants peuvent alors, par le biais de la formation de complexes immuns, augmenter la clairance du médicament et diminuer sa concentration sérique (*fig. 1*).

POINTS FORTS

- ➔ L'immunogénicité est la capacité d'un antigène à induire une réponse immunitaire spécifique. La plupart des biothérapies induisent une réponse immune.
- ➔ La production d'anticorps antibiomédicament (ADA) peut, par le biais de la formation de complexes immuns, augmenter la clairance du biomédicament, diminuer sa concentration sérique et réduire son efficacité.
- ➔ Les ADA apparaissent de manière précoce (le plus souvent au cours des 6 premiers mois de traitement).
- ➔ L'impact de l'immunogénicité sur le maintien d'une réponse thérapeutique à moyen et long termes implique une réadaptation des stratégies de traitement (dosage sériques du biomédicaments, optimisation des posologies et des fréquence d'injections, association au méthotrexate...).

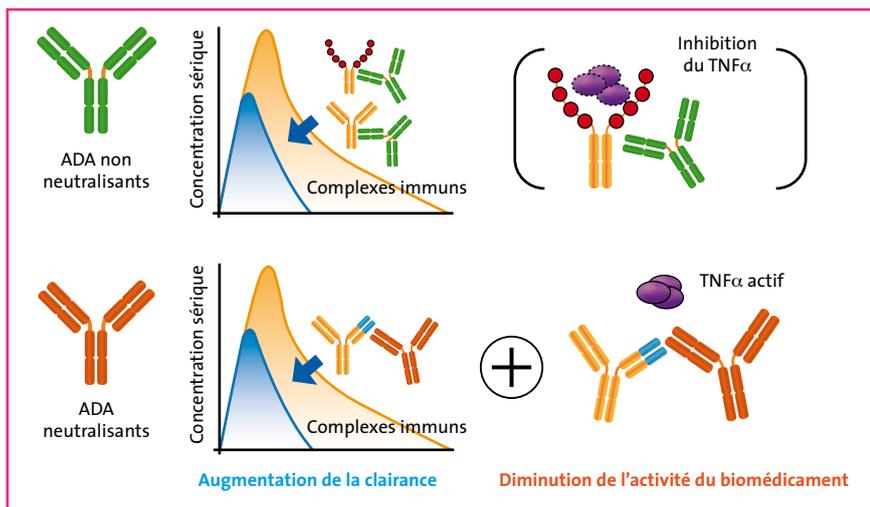


FIG. 1 : Impact des ADA et perte d'efficacité clinique (d'après Carrascosa JM *et al.*) [2].

Production d'ADA et tolérance des biothérapies

Dans les études pivot de l'infliximab pour le traitement du psoriasis, les réactions anaphylactoides sévères étaient plus fréquentes pour les patients traités "à la demande" vs les patients traités en continu et 2 à 3 fois plus fréquentes si présence d'ADA.

En revanche, aucun lien n'était mis en évidence entre la présence d'ADA et

des problèmes de tolérance survenus sous etanercept, adalimumab ou ustekinumab.

L'immunogénicité : une cause d'échappement thérapeutique

De nombreuses études ont clairement objectivé le lien entre l'apparition d'ADA neutralisants et l'échappement thérapeutiques au cours de la polyarthrite

rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et des colites inflammatoires [5, 6]. Ceci a également été mis en évidence pour la prise en charge du psoriasis par biothérapies [7-10]. Dès 2005, Reich *et al.* [7] avaient noté le lien entre l'apparition d'ADA et la réponse thérapeutique (81 % de patients atteignant le PASI 75 à la 50^e semaine si ADA- vs 39 % seulement si ADA+) et entre la perte de réponse et une faible concentration sérique d'infliximab avant la perfusion. Plus récemment, Lecluse *et al.* [8] ont mis en évidence, à partir d'une cohorte prospective de 29 patients traités par adalimumab pour leur psoriasis et suivis pendant 24 semaines, l'apparition d'ADA pour 45 % d'entre eux. La présence d'ADA y était associée à une plus faible concentration sérique d'adalimumab et à une perte de réponse clinique, voire à une non réponse à l'adalimumab. À la 52^e semaine de suivi, 49 % des patients avaient des ADA et 90 % d'entre eux les avaient vus apparaître avant le 6^e mois [9].

Les données concernant l'ustekinumab sont moins nombreuses et sont issues des résultats colligés des études pivots PHOENIX 1, PHOENIX 2 et ACCEPT (2 899 patients inclus) [11]. Moins de 5 % des patients y avaient noté l'apparition d'ADA (76 % d'entre eux étaient neutralisants). Les patients ADA+ tendaient à avoir une concentration sérique plus faible, une augmentation de la clairance médiane de 35,5 % et une plus faible réponse clinique. En revanche, à ce jour, il n'a pas été mis en évidence d'ADA neutralisants pour l'etanercept [12].

Impact de l'immunogénicité sur les stratégies thérapeutiques

Ce lien entre l'apparition d'ADA, la diminution des concentrations sériques des biomédicaments et l'échappement thérapeutiques impacte les algorithmes thérapeutiques (**fig. 2**). Le maintien

MISE AU POINT

Psoriasis

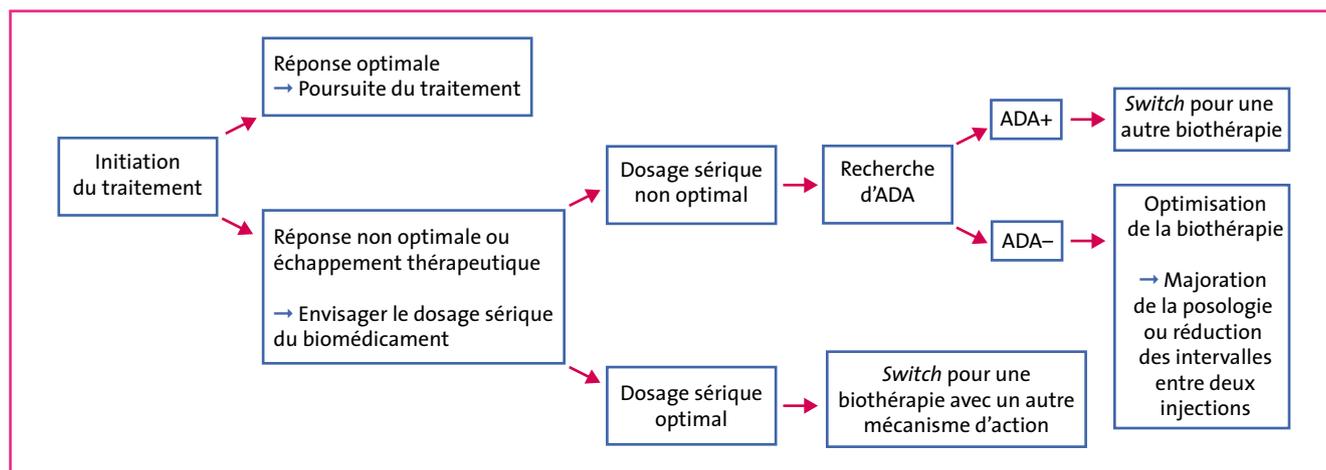


FIG. 2: Immunogénicité impact sur les algorithmes thérapeutiques (d'après Carrascosa JM et al.).

d'une concentration sérique optimale du biomédicament [13-15] peut alors passer par :

- l'éviction des traitements intermittents (sauf pour l'etanercept conformément à son AMM);
- la vérification de la bonne compliance des patients;
- l'augmentation des doses du biomédicaments (augmentation de posologie, ou raccourcissement des intervalles entre deux injections);
- l'association au méthotrexate (qui peut réduire la formation d'ADA).

Pour le traitement du psoriasis, un certain nombre de paramètres importants sont à considérer lors de l'institution d'une biothérapie : efficacité, tolérance, comorbidités du patient... De par son impact sur la réponse clinique, l'immunogénicité est un paramètre dynamique qui doit également être pris en compte de manière à réduire le risque d'échappement par une optimisation des stratégies thérapeutiques.

Bibliographie

1. SCHELLEKENS H. The immunogenicity of therapeutic proteins. *Discov Med*, 2010; 9:560-564.
2. CARRASCOSA JM, VAN DOORN MB, LAHFA M et al. Clinical relevance of immunogenic-

- ity of biologics in psoriasis clinical practice: Implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28: 1424-1430.
3. CARRASCOSA JM. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2013;104:471-479.
4. JULLIEN D, PRINZ JC, NESTLE FO. Immunogenicity of Biotherapy Used in Psoriasis: The Science Behind the Scenes. *J Invest Dermatol*, 2014 doi: 10.1038/jid.2014.295. [Epub ahead of print]
5. GARCÉS S, DEMENGEOT J, BENITO-GARCIA E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1947-1955.
6. BARTELDSDGM, KRIECKAERTCL, NURMOHAMEDMT et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*, 2011;305:1460-1468.
7. REICH K, NESTLE FO, PAPP K, ORTONNE JP et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*, 2005;366:1367-1374.
8. LECLUSE LL, DRIESSEN RJ, SPULS PI et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol*, 2010;146:127-132.
9. MENTING SP, VAN LÜMIG PP, DE VRIES AC et al. Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. *JAMA Dermatol*, 2014;150:130-136.
10. BITO T, NISHIKAWA R, HATAKEYAMA M et al. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the

treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*, 2014;170:922-929.

11. ZHU Y, SHANKAR G, YEILDING N et al. Immunogenicity assessment of ustekinumab in Phase 3 studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. 19th Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Gothenburg 2010: P563.
12. TYRING S, GORDON KB, POULIN Y et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*, 2007;143: 719-726.
13. WILDER EG, PATEL M, HEBELER K et al. Ustekinumab treatment for psoriasis in 119 patients maintained on therapy for a minimum of one year: a review. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:905-910.
14. KRIECKAERT CL, NURMOHAMED MT, WOLBINK GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71:1914-1915.
15. ADISEN E, ARAL A, AYBAY C et al. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study. *J Dermatol*, 2010;37: 708-713.

D'après la communication
du Dr Morad Lahfa,
Réunion PsoPratique Marseille,
septembre 2014.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.