

Mémoire de Maîtrise en médecine 3342

Effets des anticorps anti-TNF sur l'efficacité du
traitement anti-TNF, sur les effets secondaires.
Rôle d'un traitement immunosuppresseur
concomitant.

Etudiant

Kaltrina Haxhimeri

Tuteur

Prof. François Spertini
Dpt d'immunologie et allergie, CHUV

Expert

Dr. Carl P. Herbort
Dpt d'ophtalmologie

Lausanne, décembre 2016

Effets des anticorps anti-TNF sur l'efficacité du traitement anti-TNF, sur les effets secondaires. Rôle d'un traitement immunosuppresseur concomitant

Kaltrina Haxhimeri décembre 2016

Problématique

Ce travail se concentre sur l'efficacité des traitements anti-TNF dans le cadre des maladies inflammatoires. En effet, les traitements anti-TNF sont une modalité de traitement importante pour ces maladies. Cependant, il est observé que certains patients ont tendance à développer une certaine forme de résistance face à ces traitements au fil du temps. Une immunogénicité induite par le médicament aboutissant à la génération d'anticorps anti anti-TNF appelé « anti-drug antibodies » ou « ADA » est mise en évidence dans la littérature. Cette étude se concentre sur l'impact que ces ADA peuvent avoir sur le traitement ainsi que sur les effets indésirables rencontrés lors de thérapie par un traitement anti-TNF.

Objectifs

- Comprendre l'impact de la production des ADA sur l'efficacité, les effets secondaires et les réactions allergiques du traitement.
- La production de ces ADA dépend-elle du dosage d'anti-TNF utilisé ?
- Comprendre l'effet d'un traitement immunosuppresseur concomitant sur la génération des ADA.
- Identifier les effets secondaires engendrés par les traitements anti-TNF, notamment ceux de natures allergiques

Méthodologie

C'est une étude rétrospective qui est basée sur la lecture des dossiers des patients ayant bénéficié d'un traitement anti-TNF ces dix dernières années au sein du service d'immunologie et allergie du CHUV.

Résultats

- Les ADA ont un effet négatif sur l'efficacité des traitements anti-TNF. Leur présence est prédictive d'une réponse thérapeutique insuffisante. Néanmoins la production d'ADA n'est pas la seule cause d'un manque d'efficacité face à ces traitements. D'autres facteurs encore inconnus sont probablement impliqués dans les mauvaises réponses thérapeutiques.
- Les taux d'ADA sont fortement augmentés en cas de réaction anaphylactique. Les ADA étant spécifiques à la classe d'anti-TNF utilisé, le changement de classe d'anti-TNF en cas de réaction d'hypersensibilité peut être une solution.
- L'usage d'immunosuppresseur et une bonne compliance thérapeutique diminue les risques de production d'ADA et favorise ainsi une bonne efficacité thérapeutique
- Les effets secondaires les plus importants sont d'ordre immunologiques avec en premier lieu la survenue d'anaphylaxie suivi de la survenue de syndrome lupique. L'augmentation du risque infectieux et néoplasique reste minime voir pratiquement inexistant dans cette étude.

Conclusion

Afin d'assurer une réponse thérapeutique optimale avec un traitement anti-TNF, une bonne compliance thérapeutique ainsi que l'utilisation d'immunosuppresseur concomitant peut être la solution. Le manque d'efficacité de ces traitements n'est néanmoins par uniquement dû à la survenue d'ADA. La mesure systématique des taux d'ADA pourrait aider à monitorer et anticiper le manque d'efficacité de ces traitements. Concernant les effets indésirables il faudra porter une attention particulière à la survenue de réaction allergique lors d'administration de ces traitements. Malheureusement cette étude n'a pas été en mesure de voir corrélérer la survenue des ADA avec le dosage d'anti-TNF utilisé.

Mots clés

Anti-TNF – immunogenicity - anti-drug antibodies - infliximab - biologic agents

Introduction	3
Résumé des différents types d'anti-TNF	3
Indication et mécanisme d'action	3
Effets secondaires	4
<i>Infections et néoplasies</i>	4
<i>Effets hématologiques</i>	4
<i>Effets immunologique</i>	4
<i>Réactions allergiques</i>	4
<i>Autres</i>	5
Génération d'anticorps anti médicament	5
Bénéfice d'un switch de traitement	6
Facteur de risque pour la production d'ADA.....	6
Lien entre production d'ADA et taux sérique du médicament	7
Utilisation d'immunosuppresseur	7
Production d'ADA spécifique à chaque type d'anti-TNF	7
Réaction anaphylactique	8
Objectifs	8
Méthodologie	9
Résultats	10
Analyse des sérums des patients	11
Patients avec réaction d'hypersensibilité à l'anti-TNF	15
Présence d'ANA.....	16
Effets secondaires	17
Discussion	19
ADA et efficacité du traitement	19
ADA et réaction anaphylactique	21
ANA et lupus.....	22
Effets secondaires	22
Conclusion	23
Critiques	23
Remerciements	23
Références	24

Introduction

Ce travail se concentre sur l'efficacité des traitements anti-TNF dans le cadre de maladies inflammatoires telles que la maladie de Behçet, la maladie de Crohn ou encore le psoriasis. En effet, les anti-TNF sont l'une des modalités de traitements pour ces maladies. Ils interviennent cependant en dernier recours. Généralement la première ligne de traitement consistera en l'introduction de corticostéroïde dans la phase aiguë suivi d'un traitement de fond immunosuppresseur tel que l'azathioprine, la colchicine ou encore le méthotrexate. Dans les cas réfractaires, les anti-TNF seront alors introduits. De ce fait, de plus en plus souvent, dans les cas les plus résistants, mais aussi pour éviter les traitements de stéroïdes, souvent grevés d'importants effets secondaires, les anticorps monoclonaux anti-TNF-alpha sont utilisés. Il existe différents types d'anticorps anti-TNF : l'infliximab, l'éta nercept, l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab. Tous ces agents biologiques sont des antagonistes du TNF α ou de son récepteur. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain-murin contenant des séquences murines qui peuvent être à la base de son immunogénicité (1). Celui-ci est le plus fréquemment utilisé. L'adalimumab et le golimumab sont des anticorps de synthèses humanisés (2,3), alors que l'éta nercept est quand à lui une protéine de fusion.

Résumé des différents types d'anti-TNF

	Type	Mode d'administration	½ vie
Infliximab (4)	Anticorps monoclonal chimérique humain-murin	i.v. environ toutes les huit semaines	8-9j
Adalimumab (5)	Anticorps monoclonal humain recombinant	s.c. toutes les deux semaines	1-12j
Golimumab (6)	Anticorps monoclonal chimérique humain-murin	s.c. toutes les quatre semaines	12j
Certolizumab (7,8)	Anticorps humanisé recombinant lié a du polyéthylène glycol	s.c. toutes les quatre semaines	14j
Rituximab (9)	Anticorps monoclonal chimérique humain-murin	i.v. une fois par semaine	22j
Eta nercept (10)	Protéine de fusion - Récepteur chimérique soluble	s.c. deux fois par semaine avec un intervalle de 72-96h	<5j

Indication et mécanisme d'action

Les anti-TNF sont indiqués dans différentes maladies inflammatoires chroniques. Ils sont souvent utilisés dans les cas de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite psoriasique, de maladie de Crohn, de colite ulcéreuse, de maladie de Behçet, de psoriasis ou encore dans les cas de spondylarthrite ankylosante. Le point commun de toutes ces maladies est qu'il y a, pour

différentes raisons, une augmentation de la cytokine pro-inflammatoire, le $TNF\alpha$. L'approche logique est alors d'inhiber cette cytokine afin de diminuer le processus inflammatoire commun à toutes ces maladies. Ceci peut être fait de deux façons différentes : par l'intermédiaire de récepteur soluble, comme l'etanercept, ou alors par l'intermédiaire d'anticorps dirigés directement contre le $TNF\alpha$. C'est le cas de l'infliximab, de l'adalimumab et du golimumab.

Effets secondaires

Infections et néoplasies

De part leur fonction immunosuppressive, les principaux effets secondaires attendus sont l'augmentation du risque infectieux ainsi que du risque néoplasique (11).

Le risque d'infection sévère augmente lors d'un traitement anti-TNF. C'est particulièrement le cas avec l'infliximab comparé aux autres classe d'anti-TNF (12). Il faut également être particulièrement attentif aux infections chronique comme la tuberculose latente, l'hépatite B et l'hépatite C. En effet, des études montrent que les patients ont tendance à développer une tuberculose rapidement après l'initiation des traitements anti-TNF, c'est pourquoi il est vivement recommander de rechercher activement la présence d'une tuberculose latente avant toute initiation de traitement anti-TNF (13).

Concernant les hépatite B et C, le risque de réactivation virale est également augmenté. A noter que ce risque est supérieur pour l'hépatite B que pour l'hépatite C (14). En conséquence, il est particulièrement important de monitorer la virémie des patients atteint d'hépatite virale lors d'un traitement anti-TNF afin de repérer une éventuelle réactivation virale (15).

Pour finir, il existe également un risque de néoplasie augmenté lors des traitement anti-TNF et ce de façon dose dépendante. Ce risque est néanmoins minime (11).

Effets hématologiques

Ces traitements peuvent également engendrer la survenue d'affections hématologiques telle qu'une anémie, une leucopénie, une neutropénie ou encore une thrombocytopénie (15).

Effets immunologique

Un autre effet indésirable important sera l'affection du système immunitaire : une maladie sérique. En effet, ce traitement peut engendrer la génération d'auto-anticorps qui pourraient être à la base d'une diminution d'efficacité du traitement. Ce point sera discuté en détail plus loin.

Les anti-TNF sont également connu pour l'induction de syndrome lupique. Ces traitements ont tendance à induire la production d'anticorps anti-nucléaire (ANA) et de dsDNA qui sont des anticorps hautement spécifiques du lupus. Selon les études 50-68% des patients sous infliximab développent des ANA et 7-22% d'entre eux des dsDNA (15).

Réactions allergiques

Finalement, il a été observé que certains patients étaient sujet à développer une hypersensibilité pouvant aller jusqu'à la réaction anaphylactique face à ce médicament

(15,16). Il est donc important de surveiller le patient pendant et après l'administration du médicament.

Autres

Dans de rares cas (0.05-0,2%), ces traitements sont également connus pour induire des neuropathies démyélinisantes centrales ou périphériques plus fréquentes avec l'éтанercept (15).

Des manifestations cutanées psoriasiformes peuvent également se manifester lors de traitements anti-TNF. Selon les études cela concerne environ 0,25% des patients traités (15,17). La survenue de psoriasis serait plus importante pour les patients traités par de l'adalimumab que ceux traité par de l'infliximab (18).

Génération d'anticorps anti médicament

Lors de l'analyse du sérum des patients, il a été observé que les traitements anti-TNF peuvent induire une immunogénicité qui résulte en la formation d'anticorps anti anti-TNF appelé anti-drug antibodies (ADA) créée par le système immunitaire du patient (19,20). Or, il paraît important de déterminer l'impact de ces anticorps sur l'efficacité du traitement ou sur ses effets secondaires. On pourrait imaginer que la génération de ces ADA aurait un rôle neutralisant dans la réponse au traitement. On remarque que plus la durée de traitement est longue et plus le taux d'ADA augmente (21). De ce fait, si ces anticorps ont un rôle inhibiteurs, alors cela induirait un phénomène de résistance face au traitement. Beaucoup d'études se sont penchées sur le sujet pour comprendre le rôle de ces anticorps dans la réponse au traitement. La littérature permet déjà d'éclaircir le sujet et apporter quelques premières réponses.

Une étude cherchant à comprendre le rôle des ADA sur l'effet du médicament à montré que le manque d'efficacité des traitements anti-TNF était fortement corrélé avec la production des ADA. Cette étude a suivi les patients durant une période de deux ans en comparant la réponse face au traitement avec les taux d'ADA (22) :

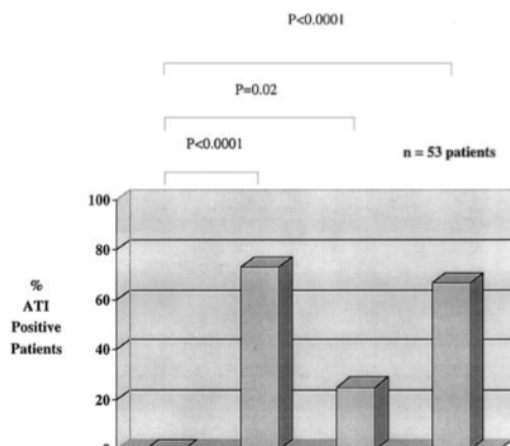


Figure 1 : Relation entre la présence des ADA et a réponse au traitement. Tiré de Farrell et al.,2003

Sur la figure 1, nous pouvons constater que tous les patients répondant bien au traitement n'ont pas d'ADA détectable. A contrario, la majorité des non répondants ou anciens répondants possèdent des taux détectables d'ADA sériques. Ceci montre qu'il y a un rapport de cause à effet entre la présence d'ADA sérique et la réponse au traitement. Il est important de noter que parmi les non répondants il reste une proportion de patient qui n'ont pas engendrer la formation de ces ADA. L'immunogénicité n'est donc pas la seule explication à une mauvaise réponse thérapeutique. Une étude montre que seul 42%

des patients avec une faible réponse clinique avait un faible taux sérique d'anti-TNF et une détection d'ADA positive (23). Des facteurs génétiques peuvent aussi expliquer les résistances face au traitement (24).

Ces recherches concluent qu'un patient avec des taux d'ADA détectables a une moins bonne efficacité de traitement, une durée d'efficacité moins longue et un taux plus élevé de réaction lors de la perfusion comparé à un patient n'ayant pas d'ADA sériques (22).

Bénéfice d'un switch de traitement

En cas de réponse inefficace à un anti-TNF, certaines études montrent qu'il peut y avoir un réel intérêt à changer d'anti-TNF. Un manque d'efficacité d'un agent anti-TNF n'est pas prédictif d'une non réponse avec un autre anti-TNF (25–28). Cela pourrait être simplement expliqué par le fait que les différents agents anti-TNF, étant des anticorps monoclonaux chimériques différents, les ADA générés suite à l'introduction d'un premier médicaments anti-TNF ne peuvent pas matcher l'épitope du second anti-TNF introduit. De ce fait, l'effet neutralisant des ADA sur le premier anti-TNF n'a pas d'effet sur le second. Le fait qu'un changement d'anti-TNF puisse améliorer l'efficacité face au traitement appuie l'hypothèse que la perte d'effet du médicament serait effectivement due à la génération des ces ADA. Ce même raisonnement serait également valable pour les patients ayant eu une réaction allergique liée au médicament : un épisode d'hypersensibilité lors de l'administration d'un anti-TNF ne devrait pas contre-indiquer l'utilisation d'un autre anti-TNF(28). On observe que les patients ayant une diminution d'efficacité avec de l'infliximab causé par une discontinuité et d'une irrégularité de la prise du traitement ont une amélioration de la réponse clinique lors du passage à l'étanercept et vice versa (25).

Facteur de risque pour la production d'ADA

En effet, un traitement irrégulier qui est pris de façon discontinu aura une moins bonne efficacité que s'il est pris sans interruption et de façon régulière (28). Cette diminution d'efficacité est également corrélée avec une augmentation des taux d'anticorps anti-infliximab dans le sérum des patients. Ang et Helgott (28) montre que les patients traités de façon continue et régulière avec de l'infliximab peuvent plus facilement diminuer les doses de corticostéroïdes concomitantes sans avoir d'impact sur la clinique et l'efficacité du traitement. Cela mène à la conclusion que l'une des façons de diminuer la production d'ADA serait donc peut être d'éviter des interruptions de traitements et de plutôt opter pour un traitement suivi et régulier afin d'avoir une efficacité constante et d'éviter le phénomène de résistance face au médicament.

Lien entre production d'ADA et taux sérique du médicament

Il a été observé que les patients qui développent des ADA ont un taux sérique de médicament très bas (26,29). Inversement, les patients avec une bonne réponse thérapeutique ont des taux sériques de médicament élevé (30). Une des explications possible serait donc que plus le taux d'ADA générés augmente, plus il y aura formation de complexe immun avec le médicament. Il y aura ensuite une clairance de ces complexes immuns et donc les taux sériques du médicaments vont logiquement chuter (19,23,26,29).

Et donc des taux sériques médicamenteux bas pourraient donc être indicatif de la présence d'ADA et d'un manque d'efficacité du traitement dû à une immunogénicité.

Une étude a montré que chez les patients avec une bonne réponse face au traitement anti-TNF, la présence d'ADA était indétectable (31). A contrario, la présence d'ADA chez les patients nécessitant une augmentation de dose était deux fois plus importante que chez les patients avec une réponse favorable (32).

Utilisation d'immunosuppresseur

Pour tenter de diminuer la production des ADA par le système immunitaire du patient, l'utilisation d'immunosuppresseurs pourrait éventuellement être la solution. Comme déjà discuté précédemment, ces ADA auraient un impact négatif sur l'efficacité du traitement. Cette diminution d'efficacité mène souvent à la nécessité d'augmenter les doses de l'anti-TNF ou même de changer de classe d'anti-TNF.

Il a été observé que l'utilisation du méthotrexate en parallèle au traitement anti-TNF diminue l'immunogénicité et améliore la réponse face au traitement (19,33).

C'est également le cas pour l'azathioprine ou les corticostéroïdes. Utilisé en prémédication au traitement anti-TNF, ceux-ci réduiraient effectivement les taux d'ADA circulants (22).

Production d'ADA spécifique à chaque type d'anti-TNF

Tout les anti-TNF n'ont pas la même tendance à induire une immunogénicité. A titre d'exemple, aucun ADA n'ont été détecté chez un groupe de patient traité par de l'etanercept après trois mois de traitement (19).

Une étude comparant l'immunogénicité des différents agents anti-TNF à montré que tout les anti-TNF n'ont pas la même tendance à générer des ADA (34). Voici les résultats de cette étude :

infliximab	adalimumab	certolizumab	golimumab	etanercept
25,3%	14%	6,9%	3,8%	1,2%

Tableau 1 Immunogénicité en fonction des différents type d'anti-TNF

Cette même étude montre que l'utilisation du MTX ou de l'AZA diminue la production d'ADA chez tout les patients et ce pour toutes les classes d'anti-TNF.

Il a été observé que l'etanercept a moins tendance a faire une immunogénicité (35).

Réaction anaphylactique

Il serait intéressant de comprendre si les réactions anaphylactiques lors de la perfusion des anti-TNF est en lien avec les taux d'ADA produit par le patient. S'il y a un lien de cause à effet alors l'usage d'immunosuppresseur pourrait aider à empêcher la survenue de réaction d'hypersensibilité. Dans une étude visant à comprendre l'impact des ADA chez des patients traités avec infliximab, il a été montré que tous les patients ayant eu une réaction anaphylactique lors de la perfusion de l'infliximab avaient des taux d'ADA circulant. Pour 86% de ces patients les taux d'ADA étaient très élevés (16,0 µg/ml). Des taux d'ADA >8µg/ml était fortement prédictif d'une réaction lors de la perfusion (22). Cependant cette même étude montre que malgré le fait qu'avec une préthérapie de corticostéroïde les taux d'ADA se voient diminués, cela ne diminue pas pour autant les taux de réaction allergique suite à la perfusion. Concernant le type d'immunoglobuline impliquée, les ADA sont principalement des IgG et dans une moindre mesure des IgE (15). En effet, certains patients présentent des taux détectable d'IgE sérique après une réaction allergique. Certains ont même des tests intradermiques positifs suggérant une réaction IgE médiés (36).

Objectifs

Le but de cette étude est d'évaluer l'impact des ADA potentiellement inhibiteurs non seulement sur l'efficacité mais également sur les effets secondaires du traitement par les anti-TNF α .

Nous adressons dans ce travail un certain nombre de questions dont :

1. Les anticorps engendrés par le patient neutralisent-ils l'action de l'infliximab ? Le but est idéalement de trouver un seuil dans lequel ces anticorps n'engendreraient pas de résistance contre l'infliximab tout en ayant une bonne efficacité et peu d'effet secondaire.
2. L'impact clinique (sévérité des symptômes) et biologique (taux d'anticorps, taux de TNF α circulant) de ces anticorps dépendent-ils de la dose d'infliximab utilisée?
3. Y-a-t-il une relation entre le taux des anticorps et les effets secondaires observés, notamment de nature allergique (urticaire, angioedème lors de la perfusion) ?
4. Quel type d'anticorps sont générés, IgG ? IgE ?
5. Est-il possible à moyen/long terme de bloquer l'apparition d'ADA potentiellement inhibiteurs par la prescription prophylactique d'un immunosuppresseur comme le méthotrexate (MTX) ou azathioprine (AZA) ? Cette diminution de production d'ADA permettrait-elle de diminuer les effets secondaires liés au traitement ? Si oui, à quel moment ce traitement prophylactique devrait idéalement être mis en place ? A l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandations quant à l'introduction prophylactique d'un immunosuppresseur comme le MTX ou l'AZA lors de la mise en route d'un traitement anti-TNF α .

Méthodologie

- ❖ Sélection des patients ayant bénéficié d'un traitement anti-TNF α ces 10 dernières années au sein du service d'immunologie et allergie du CHUV
- ❖ Lecture des dossiers des patients afin d'identifier :
 - l'efficacité du traitement telle qu'estimée par le médecin et le patient
 - la survenue d'effets secondaires liés au médicaments
 - les patients ayant bénéficié d'un traitement immunosuppresseur concomitant
- ❖ Lecture des questionnaires envoyés aux patients afin de relever l'efficacité et les effets secondaires relevé par le patient.
- ❖ Relevé des mesures sériques des

1) taux d'ADA [ng/ml]	Valeur attendue : <10 ng/ml
2) taux d'anti-TNF résiduel [μ g/ml]	Valeur attendue : variable
3) taux de TNF circulant [pg/ml]	Valeur attendue : < 10 pg/ml
4) taux d'anticorps anti-nucléaire (ANA)	Valeur attendue : < 1/80
- ❖ Une fois tous ces éléments à disposition il a été question d'essayer d'effectuer une corrélation indicative d'un éventuel effet protecteur des traitements immunosuppresseurs sur la production des ADAs. De même, il paraissait important de tenter d'établir une relation entre la survenue d'effets secondaires, en particulier allergique et l'apparition d'ADA sérique. Et enfin de tenter de corrélérer la présence de ces ADA avec l'efficacité du traitement.

Les mesures d'ADA ne se font de routine dans la division que depuis 2010. De ce fait tous les patients n'auront pas bénéficié de la mesure des taux sériques listés ci-dessus. Par conséquent, les observations basées sur les mesures sanguines portent uniquement sur le groupe de patients ayant eu les mesures sériques, alors que, l'étude des effets secondaires, de l'efficacité et de l'impact d'un immunosuppresseur antérieur ou concomitant au traitement anti-TNF a tenu compte de tous les patients.

Résultats

L'étude a inclus 85 patients : 42 hommes et 43 femmes. Seulement 39 (46%) d'entre eux ont eu les mesures de taux d'ADA sanguins. A titre de rappel, les dosages des différents taux sériques sont effectués de façon arbitraire environ tous les 6 mois chez chaque patient indépendamment de la clinique. Le nombre de dosage peut par conséquent varier d'un patient à l'autre. De façon général, les patients ont eu entre un à six dosages pour la recherche d'ADA.

	Infliximab	Adalimumab	Rituximab	Golimumab	Certol.	Ethana.
No	75	21	2	1	4	2
Age	46 (23-87)	51 (29-81)	41,5 (41-42)	29	49 (35-81)	59 (49-69)
H	38	12	0	0	1	0
F	36	10	2	1	3	2
Behçet	20	2	0	0	0	0
Crohn	13	6	0	0	4	0
Uvéite	13	2	0	0	0	0
Sarcoïdose	9	1	0	0	0	0
polychondrite	6	2	0	0	0	0
psoriasis	4	3	0	0	0	2
RCUH	5	0	0	0	0	0
Cogan	2	1	0	0	0	0
Sclérite post	2	1	1	0	0	0
Urticaire chronique	1	0	0	0	0	0
Horton	0	1	0	0	0	0
polychondrite	0	2	0	1	0	0
Syndrome de Weber-Christian	0	0	1	0	0	0

Tableau 2 Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

On peut déjà observer que 88% des patients pris dans l'étude ont reçu de l'infliximab comme traitement. Certains patients ont bénéficié que d'un seul type d'anti-TNF et d'autre ont dû être contraints à changer de classe d'anti-TNF. Les changements étaient principalement dû à un manque d'efficacité. On peut également observer que les tranches d'âge sont très variables avec une moyenne d'âge à 46 ans.

Concernant la raison d'introduction de l'anti-TNF, celle-ci était plutôt variable : 55% des patients étaient traités pour une maladie de Behçet, maladie de Crohn ou pour une uvéite non spécifique.

Concernant la question d'utilisation d'immunosuppresseur concomitant, les traitements anti-TNF n'étant pas des traitements de première intention, tous les patients, sauf un, ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur au préalable. Parmi-eux figuraient principalement le méthotrexate, l'azathioprine et les corticostéroïdes. Les principales indications à l'introduction des anti-TNF étaient dû à un échec d'amélioration de la maladie avec les traitements immunosuppresseurs précédemment cités. L'épargne d'usage des stéroïdes ont aussi parfois motivé l'usage d'anti-TNF. Les anti-TNF ont occasionnellement pu mener au sevrage des autres immunosuppresseurs.

Analyse des sérums des patients

On peut observer sur la figure 2 que la grande majorité des patients ayant eu une recherche d'anticorps sérique étaient sous infliximab. Aucun d'entre eux n'étaient sous etanercept, golimumab ou certolizumab. Par conséquent, les conclusions et observations tirées sur la bases des prises de sang devront donc essentiellement s'appliquer à l'infliximab.

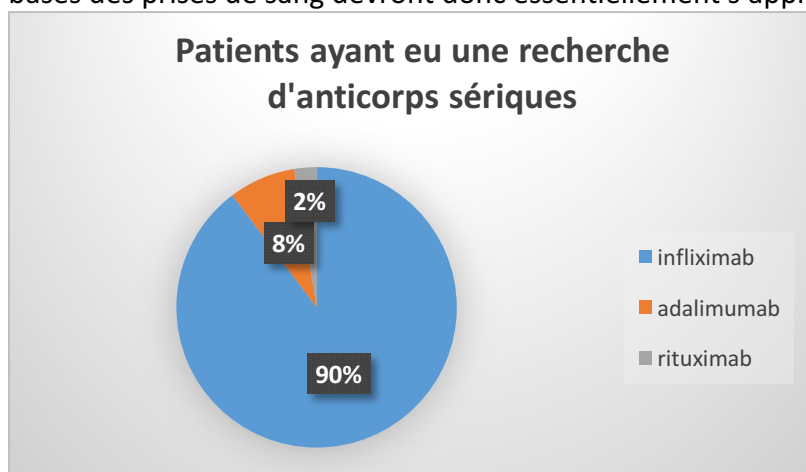


Figure 2 Traitement des patients ayant eu une recherche d'anticorps sériques

Lien entre l'efficacité du traitement et les dosages sériques :

	ADA [ng/ml]	TNF [pg/ml]	Anti-TNF résiduel [µg/ml]
Bonne efficacité n=104	1	1	4
Mauvaise efficacité n=18	1	12	5.5
Anaphylaxie n=6	200	36	0.3

Tableau 3 Médianes des mesures sériques

Le tableau 3 comporte les médianes des différents taux mesurés sur la base de 128 mesures. Deux groupes ont été comparés. Le premier groupe comporte les mesures prises à un moment où le traitement semblait avoir une bonne efficacité d'un point de vu clinique et le second groupe comporte les mesures prises lors des récives de la maladie. Les patients ayant eu une réaction anaphylactique sont également représentés sur le tableau.

Pour tenter de mieux se rendre compte des variations des différentes mesures en fonction de l'efficacité ou des réactions allergiques voici quelques illustrations supplémentaires :

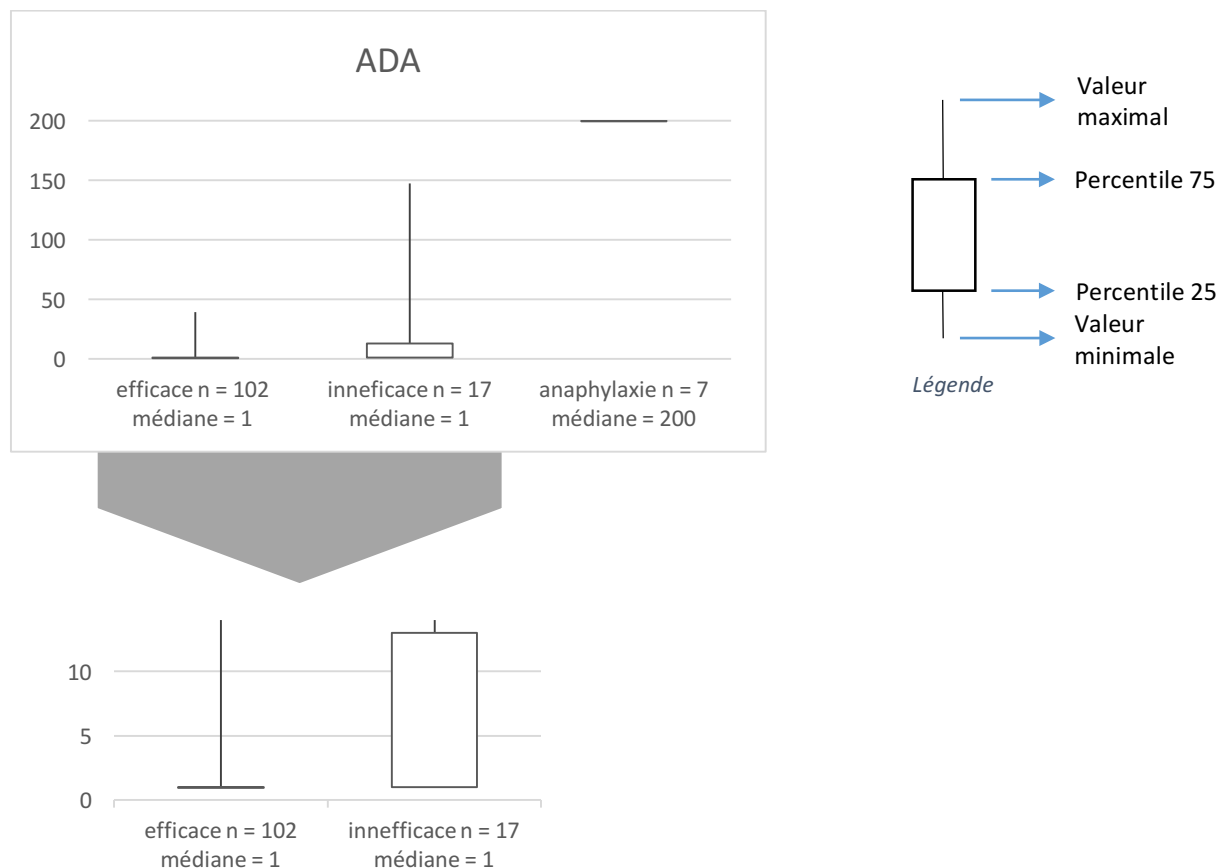


Figure 3 Variation des taux d'ADAs en fonction de l'efficacité et des épisodes d'anaphylaxies. Sur ce graphique, nous pouvons apprécier la distribution des différentes valeurs obtenues. Concernant les patients ayant présentés une anaphylaxie, les 7 valeurs sont à des taux >200. Sur le graphique du bas nous pouvons également mieux observer la distribution des valeurs chez les patients avec une bonne et une mauvaise efficacité grâce à une plus petite échelle.

Chez les patients avec augmentation des taux d'ADA 50% (n=3) avaient interrompu leur traitement anti-TNF depuis environ 3 mois pour cause de rendez-vous oubliés ou de départ en vacance. Ces patients se sont alors présentés avec une récurrence de maladie accompagnée d'une augmentation des taux d'ADA.

Les 50% (n=3) restant ont quant à eux arrêté la prise d'immunosuppresseur concomitant deux à 3 mois précédant l'augmentation des taux d'ADA tout en continuant les traitements anti-TNF. Tous les patients avec réaction anaphylactique (100%) avaient des taux d'ADA supérieurs à la limite de détection maximale à > 200 ng/ml.

Concernant le dosage d'anti-TNF utilisé, ceux-ci étaient plutôt variables dans le groupe de patients ayant eu des taux d'ADA augmentés. Il est donc difficile de dire si l'apparition d'ADA est favorisée avec des dosages plus importants.

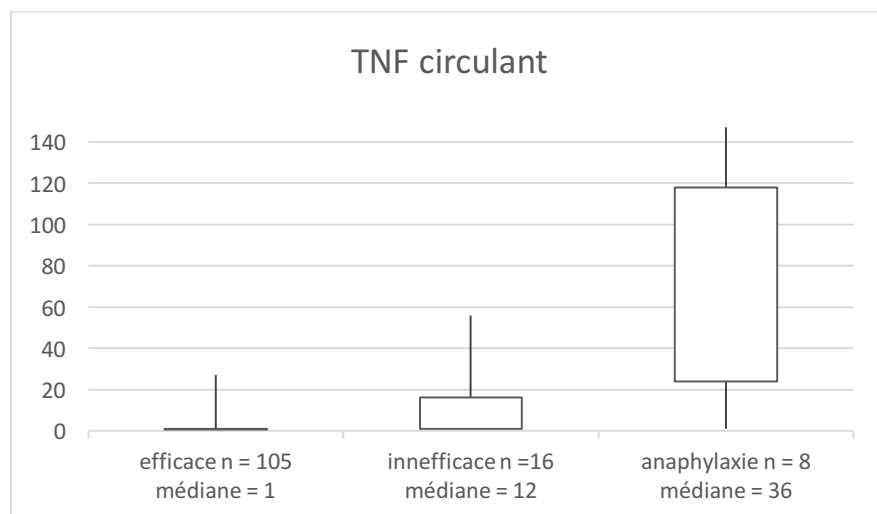


Figure 2 Variation des taux de TNF circulant en fonction de l'efficacité et des épisodes d'anaphylaxies

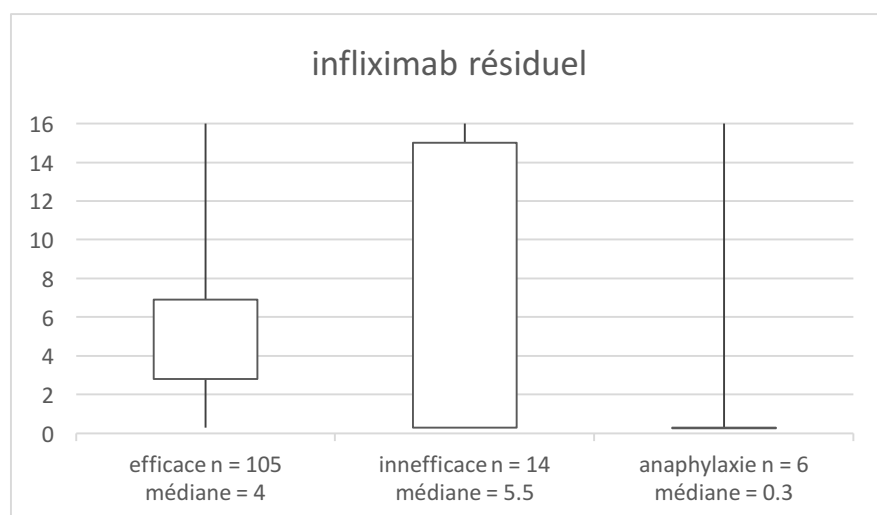


Figure 3 Variation des taux d'infliximab résiduel en fonction de l'efficacité et des épisodes d'anaphylaxies.

On peut voir sur la figure 4 que les taux de TNF circulant ont tendance à augmenter chez les patients avec moins bonne efficacité de traitement. Les taux augmentent d'autant plus chez les patients avec réaction anaphylactique.

Concernant les taux d'infliximab résiduel, la figure 5 montre que l'infliximab résiduel est indétectable chez les patients avec réaction anaphylactique et assez variable chez les autres groupes de patient.

Voici deux graphiques comparant la variation de cinétique d'infliximab résiduel en fonction des taux d'ADA circulants chez des patients avec une bonne et mauvaise efficacité.

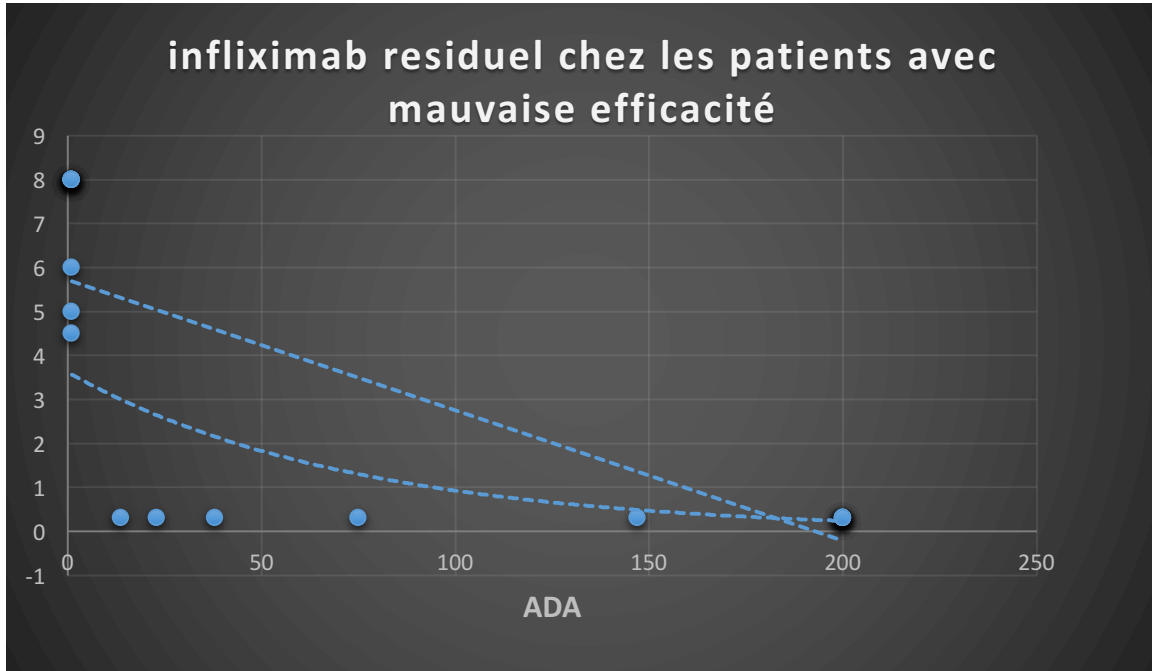


Figure 4 Variation des taux d'infiximab résiduel en fonction de la variation des ADAs chez le groupe de patient avec mauvaise efficacité. Grâce à la courbe de tendance, on peut observer que plus les taux d'ADAs augmentent moins il y a des taux d'infiximab résiduel circulant.

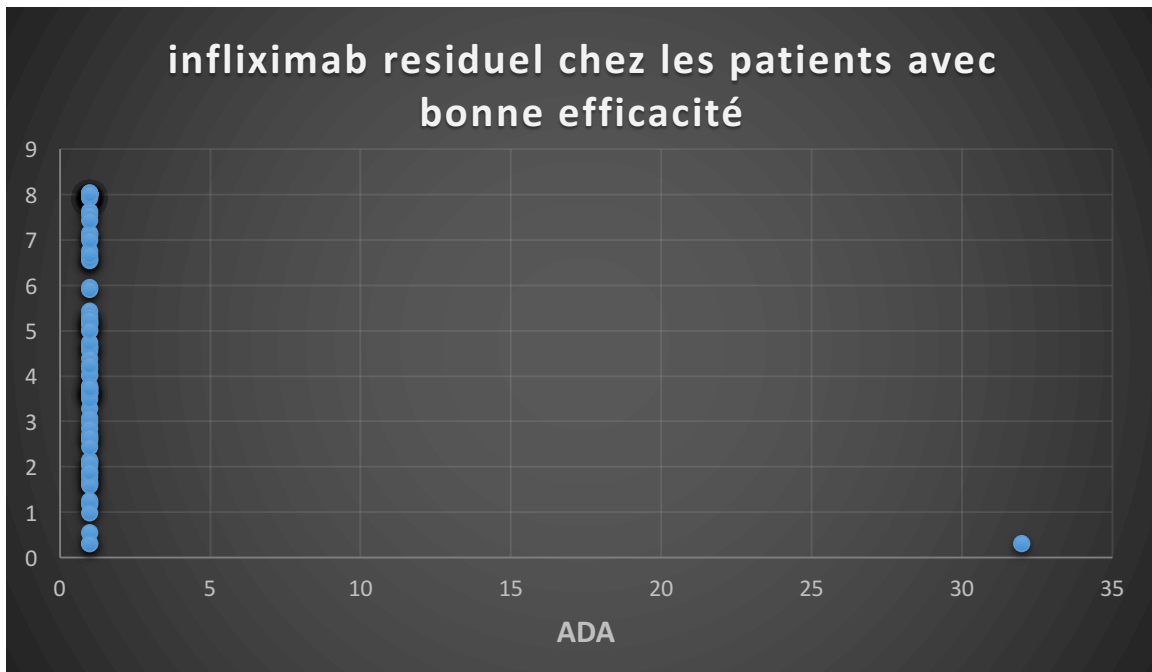


Figure 5 Variation des taux d'infiximab résiduel en fonction de la variation des ADAs chez le groupe de patient présentant une bonne efficacité. Chez les patients présentant une bonne efficacité, les taux d'infiximab résiduel sont très variable alors que les taux d'ADAs sont toujours indétectable à l'exception d'une seule mesure à 32ng/ml.

Patients avec réaction d'hypersensibilité à l'anti-TNF

Parmi les 85 patients, 21 d'entre eux ont présenté une réaction allergique pendant ou après l'administration de l'anti-TNF. Chacun de ces patients étaient sous traitement anti-TNF par de l'infliximab. Sur ces 21 patients, six d'entre eux ont bénéficié d'une mesure des taux d'ADA. Chacun des six patients avaient des taux très élevés (>200 ng/ml) d'ADA circulants. Pour les 15 restants l'absence de données ne nous permet pas de tirer des conclusions quand à la présences d'ADA sériques suite à la réaction anaphylactique.

Voici quelques caractéristiques des patients ayant eu une réaction anaphylactique causé par la prise d'anti-TNF :

Maladie	N	Population totale	Rapport
○ RCUH	4	5	80%
○ Crohn	7	23	30%
○ Behcet	3	20	15%
○ Polychondrite	1	3	33%
○ Arthrite psoriasique	3	9	33%
○ Uvéite non spécifique	2	15	13%
○ Urticaire chronique	1	1	100%

Sexe	N	Population totale	Rapport
○ Homme	2	38	5%
○ Femme	19	36	53%

Age (moyenne = 42 ans)	N	Population totale	Rapport
○ < 30 ans (23-29)	5	10	50%
○ 30-50 ans	12	41	30%
○ >50 ans (54-70)	4	34	12%

Tableau 4 Caractéristiques des patients ayant eu une réaction anaphylactique comparé à l'ensemble des patients pris dans l'étude.

On peut observer sur le tableau 4 que parmi les patients ayant présenté une réaction anaphylactique, il y a une prédominance féminine. Plus de la moitié de toutes les femmes prises dans l'étude ont présenté une réaction allergique face au traitement anti-TNF contre seulement 5% dans le groupe des hommes.

Concernant les maladies ayant motivés l'introduction des anti-TNF, on observe que 80% des patients avec RCUH ont présenté une réaction allergique. Cependant au vu du petit nombre de patient avec RCUH (n=5), il est difficile de faire une corrélation entre le RCUH et la survenue d'une réaction d'hypersensibilité.

Et enfin sur la base de ce tableau, il peut être observé que les patients jeunes (<50ans) ont une tendance légèrement plus élevée à être concerné par les réactions d'hypersensibilité.

Concernant le type de réaction d'hypersensibilité, 80% des patients ont présenté une réaction d'hypersensibilité de type III contre 20% de réactions de type I. Ces réactions se sont majoritairement présentées (41%) sous forme d'éruption cutanée (urticaire, papule, macule).

Des difficultés respiratoires (23%), arthralgies, myalgies, fièvre, frissonnement et douleurs abdominales sont les symptômes rencontrés lors de ces réactions. Ces réactions se sont résolues après arrêt de perfusion de l'anti-TNF et de l'administration d'anti-histaminique et de corticoïde.

Il est important de rappeler que la survenue de ces réactions n'est pas une contre-indication formelle à continuer la thérapie par un anti-TNF. Différentes stratégies ont été adoptées. A titre d'exemple, l'administration d'anti-histaminique de façon préventive peut être une solution. Ou alors la poursuite d'anti-TNF peut être envisagée avec un schéma de désensibilisation. Et enfin en cas d'échec, le passage à une autre classe d'anti-TNF est la solution. En effet, une réaction d'hypersensibilité face un type d'anti-TNF n'est pas forcément prédictif d'une réaction avec une autre classe d'anti-TNF.

Présence d'ANA

Le graphique ci-dessous illustre la tendance d'évolution des ANA chez un patient au fil du temps. De façon général, nous pouvons constater que les taux d'ANA restent majoritairement stable a fil du temps avec une légère tendance à l'augmentation.

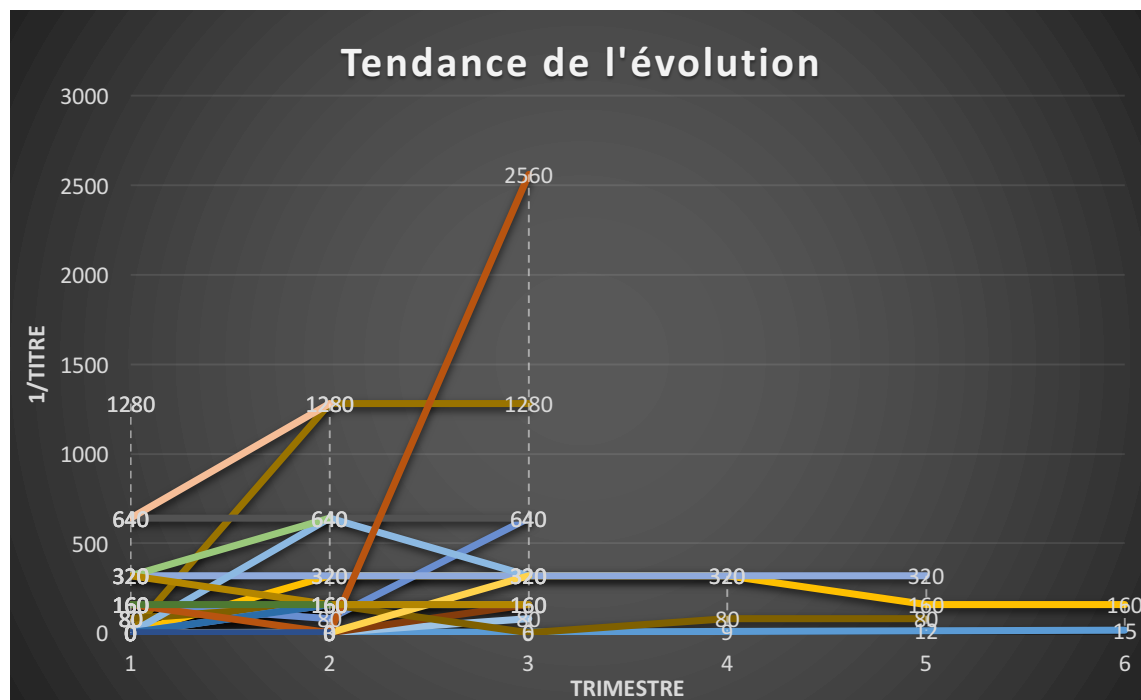


Figure 6 Courbe de tendance d'évolution des taux d'ANA au fil du traitement anti-TNF

Effets secondaires

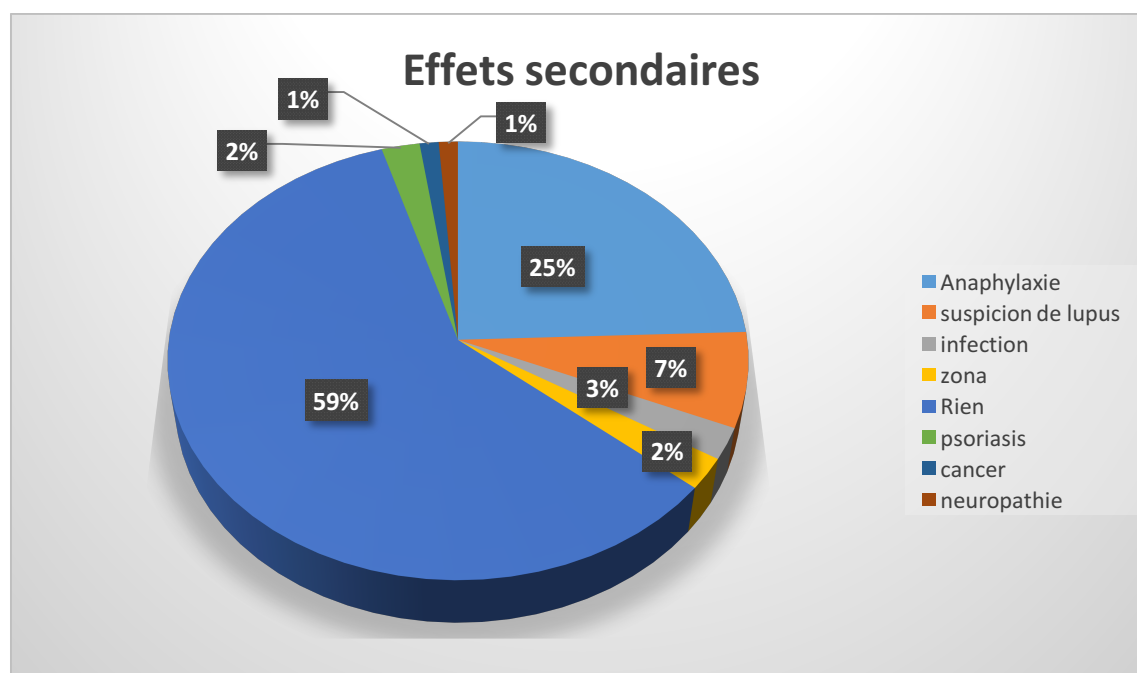


Figure 7 synthèse de tous les effets secondaires rencontrés durant les traitements anti-TNF

Les effets secondaires majoritairement rencontrés sont les réactions allergiques qui concernent 25% des patients. Viennent ensuite les cas de suspicion de lupus induit qui concernent 7% des patients. Ce sont des patients qui ont présenté une symptomatologie évoquant un lupus avec principalement des arthralgies et myalgies en plus d'une augmentation d'ANA sérique.

En ce qui concerne l'augmentation du risque infectieux, 3% des patients ont eu une augmentation des épisodes infectieux d'un point de vu quantitatif et qualitatif. En effet, les infections avaient tendance à être plus agressives et augmenter en fréquence. A titre d'exemple, une patiente présentait des infections ORL à répétition sous forme de bronchite et sinusite dès l'introduction de l'anti-TNF. Il y a également eu un cas d'infection sévère et purulente des cordes vocales. Il faut cependant rappeler que ces patients étaient aussi sous traitement immunosuppresseurs en plus de leur traitement anti-TNF. Cela dit, après l'arrêt de l'infliximab, les épisodes infectieux se sont effectivement raréfiés. On peut donc tout de même considérer qu'il y a une augmentation du risque infectieux à cause de ces traitements anti-TNF de l'ordre de 3%. Des cas de zona ont également été documentés qui ont motivé l'arrêt temporaire de l'anti-TNF.

En ce qui concerne les cas de néoplasie, il y avait un unique cas de néoplasie sous forme de cancer cérébral. Il s'agissait d'un homme de 53 ans traité par de l'infliximab, de la prednisone et du méthotrexate depuis de nombreuses années. Il est donc difficile de juger si la survenue de ce cancer est liée ou non à la prise de l'anti-TNF. La cause est probablement multifactorielle. Par précaution, le traitement anti-TNF à tout de même été stoppé chez ce patient.

Il est intéressant de noter l'apparition d'un psoriasis comme effet secondaires des anti-TNF. Ceci est plutôt paradoxal étant donné que l'une des possibilités de traitement des psoriasis sont les anti-TNF.

Et enfin pour finir, un seul patient a présenté des paresthésies des membres supérieurs et inférieurs d'origines indéterminées. Il a été décrit dans la littérature que les traitements anti-TNF pouvaient induire des neuropathies centrales et périphériques (15). Ces paresthésies pourraient alors être un effet secondaire lié au traitement.

Discussion

Cette étude s'intéressait à l'efficacité et aux effets secondaires engendrés par les traitements anti-TNF. Nous nous sommes notamment penché sur l'immunogénicité induite par ces traitements et les conséquences que cela engendre sur l'efficacité du traitement.

Après toutes ces observations, il est maintenant possible de tirer des conclusions quant aux différentes questions de recherche.

Premièrement, dans cette étude 30% des patients traités par de l'infliximab ont développé des ADA au fil du traitement. Rappelons que l'étude menée par Thomas et al. avaient des valeurs relativement similaire à 25,3% (34).

Concernant les patients traités par de l'adalimumab ou du rituximab, aucun d'entre eux n'a eu de détection d'ADA. Il est cependant important de noter que seul 10 patients sous adalimumab et un sous rituximab ont eu une recherche d'ADA et que ces mesures n'ont pas été faite de façon systématique tous les six mois comme c'est le cas pour les patients traités par de l'infliximab. De ce fait, la plupart de ces patients sous adalimumab et rituximab n'avaient qu'une unique mesure de recherche d'ADA. Etant donné le manque de mesure systématique et le petit nombre de patient concerné, il serait erroné de dire que l'adalimumab et le rituximab n'induisent pas une production d'ADA. Selon la littérature, ceux-ci induiraient également une production d'ADA mais en proportion moins élevée que l'infliximab (34).

Lors des analyses des sérums des patients, une présence d'ADA à été détectée chez 30% (n=12) des patients. Parmi les patients avec une présence d'ADA détectés, 50% (n=6) d'entre eux avaient des taux particulièrement élevé à > 200 ng/ml. Il était donc intéressant d'analyser la clinique de ces patients au moment où les ADA étaient particulièrement haut. On remarque que les six patients concernés ont eu une réaction anaphylactique causée par la perfusion de l'anti-TNF. Les six autres patients avec présence d'ADA avaient une augmentation modérée avec des valeurs qui variaient entre 11 et 140 ng/ml. Ces patients avec une augmentation modérée d'ADA n'avaient pas eu de réaction anaphylactique mais plutôt une efficacité de traitement diminuée.

ADA et efficacité du traitement

Il est intéressant de noter une augmentation des taux d'ADA lors de la récurrence de la maladie. 83% des patients ayant eu des ADA augmenté entre 11 et 140 ng/ml présentaient une recrudescence des symptômes de leur maladie au même moment. Cette observation appuie donc l'idée que la production de ces ADA limite l'efficacité du médicament. La question est alors de savoir pourquoi est-ce que ces patients ont tout d'un coup une augmentation de production de ces anticorps ? Il n'y a à priori pas de corrélation entre la production d'ADA et la pathologie ayant motivé l'introduction des anti-TNF.

Il a été constaté que les patient avec des taux d'ADA augmenté avait interrompu leur traitement anti-TNF ou immunosuppresseur au préalable. La mauvaise compliance médicamenteuse est alors effectivement un facteur de risque pour le développement d'ADA. De plus le fait que l'apparition des ADA soit parallèle à l'arrêt des immunosuppresseurs et à l'apparition des symptômes rend l'hypothèse que les ADA ont un effet négatif sur l'efficacité du médicament d'autant plus pertinente. De plus, une irrégularité ou interruption de traitement peut également favoriser la survenue de ces anticorps. Cette observation avait par ailleurs déjà été décrite dans la littérature (28).

Ce qu'il faut retenir est que les ADA induisent effectivement une diminution d'efficacité du médicament et que ceux-ci ont tendance à augmenter en l'absence d'immunosuppresseur et en cas d'irrégularité de traitement. Il en découle qu'une des façons de les éviter est donc d'introduire un traitement immunosuppresseur parallèle aux anti-TNF ainsi que d'optimiser au maximum la compliance du patient.

Mais pourquoi est ce qu'une augmentation d'ADA diminue-t-elle l'efficacité du traitement ? La figure 6 peut nous apporter quelques explications. On remarque qu'à chaque mesure où les taux d'ADA augmente, il y a systématiquement dans 100% des cas des taux d'infliximab circulant indétectable à $<0,3 \mu\text{g/ml}$. Si les taux d'infliximab baissent jusqu'à devenir indétectable il paraît logique qu'il y ait une recrudescence des symptômes de la maladie puisqu'il n'y a plus de médicaments circulant. Cette baisse de médicament résiduel pourrait être expliqué par le fait qu'il y a une formation de complexes entre l'ADA et le médicament l'empêchant donc d'agir sur sa cible. Cette explication à déjà été proposé par diverses études (19,23,26,29). A contrario, on peut observer sur le figure 7 que chez les patient avec une bonne réponse clinique, les ADA sont indétectables alors que les taux d'infliximab résiduel sont très variable. Il y a toujours une certaine réserve de principe actif encore circulant.

Il ne faut cependant pas omettre de mentionner que parmi les patients avec une mauvaise efficacité de traitement, seul 42% avaient des taux d'ADA augmenté. Les 58% restant avaient des ADA sériques indétectables. Le manque d'efficacité du traitement ne peut donc pas être uniquement expliqué par la présence d'ADA sérique. Finckh et al. avaient trouvé des valeurs tout à fait similaires (23).

On peut ainsi dire que le la spécificité de ce test est bien meilleure que sa sensibilité alors que les valeurs prédictives positives et négatives sont quant à elle plutôt équivalentes.

Sensibilité = 42%
Spécificité = 99%

Valeur prédictive positive = 87%
Valeur prédictive négative = 90%

Concernant les taux de TNF circulant, on peut observer que lors d'une réponse mauvaise au médicament, les taux de TNF circulant ont tendance à augmenté. Le TNF étant la molécule induisant l'inflammation, son augmentation explique logiquement l'inefficacité du médicament et donc l'apparition des symptômes de la maladie. Les taux de TNF circulant sont d'autant plus augmentés lors de réaction anaphylactique.

ADA et réaction anaphylactique

Parmi les patients ayant eu une réaction anaphylactique on peut observer qu'il y a une nette prédominance féminine. La pathologie ayant motivé l'introduction des anti-TNF n'a à priori pas beaucoup d'influence sur la survenue de de réaction allergique. Il a été observé que les patients jeunes (<50ans) ont plus tendance à être concernés par les réactions anaphylactiques. La plupart des patients ont présenté une anaphylaxie après plusieurs mois ou même après plusieurs années de traitement sans forcément avoir eu une modification du traitement immunosuppresseur ou anti-TNF au préalable. Il est donc difficile de savoir pourquoi ces patients développent tout d'un coup une hypersensibilité face au traitement anti-TNF.

L'hypersensibilité avec un type d'anti-TNF ne contre-indique pas l'utilisation d'un autre anti-TNF. A titre d'exemple, un patient ayant eu une anaphylaxie sous infliximab ne refait pas forcément de réaction s'il est ensuite mis sous adalimumab. Serait-ce lié au ADA ? Les ADA étant spécifique à la molécule d'anti-TNF utilisée, le changement d'anti-TNF n'induirait logiquement pas d'anaphylaxie sur un second anti-TNF.

Il y avait effectivement des taux d'ADA très augmentés (supérieur à la limite de détection maximal) chez les patients avec réactions anaphylactiques. Il y a alors un lien de cause à effet entre la survenue des ADA et la réaction anaphylactique.

En plus d'avoir des taux d'ADA très augmentés, les patients avec réaction anaphylactique présentent des taux de médicament anti-TNF résiduel indétectable. Une explication possible serait que tout le médicament a probablement complexé avec les anticorps. Le médicament ayant été neutralisé par les anticorps, les taux de TNF circulant sont par conséquent augmentés chez ces patients.

On peut donc résumer en disant que lors de réactions anaphylactiques les valeurs sériques ont tendance à évoluer de la façon suivante :

Taux d'anti-TNF résiduel :	↓↓↓ (<0,3 [μ g/ml])
Taux de TNF circulant :	↑↑
Taux d'ADA :	↑↑↑ (>200 [ng/ml])

Tous les 21 patients ayant présenté une réaction anaphylactique avaient reçu de l'infliximab comme anti-TNF. Il n'est donc malheureusement pas possible de comparer la tendance à induire une hypersensibilité entre l'infliximab et les autres type d'anti-TNF.

ANA et lupus

Parmi les 39 patients ayant eu des analyse sanguines, 85% (n = 33) avaient des ANA positifs. Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la survenue des ANA et les caractéristiques des patients. La mesures des ANA n'étant pas faite d'office chez tous les patients, il était difficile de juger l'évolution des ANA en fonction des augmentations ou diminutions des dosages des traitements anti-TNF ou immunosupresseurs. De plus, il n'y a eu que très peu de mesures d'ANA concomitantes au mesures sériques d'ADA. De ce fait il n'est pas possible de faire une corrélation entre la survenue des ANA et celles des ADA.

On constate cependant sur la figure 8 que les ANA ont tout de même une légère tendance à l'augmentation au fil du temps.

Les anti-dsDNA étant des marqueurs hautement spécifiques aux maladies lupiques, ceux ci ont également été recherché chez les patients avec élévation des ANA ou avec apparition d'arthralgie et de myalgie. Seul 3 patients sur les 39 (9%) ont eu des taux de dsDNA au delà de la norme acceptée. Sur ces 3 patients, un seul présentait une clinique évocatrice de lupus au moment de la mesure des dsDNA. Les deux autres patients étaient cliniquement stable.

De ce fait sur les 39 patients, une seule personne (2,5%) s'est présenté avec une augmentation des ANA, une augmentation des dsDNA ainsi qu'une clinique évoquant un lupus.

Effets secondaires

L'un des objectifs du travail était de mettre en revue tous les effets secondaires rencontrés chez les 85 patients causés par les anti-TNF. Etant donné que tous les patients sous anti-TNF avaient également reçu des immunosuppresseurs avant ou pendant leur traitement anti-TNF, il était parfois difficile de juger si l'effet secondaire était dû à l'anti-TNF, à l'immunosuppresseur ou alors à la combinaison des deux. Ceci était en particulier le cas pour les épisodes infectieux, les cas de zona ou encore lors de survenue de néoplasie. En effet, ces deux classes de médicament peuvent avoir ce type d'effets secondaires. Cela dit, les cas d'épisodes infectieux étaient peu nombreux et bien contrôlables avec une bonne prise en charge. Concernant les néoplasies il n'y a pas dans cette étude une évidence claire d'induction de néoplasie par l'usage d'un traitement anti-TNF. L'unique cas ayant présenté un cancer au cours de son traitement présentait d'autre facteur de risque pouvant expliquer la survenue d'une néoplasie.

De façon générale, les effets secondaires sont bien contrôlés et ne nécessite que très rarement l'interruption du traitement anti-TNF.

Conclusion

La production d'ADA concerne 30% des patients traité par des anti-TNF. Ces ADA engendrent effectivement une diminution d'efficacité du traitement et sont également fortement prédictifs d'une réaction anaphylactique s'ils sont très élevé à >200 ng/ml. Une bonne compliance thérapeutique ainsi que l'utilisation d'immunosuppresseur concomitant diminuent la production des ADA et favorise donc une bonne réponse clinique. La mesure régulière et systématique des ADA pourrait être un marqueur d'efficacité de traitement. Il faut cependant rappeler que la production d'ADA n'est pas la seule explication à une mauvaise efficacité de traitement étant donné que seulement 42% des patients avec une mauvaise efficacité avaient une présence d'ADA sérique.

Concernant les effets secondaires, la plupart sont gérables avec une bonne prise en charge. Il n'est que très rarement nécessaire d'interrompre le traitement anti-TNF.

Critiques

Cette étude a permis de répondre à de nombreuses questions de recherche. Il y a cependant tout de même un certain nombre de points faibles. Premièrement au vu du petit nombre de patient concerné, il était parfois difficile de juger la pertinence des éléments observés. Cela dit compte tenu du petit nombre de patients inclus dans l'étude, il y a tout de même des résultats objectifs et pertinents obtenus. De plus les résultats trouvés sont en accord avec les différentes études trouvées dans la littérature.

Le caractère rétrospectif de cette étude fait que certains éléments n'ont malheureusement pas pu être investigués comme souhaité. De plus cela peut conduire à des biais d'informations.

Remerciements

J'adresse mes remerciements aux personnes qui mon aidé dans la réalisation de ce travail.

En premier lieu, je remercie le Professeur François Spertini qui m'a guidé tout au long du travail et a su se montrer très disponible pour m'aider à la réalisation de ce travail.

Je remercie également les membres du service d'immunologie et allergie qui m'ont aidé à recueillir toutes mes données.

Et enfin, je remercie également l'expert le Dr. Carl P. Herbort ainsi que tous les patients ayant participer au questionnaire d'étude.

Références

1. Atzeni F, Benucci M, Salli S, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P. Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* mars 2013;12(5):575-9.
2. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* juillet 2011;10(4):655-73.
3. Ash Z, Emery P. Golimumab — a new tool in the armoury against inflammatory arthritis. *Ann Med.* 1 mars 2011;43(2):133-41.
4. Remicade® - compendium.ch [Internet]. [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <https://compendium.ch/mpro/mnr/22719/html/fr?Platform=Desktop>
5. Humira® - compendium.ch [Internet]. [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <https://compendium.ch/mpro/mnr/23753/html/fr>
6. Simponi® - compendium.ch [Internet]. [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <https://compendium.ch/mpro/mnr/22724/html/fr#7550>
7. CimziaTM, poudre et solvant (certolizumab pegol) - Swissmedic - [Internet]. [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00189/00200/01061/index.html?lang=fr>
8. Cimzia® solution injectable - compendium.ch [Internet]. [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <https://compendium.ch/mpro/mnr/21678/html/fr#7150>
9. MabThera® - compendium.ch [Internet]. [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <http://compendium.ch/mpro/mnr/7715/html/fr>
10. Enbrel® /- MyClic - compendium.ch [Internet]. [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <https://compendium.ch/mpro/mnr/21137/html/fr>
11. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-tnf antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 17 mai 2006;295(19):2275-85.
12. Curtis JR, Xie F, Chen L, Baddley JW, Beukelman T, Saag KG, et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann Rheum Dis.* 1 août 2011;70(8):1401-6.
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *N Engl J Med.* 11 oct 2001;345(15):1098-104.
14. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, et al. Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis and Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Rheumatol.* 1 oct 2008;35(10):1944-9.
15. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2014;10(10):612-27.
16. Cheifetz A, Mayer L. Chieftetz, A. & Mayer, L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt. Sinai J. Med.* 72, 250-256. ResearchGate. 1 août 2005;72(4):250-6.
17. Gannes GC de, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and Pustular Dermatitis Triggered by TNF- α Inhibitors in Patients With Rheumatologic Conditions. *Arch Dermatol.* 1 févr 2007;143(2):223-31.
18. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor

- α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2009;68(2):209-15.
19. Garces 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.* 1 déc 2013;72(12):1947-55.
 20. Schaeveerbeke T, Truchetet M-E, Kostine M, Barnetche T, Bannwarth B, Richez C. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology.* 1 févr 2016;55(2):210-20.
 21. 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 α inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum.* décembre 2006;54(12):3782-9.
 22. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen Y-T, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Gastroenterology.* avr 2003;124(4):917-24.
 23. Finckh A, Dudler J, Wermelinger F, Ciurea A, Kyburz D, Gabay C, et al. Influence of anti-infliximab antibodies and residual infliximab concentrations on the occurrence of acquired drug resistance to infliximab in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine.* juillet 2010;77(4):313-8.
 24. Bridges J. Genetic markers of treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1 avr 2004;50(4):1019-22.
 25. Vollenhoven R van, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor α blockers can make sense. *Ann Rheum Dis.* 1 déc 2003;62(12):1195-8.
 26. Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF- α biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology.* 1 déc 2007;46(12):1828-34.
 27. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis [Internet]. [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.jrheum.org/content/31/6/1098.full.pdf>
 28. Ang HTS, Helfgott S. Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor-alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 1 nov 2003;30(11):2315-8.
 29. 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.* 1 juill 2007;66(7):921-6.
 30. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, Groot E de, Nurmohamed MT, Tak PP, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 mai 2005;64(5):704-7.
 31. Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM, Hoogen FHJ van den, Enevold C, Riel PLCM van, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 nov 2009;68(11):1739-45.

32. Haraoui B, Cameron L, Ouellet M, White B. Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response. *J Rheumatol.* 1 janv 2006;33(1):31-6.
33. 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 α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1 sept 1998;41(9):1552-63.
34. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs.* août 2015;29(4):241-58.
35. 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.* févr 2007;25(1):40-6.
36. Brennan PJ, Bouza TR, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2009;124(6):1259-66.