



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

donc immunogènes pour le patient qui peut développer des ADA « anti-souris ». Ce qui distingue un anticorps chimérique d'un anticorps humanisé, c'est que dans ce dernier, les résidus invariants qui encadrent les régions hypervariables sont de nature humaine.

Réponse anti-allotypique

La région constante des chaînes lourdes et des chaînes légères kappa des immunoglobulines étant codée par différents allèles, il en résulte un polymorphisme dit allotypique. L'ensemble des épitopes allotypiques (l'allotope) présent sur les IgG d'un individu n'est pas présent chez tous les individus. Un patient qui reçoit un anticorps thérapeutique dont l'allotope diffère du sien peut donc développer une réponse anti-allotypique, c'est-à-dire des anticorps dirigés contre certains épitopes allotypiques de l'anticorps thérapeutique, et ce même s'il est totalement humain. Cette réponse peut s'observer également avec les protéines de fusion qui comportent des portions constantes d'immunoglobulines humaines.

Réponse anti-idiotypique

Quand la biothérapie est un anticorps, la spécificité pour sa cible est portée par les 3 régions hypervariable de ses chaînes légères et les 3 régions hypervariables de ses chaînes lourdes (qui ensemble définissent le paratope). Ces régions hypervariables responsables de la spécificité de l'anticorps thérapeutique sont spécifiques d'un clone lymphocytaire B donné. Les épitopes présents dans ces régions sont appelés idiotopes et l'ensemble des idiotopes forme l'idiotype. Comme les idiotopes spécifiques du TNF α ou de la sous unité p40 de l'IL12/IL23 ne sont habituellement pas présents chez l'homme, ils sont immunogènes pour le patient qui peut développer des ADA anti-idiotypiques. Les ADA dirigés contre l'idiotype de l'anticorps thérapeutique ont habituellement une activité neutralisante. La réponse immunitaire anti-idiotypique s'observe avec les anticorps chimériques, humanisés et humains. A l'opposé des anticorps anti-TNF α , le site portant la spécificité de l'interaction entre l'éta-nercept et le TNF α est situé sur une molécule présente chez l'homme. Il est donc non immunogène, et n'est pas la source d'ADA neutralisants comme le sont les anticorps anti-idiotypiques.

Réponse contre des néo-épitopes humains

Bien que des molécules comme l'alefacept ou l'éta-nercept soient constituées de la fusion de deux séquences 100 % humaines (le fragment Fc d'un IgG1 avec respectivement TNFRp75 et la portion extra-membranaire de LFA3), la séquence située à cheval sur la zone de jonction entre ces deux glycoprotéines peut être reconnue comme n'appartenant pas au « soi » et donc être immunogène.

La qualité de la préparation de l'agent thérapeutique est un autre élément qui conditionne son immunogénicité. La

présence de complexes immuns ou d'agrégats, la persistance d'endotoxines ou de fragments d'acides nucléiques provenant des étapes de sa production, l'altération de sa glycosylation, son oxydation, sa déamidation, sont autant d'éléments qui peuvent favoriser ou amplifier la réponse immunitaire de l'hôte contre l'agent thérapeutique.

Les modalités d'administration jouent également un rôle. Les injections sous-cutanées (qui permettent une prise en charge par les cellules dendritiques cutanées, un processus mis à profit dans la vaccination) sont plus immunogènes que les injections intraveineuses. Il en va de même des schémas d'administration prolongée ou en cures répétées.

Enfin, des anticorps anti-TNF α innés ayant été détectés chez des patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite, il n'est pas exclu que des anticorps neutralisants innés dirigés contre ces anticorps soient également présents et puissent interagir avec des molécules thérapeutiques [5].

Facteurs influençant l'immunogénicité d'une biothérapie

L'agence médicale européenne (EMA) a publié des recommandations sur l'évaluation de l'immunogénicité des protéines thérapeutiques produites par biotechnologie, particulièrement les anticorps monoclonaux thérapeutiques (disponibles sur le site internet de l'EMA). Dès les premières étapes de sa conception, des outils de modélisation *in silico* permettent d'évaluer l'immunogénicité de la molécule et de la réduire en modifiant sa séquence et sa structure. Les étapes de formulation sont ensuite optimisées pour obtenir un produit pur, non altéré, sans résidus de fabrication, sans agrégats. L'immunogénicité du produit fini est ensuite évaluée *in vitro* par des tests de prolifération et d'activation lymphocytaire, puis *in vivo* par criblage des ADA dans le sérum des populations traitées [1]. Cette dernière étape est essentielle car, pour un même agent thérapeutique, de nombreux paramètres, comme la nature de la maladie, le schéma d'administration propre à cette maladie, l'âge de la population cible, l'association à d'autres traitements peuvent, en modulant la pharmacocinétique du produit et la réponse immunitaire de l'hôte, influencer le développement des ADA.

Ainsi, l'administration concomitante de certains traitements immunosuppresseurs comme le méthotrexate, l'azathioprine, ou une prémédication par l'hydrocortisone ont été associées à une réduction de l'incidence des ADA contre les anti-TNF α utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde [6,7], les spondylarthropathies [8] et la maladie de Crohn [9-11]. Ceci peut résulter d'une limitation de la réponse immunitaire contre l'agent thérapeutique. Ces immunosuppresseurs limitant eux même la production de TNF α , les patients peuvent également avoir une moindre consommation d'anti-TNF α , donc à posologie équivalente une plus forte concentration sérique d'anti-TNF α disponible pour accélérer la clairance des ADA. Dans le psoriasis, aucune étude n'a évalué l'effet de l'administration d'immunosuppresseurs sur le développement des ADA. Une étude suggère, à partir d'un nombre limité de patients, que l'adjonction de méthotrexate à l'infliximab chez des patients ayant développé des ADA entraîne une négativation de ceux-ci et permet le maintien de la réponse clinique [12].

La concentration sérique de l'agent thérapeutique est un autre élément important. Des concentrations sériques d'infliximab basses durant la phase d'initiation augmentent le risque de développer des ADA dans la PR et les spondylarthropathies [8,13]. De même, dans la maladie de Crohn, les patients traités par adalimumab qui ont reçu un schéma d'induction 160/80 mg ont deux fois moins de chances d'avoir besoin de recourir au rapprochement hebdomadaire des injections suite à une perte de réponse que ceux ayant reçu un schéma 80/40 mg [14]. Toujours dans la maladie de Crohn, dans l'étude ACCENT 1, le développement d'ADA dirigés contre l'infliximab était observé chez 30 % des patients recevant un traitement d'entretien à la demande, 10 % de ceux recevant un traitement d'entretien régulier à 5 mg/kg et 7 % de ceux pour qui la posologie était de 10 mg/kg [15].

Des données similaires sont retrouvées pour le psoriasis. Dans l'étude EXPRESS II, des ADA anti-infliximab étaient observés chez 35,8 % des patients traités avec 5 mg/kg toutes les 8 semaines pendant 1 an, et chez 51,5 % de ceux traités avec 3 mg/kg selon le même schéma. Dans l'étude SPIRIT, à S26, 27 % des patients ayant reçu de l'infliximab à 3 mg/kg à S0, S2 et S6 avaient des anticorps anti-infliximab, contre seulement 20 % de ceux traités par 5 mg/kg [16]. Une administration à la demande de l'infliximab à partir de S14 est associée à une prévalence plus élevée des ADA à S66 qu'un schéma continu toutes les 8 semaines (41,5 % vs 35,8 %) [17]. Dans les études PHOENIX 1 et 2, l'incidence des ADA était plus élevée avec 45 mg d'ustekinumab (6,6 %) qu'avec 90 mg (4 %) [18]. Cette différence était modérée chez les patients pesant moins de 100 kg (4,2 % ($n = 28$) vs 3,1 % ($n = 21$)) et marquée chez ceux pesant plus de 100 kg (11,9 % ($n = 36$) vs 6,3 % ($n = 19$)).

La littérature fait état de stratégies visant à prévenir le développement des ADA contre l'infliximab : prémédication par l'hydrocortisone, traitement d'induction permettant d'obtenir des concentrations sériques élevées, association au méthotrexate ou à l'azathioprine, schéma d'entretien régulier et continu. Si l'utilisation d'un schéma d'entretien régulier est établie dans la population psoriasique, les autres stratégies n'ont pas été évaluées.

Ces éléments liés au traitement et au patient rendent compte en partie de la variabilité de prévalence des ADA rapportée dans la littérature pour un même agent. L'absence de technique de référence et de protocole standardisé pour détecter les ADA rend impossible la comparaison entre études [19]. Dans de nombreuses études des limitations techniques importantes sont signalées, la principale étant la persistance de l'agent dans le sérum au moment du

prélèvement. La présence d'ADA peut donc ne pas être systématiquement détectée par une prise de sang. Enfin, certains polymorphismes génétiques sont associés à un risque accru de développer des ADA [20].

Immunogénicité des biothérapies utilisées dans le psoriasis

La prévalence des ADA dans la littérature pour une même molécule est extrêmement variable. Le tableau 2 présente les données d'immunogénicité dans les études en monothérapie sur le psoriasis, reprises dans les résumés des caractéristiques du produit disponibles sur le site de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu>). Compte tenu des différences de protocoles, ces résultats ne peuvent être directement comparés. Par ailleurs, d'autres études rapportent dans le psoriasis des prévalences d'ADA sensiblement différentes.

Pour l'infliximab, dans l'étude EXPRESS, l'analyse cumulée sur les 264 patients avec prélèvements disponibles jusqu'à la semaine 66 montrait que 64 % n'avaient pas d'ADA, 27 % avaient des ADA et qu'il n'était pas possible de conclure chez 10 % pour des raisons techniques [21].

Pour l'adalimumab, les informations de prescription américaines précisent que les anticorps ne pouvaient être détectés que quand la concentration sérique d'adalimumab était $< 2 \mu\text{g/ml}$. Parmi les 40 % de patients dans ce cas, le taux d'immunogénicité était de 20,7 %.

Pour l'éta nercept, les données sont celles des études cliniques d'une durée > 12 mois. Dans des essais à long terme ($> 3,5$ ans), l'incidence des ADA augmente avec le temps, mais du fait de leur nature transitoire, l'incidence à chaque évaluation était habituellement < 7 %. Dans une étude à long terme dans le psoriasis traité par 50 mg 2 fois par semaine pendant 96 semaines, 18,3 % des patients au total ont eu à au moins une reprise des ADA. Dans cette étude, l'incidence des ADA à chaque évaluation était d'environ 9 % [22].

En dehors des données des RCP, l'immunogénicité de l'ustekinumab a été évaluée de manière globale chez 2783 patients des 3 études de phase 3 [18,23,24]. Les informations de prescription américaines précisent que dans l'étude PHOENIX 1 sur 743 échantillons, 5 % étaient positifs, 47 % étaient négatifs et il n'était pas possible de conclure dans 48 % des cas du fait de la persistance d'ustekinumab dans le sérum. Dans l'étude PHOENIX 2, sur 1198 échantillons, 90 % ne pouvaient être interprétés, 8 % étaient négatifs et 3 % étaient positifs pour la présence d'anticorps anti-ustekinumab. Des prélèvements

Tableau 2 Données sur l'immunogénicité des biothérapies dans le psoriasis.

		Prévalence des ADA (données des RCP)	Présence d'ADA Neutralisants	Réf.
Infliximab	Ac chimérique	28 %	Oui	[63]
Adalimumab	Ac humain	8,4 %	Oui	[64]
Etanercept	Protéine de fusion humaine	Adultes : 7 %, Enfants : 9,7 %	Non	[65]
Ustekinumab	Ac humain	5 %	Oui	[18,66]

effectués jusqu'à 152 semaines étaient disponibles pour PHOENIX 1. Globalement, l'incidence des ADA était faible, à 4,9 %. Le taux des ADA était le plus souvent faible ($\leq 1:80$) et ne différait pas pour les posologies 45 mg et 90 mg ; 76 % des ADA étaient neutralisants. L'incidence tendait à être plus élevée avec 45 mg (6,6 %) qu'avec 90 mg (4,0 %). En revanche, l'incidence et le titre des ADA ne changeaient pas avec le temps. Un seul patient dans PHOENIX 1 a développé des ADA entre S76 et S152. Dans PHOENIX 1, chez 297 patients ayant arrêté le traitement à S40 puis l'ayant repris à la même dose avant S152, l'incidence des ADA détectée jusqu'à S152 (4,4 %) n'était pas plus élevée que celle observée dans la population globale de l'étude (5,2 %) [25].

Conséquences de la présence des ADA

Avec des variations en fonction de la biothérapie et de la maladie considérée, la présence d'ADA a régulièrement été associée à un arrêt plus fréquent et plus précoce du traitement, en lien essentiellement avec la survenue de réactions d'hypersensibilité et une absence, une insuffisance ou une perte de la réponse thérapeutique. Ce phénomène est documenté dans la maladie de Crohn et les rhumatismes inflammatoires chroniques avec une molécule chimérique comme l'infliximab [8,26,27], et avec une molécule humaine comme l'adalimumab [8,27,28]. L'etanercept semble moins affecté par cette problématique [29, 30].

Diminution de la réponse au traitement

La présence d'ADA peut modifier la pharmacocinétique en augmentant la clairance et en réduisant la concentration sérique de la molécule. Chez des patients traités par infliximab pour spondylarthrite ankylosante, la clairance est jusqu'à 75 % plus élevée dans le groupe ayant développé des ADA [31]. Dans le psoriasis, sur la base des données de PHOENIX 1 et 2, la clairance apparente de l'ustekinumab est d'environ 35 % plus élevée chez les patients ayant des ADA [18]. La diminution des taux sériques en deçà d'un certain seuil entraîne une perte de la réponse thérapeutique.

Pour l'ustekinumab, dans l'étude PHOENIX 2, les réponders partiels à S28 avaient des concentrations sériques d'ustekinumab deux à trois fois plus faibles que les réponders PASI 75. À la semaine 52, 12,7 % des 158 réponders partiels avaient des ADA contre seulement 2 % des 589 réponders PASI 75 [24]. La plupart de ces ADA étaient neutralisants. Globalement dans les 3 études de phase 3 de l'ustekinumab, les patients ayant des ADA avaient sur la base du PASI 75 à S52, une moins bonne réponse clinique que ceux qui n'avaient pas développé d'ADA. Dans PHOENIX 1 et 2 chez les réponders partiels et les non réponders ayant bénéficié d'un ajustement de la dose à 1 injection toutes les 8 semaines à partir de S28 ou de S40, la proportion de réponse PASI 75 à S52 était de 50,4 % chez ceux ($n = 248$) sans ADA contre seulement 23,8 % chez les 21 patients qui en avaient développé [18].

Pour l'infliximab, dans l'étude EXPRESS, chez les patients psoriasiques ayant obtenu une réponse PASI 75 à S10,

seulement 39 % de ceux qui avaient des ADA ont maintenu cette réponse jusqu'à S50 contre 81 % de ceux qui n'en avaient pas. Ceux ayant des taux sériques résiduels d'infliximab $< 1 \mu\text{g/ml}$ avant les perfusions administrées à partir de S14, dont ceux ayant des ADA, avaient une probabilité beaucoup plus faible d'avoir maintenu ce niveau de réponse à S50 [21]. La présence d'ADA anti-infliximab impacte également la réponse initiale dans le psoriasis comme le suggère une étude chez 15 patients [12]. Chez les 5 patients ayant développé des ADAs, le PASI baissait de $23,1 \pm 11$ à $10 \pm 4,9$ après $9 \pm 5,2$ perfusions alors que chez les patients sans ADA, le PASI passait de $20,4 \pm 8,3$ à $5,3 \pm 2,4$ après $5,9 \pm 3,2$ perfusions.

Pour l'adalimumab, dans l'étude REVEAL [32] chez les 240 patients répondeurs qui à S33 étaient re-randomisés dans le bras placebo, 3 sur 7 (43 %) ayant des ADA vs 65 (28 %) des 233 n'ayant pas d'ADA avaient perdu une réponse clinique satisfaisante à S52. Toujours pour l'adalimumab, dans une étude prospective chez 29 patients dont 45 % ont développé des ADA, la présence d'ADA à des taux modérés ou élevés était significativement associée à des concentrations sériques résiduelles d'adalimumab plus faibles et à une non réponse ou une perte de réponse [33].

Pour l'etanercept, le RCP précise qu'il ne semble y avoir aucune corrélation entre le développement d'anticorps et un effet clinique (diminution de l'efficacité, de la durée de la réponse ou échec thérapeutique).

Parallèlement à leur action sur la clairance les ADA neutralisants bloquent également l'interaction de l'agent avec sa cible, le rendant inactif [31].

La perte d'efficacité s'observe donc quand la concentration sérique « active » passe en dessous d'un certain seuil. Ce phénomène étant compétitif, si les apports d'agent thérapeutique suffisent à saturer l'action inhibitrice des ADA, l'efficacité peut être maintenue. Ainsi, rapprocher les perfusions d'infliximab chez un patient ayant des taux bas d'ADA peut permettre de récupérer la réponse thérapeutique [31] et même de la maintenir au long cours (*cf.* registre danois DERMBIO) [34]. Dans cette étude observationnelle où la cause d'abandon d'un anti-TNF α à 4 ans était dans 75 % des cas une perte d'efficacité, environ 80 % des patients naïfs de tout anti-TNF α traités par infliximab l'étaient encore après 4 ans, vs 40 % de ceux qui avaient reçu de l'adalimumab ou de l'etanercept. Ces données contredisant celles des essais cliniques [35], les auteurs émettaient l'hypothèse que dans la « vraie vie » des ajustements de dose plus fréquents avec l'infliximab peuvent expliquer cette discordance. Cette donnée n'étant pas disponible dans DERMBIO, ils ont vérifié et validé cette hypothèse dans une étude rétrospective dans leur centre [36]. Les stratégies pour compenser la perte d'efficacité résultant de la présence d'ADA, si elles sont efficaces, s'éloignent de l'AMM et conduisent à augmenter significativement le coût de traitement et potentiellement le risque d'effets secondaires immuno-allergiques. Leur justification, notamment économique, face à un changement de molécule reste à évaluer.

Il est important de souligner qu'une concentration sérique basse n'est pas synonyme de la présence d'ADA. Ainsi une étude conduite dans la PR chez 292 patients traités par etanercept a montré une corrélation nette entre la concentration sérique et la réponse clinique [37]. Dans cette étude, 40 % des non réponders avaient une concentration sérique basse ($< 2,1 \text{ mg/l}$), pourtant

aucun patient n'a développé d'ADA. À l'inverse, la présence d'ADA n'étant pas synonyme de perte de réponse ; elle ne peut donc justifier à elle seule l'ajustement de la dose. Il faut également disposer du taux sérique de la molécule.

Impact sur la récupération de la réponse au traitement après un arrêt

Chez les patients atteints de psoriasis en plaques traités par adalimumab en monothérapie à long terme et qui ont participé à une étude d'interruption puis de retraitement [32], le taux d'anticorps anti-adalimumab après retraitement (11 des 482 patients, 2,3 %) était similaire à celui observé avant l'interruption de traitement (11 des 590 patients, 1,9 %). Dans une autre étude chez des patients répondeurs stables (PGA 0/1 depuis ≥ 12 sem), 6 % (17/275) ont développé des anticorps anti-adalimumab (ADA+) pendant la période sans traitement. Les taux de patients ADA+ étaient similaires (7 %) dans la population qui a été retraitée du fait d'une rechute (PGA ≥ 3) et dans celle qui l'a été à titre systématique sans rechute après 40 semaines. En revanche dans la population qui a rechuté et retrouvé un niveau de réponse PGA 0/1 à S16 seulement 4 % des patients étaient ADA+ contre 15 % chez ceux n'ayant pas récupéré ce niveau de réponse. La présence des ADA semble donc associée au risque de ne pas récupérer le niveau de réponse initial lors du retraitement chez les patients en rechute [38].

Chez des patients répondeurs ayant arrêté l'ustekinumab puis l'ayant repris à la dose initiale lors de la récurrence, la présence d'ADA à un moment quelconque des études PHOENIX 1 et ACCEPT semble prédictive d'une moindre réponse après 12 semaines de retraitement (Taux d'ADA des répondeurs au retraitement à S12 vs non répondeurs : PHOENIX 1, 4,1 % ($n = 9/220$) vs 10,0 % ($n = 4/40$) ; ACCEPT 2,7 % ($n = 9/328$) vs 14,9 % ($n = 7/47$)) [25].

Dans l'étude EXPRESS II, après un traitement d'induction à S0, S2 et S6, l'administration, à partir de S14, de l'infliximab à 5 mg/kg uniquement quand la réponse PASI 75 est perdue est associée à une prévalence plus élevée des ADA à S66 qu'un schéma d'administration continue toutes les 8 semaines (41,5 % vs 35,8 %). Quelle que soit la stratégie de maintenance, parmi les répondeurs à S10, ceux qui ont des ADA ont moins de chance d'avoir maintenu cette réponse à S50 [17].

Les études de réponse à l'etanercept après période unique d'arrêt font état de la récupération d'un niveau de réponse similaire à celui précédant l'arrêt chez 69 % à 89 % des patients. Aucune de ces études n'a évalué l'implication éventuelle de la présence d'ADA [39-41].

Globalement, la présence d'ADA semble associée à un risque plus élevé de ne pas retrouver le niveau de réponse initial chez des patients répondeurs en rechute. Cependant la présence d'ADA n'exclut pas l'obtention d'une réponse clinique.

Tolérance

Les problèmes de tolérance liés au développement d'ADA sont largement documentés pour l'infliximab : les patients ayant développé des ADA anti-infliximab ont 2 à 3 fois plus de réactions liées à la perfusion (RCP). Il s'agit essentiellement

de réactions immédiates à la perfusion (ne dépendant que rarement d'un phénomène d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE) et de réactions d'hypersensibilité retardée. Dans l'étude EXPRESS II [17], 4 % (8/219) des patients psoriasiques chez qui le traitement a été réintroduit après un arrêt *versus* < 1 % (1/222) de ceux qui l'ont reçu en continu ont eu une réaction grave (le plus souvent au cours de la seconde perfusion à la semaine 2).

En dehors de l'infliximab, les réactions sévères avec les biothérapies actuellement utilisées dans le psoriasis semblent rares.

Dans les études de phase 3 de l'ustekinumab dans le psoriasis, des réactions au site d'injection ont été observées chez 9,6 % (13 sur 136) des patients ayant développé des ADA contre 6,0 % (160 sur 2647) de ceux n'en ayant pas. Il s'agissait de réactions modérées. Aucune réaction anaphylactique ou à type de maladie sérique n'a été observée dans les deux groupes. Pour l'etanercept, le RCP précise qu'il ne semble y avoir aucune corrélation entre le développement d'anticorps et des effets secondaires. Pour l'adalimumab, dans l'étude REVEAL la présence d'ADA chez 8,8 % des patients n'était corrélée à aucun effet secondaire, y compris les réactions au site d'injection [32].

Cependant, l'apparente rareté de ces événements peut être liée au fait que leur survenue n'a pas, en l'absence d'exploration adaptée, été rattachée à la présence d'ADA. Cette éventualité est illustrée par la démonstration récente d'une élévation du risque d'événements thrombo-emboliques artériels et veineux (ETAV) chez des patients ayant un rhumatisme inflammatoire chronique, traités par adalimumab et ayant développé des ADA. La survenue d'ETAV avec différents anti-TNF α est débattue [42]. Elle avait été rapportée dans la littérature mais sans qu'un lien ne soit fait avec la présence d'ADA [43,44]. Partant de l'observation de 3 cas de thromboses survenues chez des patients traités par adalimumab et ayant tous des ADA, les auteurs ont conduit une étude rétrospective sur une cohorte prospective de 272 patients traités par adalimumab pour PR, qui n'incluait pas les 3 cas index. Soixante-seize patients avaient des ADA, 8 événements thromboemboliques ont été trouvés, dont 4 chez des patients ayant des ADA. Après ajustement pour différents autres facteurs de risque de thrombose, la présence d'ADA anti-adalimumab était associée à une forte augmentation du risque d'ETAV (HR = 7,6 ; 95 % IC (1,3-45,1) ; $p = 0,025$) [45]. Comme le signalent les auteurs, le nombre de patients reste faible et ces données doivent être validées dans d'autres cohortes avant qu'une relation de causalité puisse être établie. D'autres mécanismes comme le développement d'anticoagulants lupiques accompagnant l'auto-immunité observée chez les patients sous anti-TNF α pourraient expliquer ce phénomène [43,44], la présence d'ADA n'étant alors qu'un marqueur de la plus grande propension du patient à développer une réponse immune.

Adaptation de la prise en charge par évaluation immunopharmacologique

La présence d'ADA et le taux sérique de la molécule sont deux paramètres permettant d'ajuster la stratégie des biothérapies en termes d'efficacité et de tolérance.

Sur le plan de l'efficacité la combinaison des deux paramètres permet de discerner si l'absence primaire de réponse ou la perte de réponse est imputable au développement d'ADA ou relève d'autres mécanismes. Plusieurs cas de figures peuvent être identifiés :

Patient non répondeur avec des taux sériques efficaces thérapeutiques ou *supra*-thérapeutiques, sans ADA (mais ils pourraient être présents)

La voie physiopathologique ciblée par la biothérapie n'est pas pertinente : chez ces patients, une augmentation de posologie augmente les coûts et le risque iatrogène sans améliorer la réponse. Il est logique de proposer le remplacement par une autre classe. La pertinence de cette stratégie est étayée dans la PR par deux études de cohortes [46,47]. Elles montrent qu'en cas ADA contre l'infliximab ou l'adalimumab, le remplacement par l'adalimumab ou l'étanercept permet d'obtenir un niveau de réponse similaire à celui de patients naïfs d'anti-TNF α , alors que sans ADA le niveau de réponse est plus faible.

Patients initialement répondeurs mais en perte de réponse ou patients répondeurs partiels voire non répondeurs avec des taux sériques efficaces bas et la présence d'ADA

La cible thérapeutique est adaptée, un changement de molécule au sein de la classe est à privilégier. La logique de cette approche est étayée par les mêmes études [46,47]. Les patients avec des ADA contre une première biothérapie ayant un plus grand risque de développer des ADA contre un second agent [46], l'adjonction d'une molécule susceptible de réduire cette éventualité, comme le méthotrexate, pourrait permettre d'optimiser cette deuxième ligne. S'il n'y a pas d'alternative et que les taux d'ADA sont faibles, une augmentation de posologie peut théoriquement permettre de récupérer une réponse clinique. Cependant, des données obtenues avec l'adalimumab dans la PR suggèrent qu'y compris pour des patients chez qui les ADA deviennent indétectables après l'augmentation de posologie, il est difficile d'obtenir une réponse clinique satisfaisante [28]. Cette même étude, en montrant que les ADA peuvent se développer de manière précoce, suggère que la recherche précoce d'ADA chez des répondeurs partiels peut permettre d'optimiser la stratégie thérapeutique en permettant un changement de molécule plus précoce.

Patients non répondeurs avec des taux sériques bas, sans ADA

En dehors des problèmes d'observance, il s'agit de patients chez lesquels la clairance de l'agent est accrue par des mécanismes autres que ceux liés aux ADA. La posologie peut en théorie être augmentée pour atteindre un

taux sérique efficace. Le coût du traitement est cependant sensiblement accru. Dans cette situation, la modification de la pharmacocinétique de la biothérapie au travers de l'adjonction d'une molécule comme le méthotrexate pourrait permettre de récupérer à moindre coût une réponse thérapeutique satisfaisante. Une telle stratégie reste à valider.

Patients répondeurs, sans ADA, avec des concentrations sériques efficaces nettement *supra* thérapeutiques

Il est possible de réduire le schéma d'administration dans un souci d'économie et de limiter le risque iatrogène d'un surdosage.

Pour ces stratégies, des seuils doivent être définis pour chaque molécule et chaque indication. Un important travail doit donc être réalisé pour savoir si un monitoring immuno-pharmacologique est plus pertinent que la simple évaluation clinique et sur quoi il doit reposer. Ce travail n'est pas disponible dans le psoriasis. Dans la PR [28, 48] et dans la maladie de Crohn [4], l'accent a été mis (par des auteurs parfois liés à des sociétés développant des outils diagnostiques) sur l'intérêt de stratégies de surveillance basée sur l'évaluation de l'activité anti-TNF α dans le sérum et sur la présence d'ADA.

Pour la tolérance, la présence d'ADA anti-infliximab à M3 est prédictive de la survenue dans les 18 mois de réactions à la perfusion conduisant à l'arrêt du traitement [13]. Cependant, la variabilité des techniques de détection des ADA, et la relative rareté de ces événements chez les patients ayant des ADA ne permettent pas d'envisager de les intégrer pour prédire une mauvaise tolérance.

Auto-immunité chez les patients sous anti-TNF

Quelle que soit l'indication, l'administration d'anti-TNF α s'accompagne fréquemment d'anomalies traduisant une auto-immunité (voir la mise à jour des fiches thérapeutiques du Club Rhumatisme et Inflammation) [49].

Le plus souvent, il s'agit de l'apparition isolée d'ACAN (20 à 50 % des patients) et d'anticorps anti-ADN natif (15 à 20 % des patients) [50-52]. Le phénomène est plus fréquent avec l'infliximab qu'avec les autres anti-TNF α [52-54]. Ce sont majoritairement des auto-anticorps de type IgM (alors qu'ils sont surtout de type IgG dans le lupus systémique), qui apparaissent 4 à 10 semaines après le début du traitement, peuvent atteindre des taux très élevés et fluctuant au cours du temps, et disparaissent en 3 à 6 mois à l'arrêt du traitement [50,51]. La présence de ces auto-anticorps sans manifestation clinique ne justifie pas l'arrêt de l'anti-TNF α .

Les manifestations cliniques associées à ces anomalies biologiques sont exceptionnelles.

De rares cas de lupus induits (systémiques, subaigus et discoïdes) sont rapportés avec une incidence estimée à 0,18 % de 11 000 patients ayant reçu de l'infliximab ou

de l'étanercept pour une indication rhumatologique, sans différence entre les deux produits [55]. Il s'agit le plus souvent de formes peu sévères et réversibles en quelques semaines à l'arrêt du traitement, avec manifestations cutanées fréquentes. Le délai moyen entre l'exposition au produit et l'apparition des signes est de 16 mois [56]. La nécessité d'arrêter l'anti-TNF α doit être discutée en fonction de la sévérité. Des lésions cutanées minimales comme des lésions de lupus engelure peuvent guérir alors que le traitement est poursuivi. Après guérison des lésions, la réintroduction d'un autre anti-TNF α ne s'accompagne que rarement d'une récurrence des manifestations lupiques [56].

Beaucoup plus rarement on peut observer des manifestations plus sévères : vascularites, uvéites, hépatites, neuropathies, cytopénies.

Par ailleurs, l'apparition d'ACAN et d'anticorps anti-DNA sous anti-TNF α est associée à, et pourrait même prédire, la perte de réponse au traitement. Cette observation a été faite dans la PR traitée par infliximab [57] et dans le psoriasis avec différents anti-TNF α [58]. Chez les patients psoriasiques, l'apparition des auto-anticorps précédait les manifestations cliniques, traduisant la résistance au traitement, et était sans rapport avec la durée d'exposition au traitement. Ces données dans une petite série nécessitent d'être reproduites, elles ne permettent pas encore clairement de conclure que le développement de ces anticorps est prédictif de l'échec au traitement [59]. Le mécanisme liant l'apparition des auto-anticorps à la perte de réponse pourrait reposer sur les ADA. En effet dans la maladie de Crohn, les ADA sont plus fréquemment observés chez les patients développant des auto-anticorps [60]. Dans le psoriasis, une étude rétrospective suggère que la préexistence d'ACAN et d'anticorps anti-DNA natif avant traitement par infliximab est associée à un risque accru d'ADA et de perte de réponse [61].

Conclusion

La réponse immune de l'hôte chez un patient traité par biothérapie a une influence notable sur la réponse clinique et la tolérance. Au-delà de l'évaluation de l'auto-immunité chez les patients symptomatiques, le dosage des ADA et des taux résiduels des bio-médicaments pourrait permettre d'optimiser leur utilisation. Pour des raisons de coût, il faut déterminer le type de dosage, la technique et la stratégie pertinents et facilement utilisables en clinique dans le psoriasis. Dans la maladie de Crohn, après une revue de la littérature jusqu'en 2008, l'intérêt du dosage des ADA pour évaluer l'immunogénicité était rejeté au profit du seul dosage des taux résiduels de la biothérapie [62]. Le travail permettant d'établir des recommandations dans le psoriasis reste à faire. Il est d'un intérêt clinique et pharmaco-économique majeur.

Déclarations d'intérêts

D. Jullien : essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal et en

qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Pfizer, Schering-Plough) ; interventions ponctuelles : activités de conseil (Pfizer, Schering-Plough, Janssen, Abbott) ; conférences : invitations en qualité d'intervenant (Pfizer, Schering-Plough, Janssen, Abbott).

Références

- [1] Stas P, Lasters I. Immunogénicité de protéines d'intérêt thérapeutique : les anticorps monoclonaux thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2009;25:1070-7.
- [2] Nicolas JF, Chamchick N, Thivolet J, Wijdenes J, Morel P, Revillard JP. CD4 antibody treatment of severe psoriasis. *Lancet* 1991;338:321.
- [3] Prinz J, Braun-Falco O, Meurer M, Daddona P, Reiter C, Rieber P, et al. Chimeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalised pustular psoriasis. *Lancet* 1991;338:320-1.
- [4] Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen OO, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:774-81.
- [5] Ebert EC, Das KM, Mehta V, Rezac C. Non-response to infliximab may be due to innate neutralizing anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Clin Exp Immunol* 2008;154:325-31.
- [6] Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921-6.
- [7] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
- [8] Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin DC, Lauferon F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105.
- [9] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- [10] Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.
- [11] Farrell RJ, Alsahli M, Jeon YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-24.
- [12] Adisen E, Aral A, Aybay C, Gurer MA. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study. *J Dermatol* 2010;37:708-13.
- [13] Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006;54:3782-9.
- [14] Loftus EV Jr, Pan X, Zurawski P, Mulani P, Chao J. Adalimumab real-world dosage patterns and predictors of weekly dosing: patients with Crohn's disease in the United States. *J Crohns Colitis* 2011;5:550-4.

- [15] Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-53.
- [16] Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
- [17] Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:31e1-15.
- [18] Zhu C, Shankar N, Yeilding N, Szapary P, Zhou H, Davis HM. 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;6-10/10/2010;Gothenburg2010. p. P563.
- [19] Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1828-34.
- [20] Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Wolbink GJ, de Vries N, Tak PP, et al. Anti-adalimumab antibodies in rheumatoid arthritis patients are associated with interleukin-10 gene polymorphisms. *Arthritis Rheum* 2009;60:2541-2.
- [21] Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
- [22] Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:719-26.
- [23] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
- [24] Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
- [25] Quiniou JB, Griffiths CEM, Gordon K, Szapary P, Li S, Fakharzadeh S, et al. Reprise Du Traitement Par L'Ustekinumab après son interruption : Résultats des essais cliniques de phase III, PHOENIX 1 et ACCEPT, menés chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:A236.
- [26] Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
- [27] Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1739-45.
- [28] Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011;305:1460-8.
- [29] de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJ, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:531-5.
- [30] Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:40-6.
- [31] Xu Z, Seitz K, Fasanmade A, Ford J, Williamson P, Xu W, et al. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Pharmacol* 2008;48:681-95.
- [32] Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15.
- [33] Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, de Jong EM, Stapel SO, van Doorn MB, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2010;146:127-32.
- [34] Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2011;164:1091-6.
- [35] Noiles K, Vender R. Biologic survival. *J Drugs Dermatol* 2009;8:329-33.
- [36] Mehren CR, Gniadecki R. Dose-creep of infliximab during psoriasis treatment: an observational study. *Acta Derm Venereol* 2011 Nov 1. doi:10.2340/00015555-1230. [Epub ahead of print]
- [37] Jammitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Hart MH, Dijkmans BA, Aarden L, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis* 2012;71:88-91.
- [38] Papp K, Crowley J, Ortonne JP, Leu J, Okun M, Gupta SR, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol* 2011;164:434-41.
- [39] Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat* 2006;17:9-17.
- [40] Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:598-603.
- [41] Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol* 2009;161:1190-5.
- [42] Davies R, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1831-4.
- [43] Petitpain N, Gambier N, Wahl D, Chary-Valckenaere I, Loeuille D, Gillet P. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006. *Biomed Mater Eng* 2009;19:355-64.
- [44] Makol A, Grover M, Guggenheim C, Hassouna H. Etanercept and venous thromboembolism: a case series. *J Med Case Reports* 2010;4:12.
- [45] Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CL, Turkstra F, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum* 2011;63:877-83.
- [46] Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab

- switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:817-21.
- [47] Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2011;70:284-8.
- [48] Bendtzen K. Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies? *Arthritis Rheum* 2011;63:867-70.
- [49] Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, Blacher J, Bouhnik Y, Claudepierre P, et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine* 2011;78 (Suppl 1):15-185.
- [50] Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. 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;43:2383-90.
- [51] De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IE, Van den Bossche N, Van den Bosch F, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003;48:1015-23.
- [52] Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;359:579-80.
- [53] De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. 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;52:2192-201.
- [54] Debandt M, Vittecoq O, Descamps V, Le Loet X, Meyer O. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol* 2003;22:56-61.
- [55] De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R545-51.
- [56] Wetter DA, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2009;84:979-84.
- [57] Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 2005;64:403-7.
- [58] Pink AE, Fonia A, Allen MH, Smith CH, Barker JN. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br J Dermatol* 2010;162:780-5.
- [59] Golberg O, Osborne JE, Hutchinson PE. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriasis but do not necessarily predict treatment failure. *Br J Dermatol* 2011;164:459-60.
- [60] Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;125:32-9.
- [61] Hoffmann JH, Hartmann M, Enk AH, Hadaschik EN. Autoantibodies in psoriasis as predictors for loss of response and anti-infliximab antibody induction. *Br J Dermatol* 2011;165:1355-8.
- [62] Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1264-75.
- [63] Infliximab – European Summary of Product Characteristics: EMEA 26/07/2011. Report No. : Remicade -EMEA/H/C/000240 -II/0155.
- [64] Adalimumab – European Summary of Product Characteristics: EMEA 18/03/2011. Report No. : Humira -EMEA/H/C/000481 -II/0081/G.
- [65] Etanercept – European Summary of Product Characteristics: EMEA 24/08/2011. Report No. : Enbrel -EMEA/H/C/000262 -II/126.
- [66] Ustekinumab – European Summary of Product Characteristics. 29/07/2011. Report No. : Stelara -EMEA/H/C/000958 -IA/0016/G