

# Auto-immunisation induite par l'infliximab au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

**L. Chtourou** : MCA, service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.

N. Khelif, H. Hachicha, H. Masmoudi, S. Feki: Immunologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.

I. Keskes, H. Smaoui, H. Gdoura, M. Boudabous, M. Moalla, L. Mnif, A. Amouri, N. Tahri : service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.

## Introduction

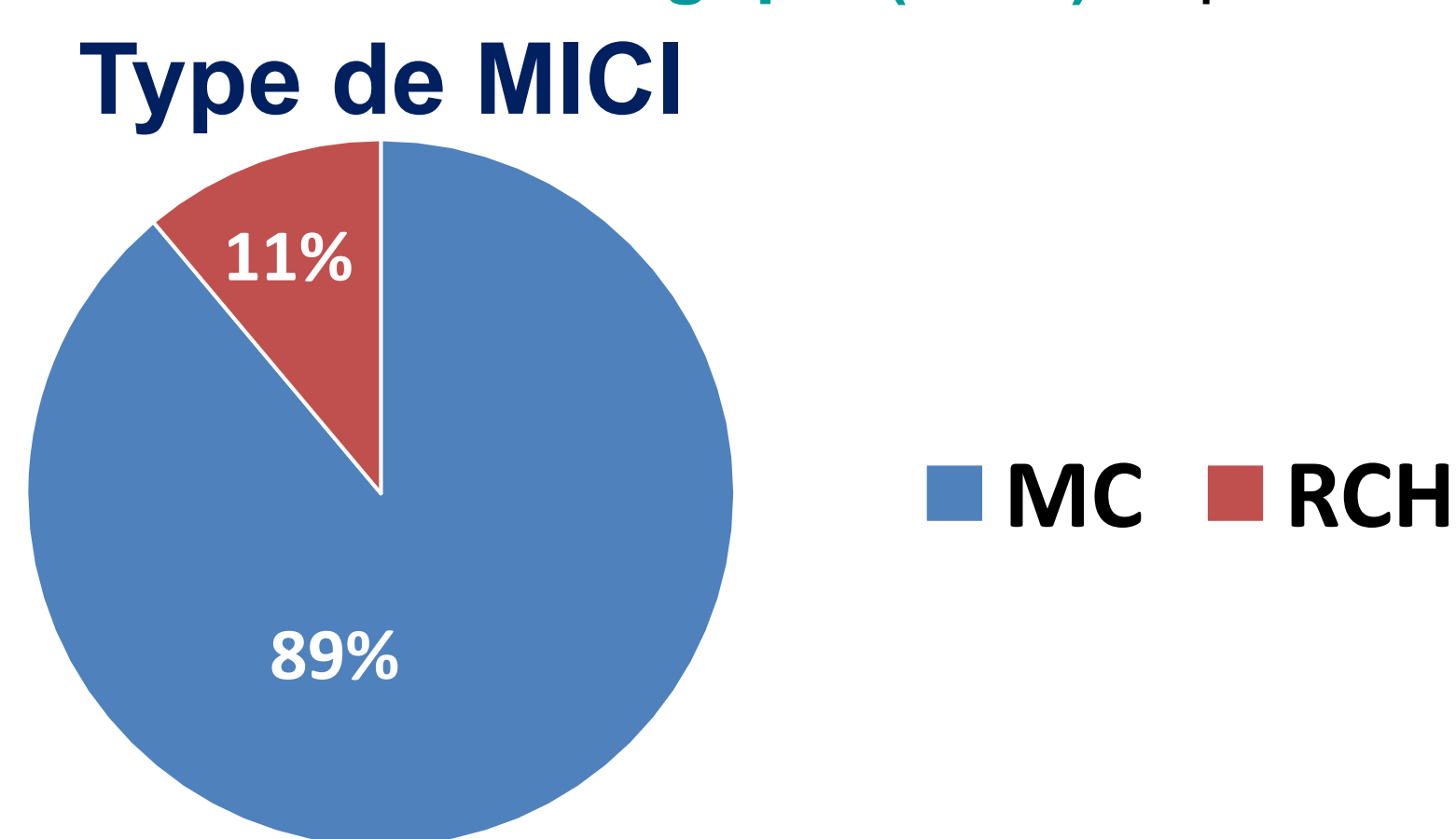
L'infliximab occupe une place importante dans la stratégie de la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Cependant, ce médicament expose à un risque de développement d'auto-anticorps notamment des anticorps antinucléaire (AAN). Notre objectif est d'étudier la fréquence de développement des AAN chez les patients atteints d'une MICI traitée par infliximab et d'identifier les facteurs de risque de cette autoimmunisation.

## Patients et méthodes

- Etude rétrospective
- Durée: 12 ans :entre 2011 et 2022
- Patients atteints de MICI et qui étaient traités par infliximab en traitement d'entretien.
- Critère d'exclusion : patients ayant des auto-anticorps positifs avant le début de la biothérapie

## Résultats

- **Nombre** : 27 patients
- **Age moyen** : 42,07 ans  
Ecart type : 13,37 ans  
Extrêmes : [19 ans – 68 ans]
- **Sex-ratio (H/F)** : 1,7
- **Médiane d'ancienneté des MICI** : 13,33 ans [2 ans - 33 ans]
- **Type de MICI**: **Maladie de Crohn (MC)** : 24 patients (88,9 %)   
**Rectocolite hémorragique (RCH)** :3 patients (11,1 %)



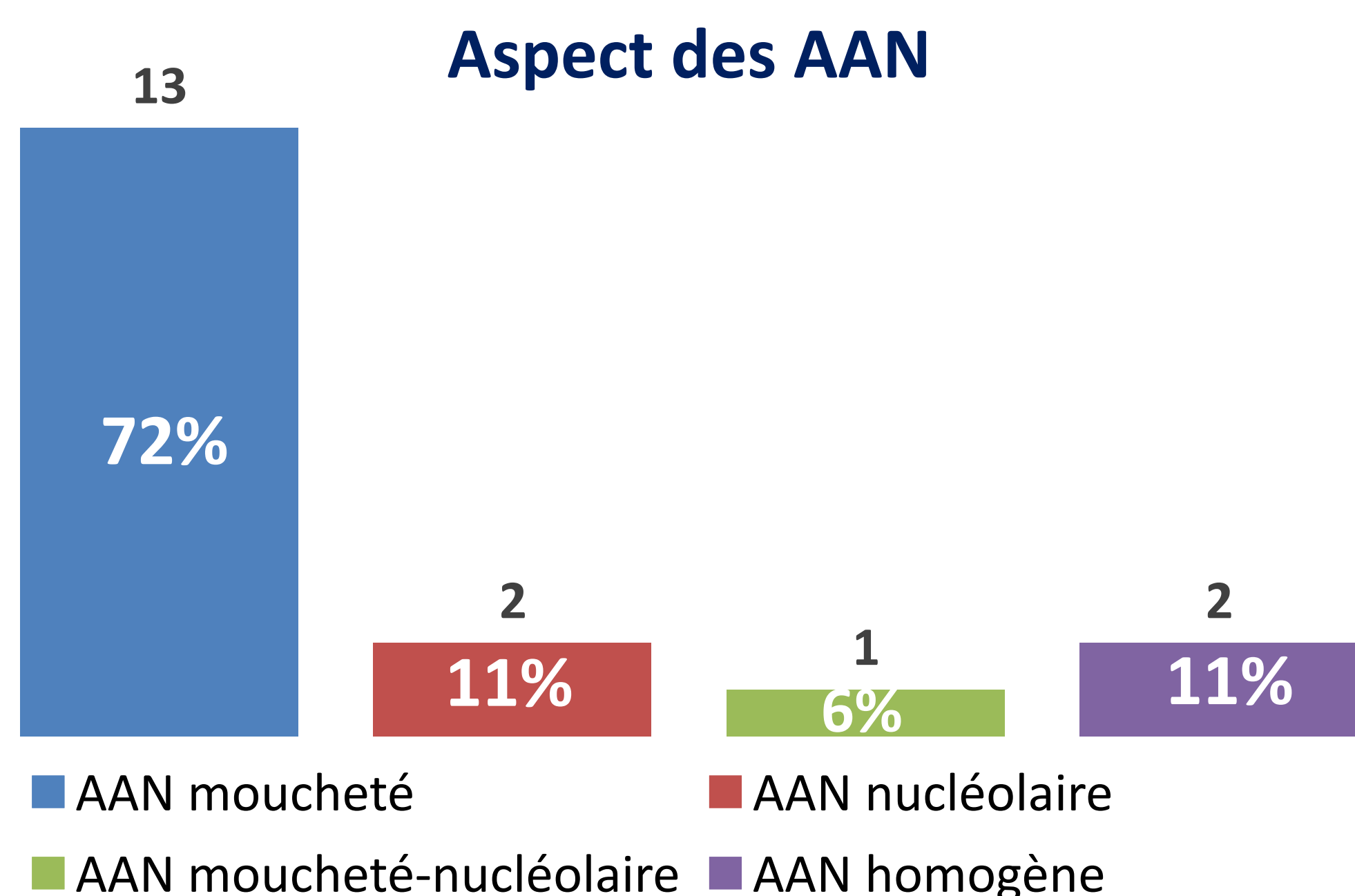
- **Antécédents** : 2 patients (7,4%) avaient des antécédents personnels de maladie auto-immune (spondylarthrite ankylosante).
- **Manifestations extra-digestives** : 7 patients (25,9%)
- **Marqueurs biologiques**: **ASCA positifs** : 1 patient (3,7 %)   
**pANCA positifs**: 2 patients (7,4 %)

- **Traitement** :   
**Combothérapie : infliximab + azathioprine** : 23 patients (85,18%)   
**Infliximab seul**: 4 patients (14,81 %) (toxicité antérieure à l'azathioprine)
- **Durée du traitement par infliximab**: 5,26 ans
- **Observation thérapeutique**: 7 patients (25,9%) observaient correctement les délais de perfusions d'infliximab.

### Anticorps-anti-nucléaire sous Infliximab:

Titre des AAN	Nombre de patients	Pourcentage
Négatif	9	33,33 %
1/160	7	25,92 %
1/320	6	22,22 %
1/640	1	3,7 %
1/1280	4	14,81 %

### Aspect des AAN :



- **Aucun patient n'avait un lupus induit associé à l'apparition des AAN**

### - Facteurs associés à l'apparition des AAN :

Facteurs	P=
<b>Ancienneté de la biothérapie</b>	<b>0,04</b>
<b>CRP élevée</b>	<b>0,03</b>
<b>Association d'un traitement immunosuppresseur</b>	<b>0,057</b>
Age	0,79
Sexe	0,77
Tabac	0,27
Type de la MICI	1
L'extension lésionnelle	0,2
Ancienneté de la MICI	0,41

## Discussion

- L'âge moyen des patients atteints de MICI est de 48,33 ans avec une durée d'évolution de la maladie de 13,94 ans
- L'infliximab est efficace dans le traitement de la maladie de Crohn grave résistante au traitement mais peut également conduire à l'immunogénicité et à l'auto-immunité.
- Une prévalence de 20 à 53 % de la formation d'ANA après le début des anti-TNF
- La plupart des patients développent des autoanticorps tôt après la première perfusion.
- Mécanisme de l'induction d'ANA sous infliximab: Infliximab est un anticorps IgG1 qui se lie à TNF sur la surface cellulaire, fixe le complément et induit la lyse cellulaire des cellules produisant du TNF via la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps → des particules intracellulaires seront libérées de la cellule et exposées au système immunitaire, ce qui entraînerait une réponse ANA soutenue (humorale).
- 60 % de ceux qui ont développé des ANA ont montré une fluorescence des ANA croissante au fil du temps.
- le traitement par infliximab n'affecte pas d'autres autoanticorps non-spécifiques d'organe, tels que les autoanticorps anti-mitochondries, anti-muscle lisse, anti-microsomes hépatiques et rénaux, les autoanticorps anti-filaggrine, les facteurs rhumatoïdes, les antiphospholipides, ou les autoanticorps spécifiques d'organe tels que les autoanticorps anti-thyroïde ou anti-surrénale.
- Chez les patients atteints de MICI sous traitement d'entretien par anti-TNF, la positivité des AAN est associée à des niveaux thérapeutique d'IFX plus faibles.
- Autres facteurs associés à l'apparition des AAN sous infliximab selon la littérature sont: sexe féminin et les éruptions cutanées papulosquameuses.
- le traitement par des stéroïdes ou de l'azathioprine a été corrélé à une incidence plus faible de ANA chez les patients atteints de MICI.
- le LLS ne s'est développé que chez 1 à 5 % des patients sans dommage majeur.

## Conclusions

Les implications cliniques immédiates de la formation d'autoanticorps après infliximab ne sont probablement pas majeures. Dans notre pratique quotidienne, nous ne stoppons pas les perfusions d'infliximab en raison de la formation d'ANA. Les médecins doivent être conscients de l'existence du problème et doivent garder à l'esprit que des signes et des symptômes de maladies auto-immunes peuvent survenir après un traitement par infliximab.

## Références

1. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, Joossens S, Bossuyt X, Rutgeerts P. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. Gastroenterology. 2003 Jul;125(1):32-9.
2. Nancey S, Blanvillain E, Parmentier B, Flourié B, Bayet C, Biennu J, Fabien N. Infliximab treatment does not induce organ-specific or nonorgan-specific autoantibodies other than antinuclear and anti-double-stranded DNA autoantibodies in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2005 Nov;11(11):986-91.
3. García MJ, Rodríguez-Duque JC, Pascual M, Rivas C, Castro B, Raso S, López-Hoyos M, Arias-Loste MT, Rivero M. Prevalence of antinuclear antibodies in inflammatory bowel disease and seroconversion after biological therapy. Therap Adv Gastroenterol. 2022 Mar 2;15:17562848221077837.
4. Garcia-Planella E, Domènech E, Esteve-Comas M, Bernal I, Cabré E, Boix J, Gassull MA. Development of antinuclear antibodies and its clinical impact in patients with Crohn's disease treated with chimeric monoclonal anti-TNFalpha antibodies (infliximab). Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 Apr;15(4):351-4.