



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° ordre : 2538

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

-

**L'UTILISATION DU DARATUMUMAB DANS LES
MALADIES AUTO-IMMUNES**

Présenté par
Christie MATHIAS

Soutenu le 20 septembre 2024 devant le jury constitué de

Pr. Pauline SOULAS-SPRAUEL, PU-PH, Pharmacienne, Présidente du jury
Dr. Vincent GIES, MCU-PH, Pharmacien, Directeur de thèse
Dr. Anne EL AATMANI, PH, Pharmacienne, membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Lina	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIGER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGE	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	HELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
François	MEGELIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	RABST	Droit Economie pharm.
Françoise	RONS	Toxicologie
Valérie	SCHNI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TITI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLE	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GOUST	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOLLAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	VIREAUD-SOQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPET	Pharmacie d'officine
Matthieu	FHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANCE	Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATDOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélien	BOURSIEROUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUSAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DIAMONT	Biologie cellulaire
Sisèle	HAAR-ARCHOPFF	Plantes médicinales
Cécile	JACQUEMARD	Chimoinformatique
Julie	KAPENKO	Pharmacochimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCH	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBELLA	Biochimie
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	ROZAN	Toxicologie
Enlile	SICK	Pharmacologie
Yasuba	SOUABOU	Pharmacognosie
María-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Wassera	TZUNJ	Chimie physique
Aurélien	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Marie	ZENOU	Chimie génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-BELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	DES	Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BERDJAMA	Production de médicaments anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie
Damien	RETA	Biochimie

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

Mes remerciements s'adressent tout d'abord au Dr. Vincent Giès pour sa confiance et l'encadrement dont il a fait preuve depuis plus d'un an. Ses corrections avisées et ses propositions tout au long de la rédaction me permettent aujourd'hui de présenter un travail dont je peux être fière.

Une pensée toute particulière au Dr. Marie-Blanche Valnet Rabier, ainsi qu'à toute l'équipe du centre de Pharmacovigilance de Franche Comté (Cyril, Claude-Axel, Anaïs, Claude et Carine) pour la confiance que vous m'avez accordé durant l'ensemble de mon stage de Master 2. Votre soutien dans mon envie de reprendre des études de pharmacie a été très important pour moi, et ces 6 mois passés à vos côtés ont été l'une des expériences les plus enrichissantes que j'ai eu la chance de vivre.

Un grand merci à l'équipe enseignante qui m'a aidé à passer en pharmacie via la passerelle d'excellence, et à tous les enseignants que j'ai pu rencontrer sur mon chemin et qui d'une façon ou d'une autre m'ont influencé et ont permis l'aboutissement de ce travail.

Enfin, je tiens à remercier tous mes proches qui ont été présents durant ces longues années d'études, à mes amies de la Faculté de biologie, ou celles que j'ai pu rencontrer lors de mes études de pharmacie, elles se reconnaîtront. Étudier à vos côtés m'a permis de me dépasser et d'apprécier chaque jour la place où j'étais. Au-delà des études, chacune de vous a été d'un soutien indéfectible qui n'a eu de cesse d'être un moteur pour moi. Un grand merci à la personne qui partage ma vie et qui a eu su m'aiguiller dans mon travail et m'encourager chaque jour dans l'écriture de ce travail et lors de mes études de pharmacie.

Une dernière pensée et pas des moindres pour mes parents qui m'ont toujours soutenu, quel que soit mon choix ou mes souhaits d'orientation. Votre engagement à mes côtés m'a permis de me dépasser et de viser toujours plus haut. Aujourd'hui, c'est grâce à vous que ce travail a pu voir le jour et aboutir, je vous en serai éternellement reconnaissante.

Table des matières

1.	Introduction.....	1
2.	Tolérance lymphocytaire B.....	3
2.1	Notion de tolérance en immunologie.....	3
2.2	Tolérance centrale B.....	4
2.2.1	Édition du récepteur.....	5
2.2.2	Délétion clonale.....	6
2.2.3	Anergie.....	6
2.2.4	Ignorance.....	7
2.3	Tolérance périphérique.....	7
3.	Maladies auto immunes médiées par les anticorps.....	9
4.	Daratumumab.....	11
4.1	Mécanisme d'action.....	11
4.1.1	La protéine CD38.....	11
4.1.2	Action déplétante.....	11
4.1.3	Action immunomodulatrice.....	12
4.2	Pharmacocinétique.....	13
4.3	Effets indésirables.....	14
4.4	Indications.....	14
4.4.1	Myélome multiple.....	14
4.4.2	Daratumumab dans le myélome multiple.....	17
5.	Daratumumab et pathologies auto-immunes.....	19
5.1	Le lupus systémique érythémateux.....	19
5.1.1	Généralités.....	19
5.1.2	Physiopathologie.....	20
5.1.3	Traitements.....	21
5.1.4	Daratumumab et lupus.....	21
5.2	Syndrome des antiphospholipides.....	26
5.2.1	Généralités.....	26
5.2.2	Physiopathologie.....	26
5.2.3	Traitements.....	27
5.2.4	Daratumumab et le syndrome des antiphospholipides.....	27
5.3	Cytopénies auto-immunes.....	30
5.3.1	Généralités.....	30
5.3.2	Anémie hémolytique auto-immune.....	30
5.3.3	Purpura thrombocytopénique auto-immun.....	31
5.3.4	Neutropénie auto-immune.....	32
5.3.5	Daratumumab et cytopénies auto-immunes.....	33
5.4	Encéphalite auto-immune.....	40
5.4.1	Généralités.....	40
5.4.2	Physiopathologie.....	40
5.4.3	Traitements.....	41
5.4.4	Daratumumab et encéphalite auto-immune.....	41
6.	Discussion.....	45
7.	Conclusion.....	49

Liste des abréviations

aB2GPI : Anticorps anti bêta2-glyco-protéine de type I
aCL : Anticorps anticardioline
ADCC : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
ADCP : Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps
ADN : Acide désoxyribonucléique
Ag : Antigène
AHAI : Anémie hémolytique auto-immune
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANCA : Anticorps anti neutrophiles
BAFF : Récepteur d'activation des lymphocytes B
BCR : Récepteur de type B
Breg. : Lymphocyte B régulateur
BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score
C : Constant
CASE : Échelle d'évaluation clinique de l'encéphalite auto-immune
CASPR2 : Protéine membranaire de type 2 associée à la contactine
CDC : Cytotoxicité dépendante du complément
CFU-L : Progéniteur lymphoïde commun
D : Diversité
DRd : Daratumumab, lénalidomide
EI : Effet indésirable
GABA : Acide gamma-aminobutyrique A
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IV : Voie intra veineuse
J : Jonction
LB : Lymphocyte B
LCR : Liquide céphalo rachidien
LES : Lupus érythémateux systémique
LT : Lymphocyte T
MDSC : Cellule myéloïde suppressive
MM : Myélome multiple
NK : Natural killer
pDC : cellules dendritiques plasmacytoïdes
PTAI : Purpura thrombocytopénique auto-immun

RAG1 : Activateur de recombinaison 1

RAG2 : Activateur de recombinaison 2

RLP : Réactions liées à la perfusion

Rd : Lénalidomide

RSS : Séquence de signal de recombinaison

SAPL : Syndrome des anti-phospholipides

PS/PT : Anticorps anti-phosphatidylsérine/prothrombine

sBCMA : Antigène sérique de maturation des cellules B

SLEDAI : Score d'activité du lupus systémique érythémateux

TGF β : Facteur de croissance transformant β

TLR : Récepteur de type Toll

Treg : Lymphocyte T régulateur

V : Variable

Table des illustrations

Figure 1 : La tolérance centrale des lymphocytes B au niveau de la moelle osseuse.....	5
Figure 2 : Les actions pharmacologiques du daratumumab	13
Figure 3 : Traitement du myélome nouvellement diagnostiqué (D'après (66))	16
Figure 4 : Courbe de Kaplan Meier de l'étude MMY3008 (D'après (58))	18
Figure 5 : Physiopathologie du lupus érythémateux systématique.....	20
Figure 6 : Schéma d'administration du daratumumab aux deux patientes lupiques	22
Figure 7 : Réponse de la patiente lupique n°1 au traitement par le daratumumab (Adapté de (84)) ..	22
Figure 8 : Réponse de la patiente n°2 au traitement par le daratumumab (Adapté de (84))	23
Figure 9 : Schéma d'administration du daratumumab chez six patients lupiques	24
Figure 10 : Résultats obtenus pour les cinq patients répondeurs au daratumumab (Adapté de (85)) ..	25
Figure 11 : Schéma thérapeutique de l'administration de daratumumab chez une patiente atteinte d'un SAPL primaire	28
Figure 12 : Conséquences sur la cytopénie auto immune des patients répondeurs (De (110)).....	34
Figure 13 : Réponse des deux patients atteint de PTAI traités par Daratumumab (De (112)).....	36
Figure 14 : Effets immunologiques du daratumumab sur deux patients atteints d'une neutropénie auto immune (De (114))	39
Figure 15 : Réponse aux traitements immunosuppresseurs d'une patiente atteinte d'encéphalite auto-immune à anti-NMDAr (De (124)).....	42
Figure 16 : Titrage d'anticorps anti-CASPR2 en fonction des cycles de daratumumab chez un patient atteint d'une encéphalite auto immune à anti-CASPR2 (De (126)).....	43
Figure 17 : Réponse clinique au daratumumab des 5 patients atteints d'encéphalite auto-immune....	44
Tableau 1 : Résultats obtenus après le traitement chez une patiente souffrant du syndrome des antiphospholipides (Adapté de (92)).....	29
Tableau 2 : Les cytopénies auto immunes (96)	30
Tableau 3 : Résultats obtenus pour les 8 patients atteints de cytopénies auto immunes (De (110)) ...	34

1. Introduction

Le système immunitaire est un mécanisme sophistiqué de défense, constitué d'un réseau de cellules et de molécules qui travaillent en synergie pour protéger l'organisme contre les menaces, qu'elles soient d'origine étrangère, comme les bactéries ou les virus, ou qu'elles émanent de cellules du corps devenues anormales ou cancéreuses. Ce système immunitaire est une mosaïque de différents types cellulaires, chacun remplissant des rôles spécifiques. Parmi ces derniers, on retrouve les lymphocytes B (LB), qui jouent un rôle fondamental au sein du système immunitaire. Ils proviennent de la lignée lymphoïde et sont des acteurs clés de la réponse immunitaire adaptative. Ces cellules sont dotées de récepteurs aux lymphocytes B (BCR). Ils permettent aux LB de reconnaître de manière spécifique des antigènes étrangers, déclenchant ainsi la production d'anticorps.

L'histoire de la découverte des anticorps remonte à 1890, lors de recherches sur la diphtérie, une maladie infectieuse grave. À cette époque, von Behring et Kitasato ont identifié un composant sérique capable de neutraliser la toxine diphtérique (1). Plus tard, ce composant a été nommé "anticorps". Cependant, il a fallu près de 60 ans pour identifier les cellules responsables de la sécrétion de ces derniers, qui se sont avérées être les LB (2). Plus précisément ce sont les plasmocytes, qui représentent un stade de différenciation terminale des LB, qui ont la capacité de sécréter des anticorps. Ces anticorps se répartissent en cinq classes d'immunoglobulines (Ig) distinctes chez l'Homme : IgM, IgG, IgA, IgD, et IgE. Chacune de ces classes remplit des fonctions spécifiques et possède des propriétés distinctes dans la défense immunitaire contre les infections (3) :

- Les IgM, également appelées Ig précoces, sont sécrétées sous forme de pentamères et ont une affinité relativement faible.
- Les IgG, obtenues après commutation de classe, sont sécrétées sous forme de monomères, représentent les principaux isotypes présents dans le sang et se caractérisent par une liaison avec une forte affinité. Ils contribuent à l'activation du complément et au phénomène d'opsonisation.
- Les IgE, principaux médiateurs de l'allergie, sont des monomères présents en faible concentration dans le sang car ils sont principalement liés aux mastocytes et aux basophiles.
- Dans les muqueuses, on retrouve les IgA, des dimères, qui jouent un rôle majeur dans la lutte contre les virus et les bactéries grâce à leur action neutralisante.

- Enfin, les IgD jouent un rôle moins défini, à l'exception de leur implication, sous forme membranaire, dans la maturation des lymphocytes.

Ces Ig sont composées de deux chaînes légères identiques et de deux chaînes lourdes identiques (4). Les loci des chaînes légères et lourdes sont constitués de séries d'éléments génétiques variables (V), suivies de plusieurs segments de diversité (D) présents pour les chaînes lourdes uniquement, de segments de jonction (J), et d'exons de régions constantes (C). Les chaînes lourdes sont assemblées par une recombinaison VDJC, tandis que les chaînes légères le sont par une recombinaison VJC. Ces recombinaisons sont des processus stochastiques qui engendrent un grand nombre de combinaisons différentes, contribuant ainsi à la diversité du répertoire lymphocytaire B (5). Cette diversification est un processus stochastique, c'est-à-dire qu'il se fait au hasard. Il est à l'origine de la production d'anticorps contre des épitopes exogènes inconnus, permettant à l'organisme de répondre efficacement même contre une nouvelle menace. Cependant le corollaire de ce système est la création de LB auto-réactifs, qui produisent des anticorps dirigés contre les propres molécules de l'organisme. Pour éviter cela, les LB en développement passent par plusieurs processus de sélection appelés mécanismes de tolérance qui servent de points de contrôle pour éliminer les clones auto-réactifs et établir la tolérance. La tolérance centrale se produit dans la moelle osseuse au stade de LB immature. Une proportion de LB auto-réactifs peut échapper à ce filtre, soulignant l'importance d'une tolérance périphérique qui s'opère dans les organes lymphoïdes secondaires. Cependant une synergie entre facteurs environnementaux et génétiques peut contribuer à une défaillance de la tolérance chez un individu, permettant ainsi l'activation des LB auto-réactifs et la sécrétion d'auto-anticorps pathogènes.

Depuis la découverte des auto-anticorps, la déplétion des LB a eu un impact majeur dans la médecine contemporaine, et s'inscrit dans le cadre du traitement de certaines maladies auto-immunes (MAI) dépendantes des auto-anticorps tel que le lupus érythémateux systémique (LES). De multiples anticorps thérapeutiques visant à réduire le nombre de LB ont d'ailleurs vu le jour. Ces thérapies ciblent des protéines de surface spécifiques présentes chez les LB, telles que le rituximab, qui cible le CD20, un marqueur spécifique des LB qui est cependant moins exprimés dans les stades de différenciation terminaux comme les plasmocytes. D'autres anticorps thérapeutiques, comme le daratumumab, ont été développés pour traiter des conditions telles que le myélome multiple (MM), une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération excessive de plasmocytes. Le daratumumab cible le CD38, une glycoprotéine présente principalement sur les plasmocytes mais également sur les LB. Cette capacité à affecter les plasmocytes, fait du daratumumab une approche prometteuse pour le traitement de certaines MAI dépendante de la sécrétion d'auto-anticorps. Cette thèse se concentrera sur l'utilisation du daratumumab dans le contexte des MAI à médiation B.

2. Tolérance lymphocytaire B

2.1 Notion de tolérance en immunologie

Le fait que l'organisme puisse réagir à des éléments exogènes tout en conservant une tolérance vis-à-vis de ses propres constituants apparaît comme l'un des paradoxes en immunologie. Durant le siècle dernier, Ehrlich démontre le phénomène d'alloimmunisation lorsque l'injection de globules rouges d'une chèvre à une autre chèvre entraîne la production d'anticorps hémolytiques. Ces observations mettent en avant la notion « d'**horror autotoxicus** » (6). En 1945, lors d'expériences sur des jumeaux bovins dizygotes, Ray Owen observe que les jumeaux ne produisent pas d'anticorps à la suite de l'injection du sang de l'autre, contrairement à des vaches adultes qui en produisent lorsque du sang d'une autre vache leur est injecté (7). Dans la même décennie, Burnet et Medawar injectent des cellules spléniques et de moelle osseuse à des souris nouveau nés, permettant l'acceptation de greffes de peau non apparentées. Le phénomène de **tolérance immunitaire** est ainsi pour la première fois évoqué. Les premières explications mécanistiques de ces phénomènes ont pu être envisagées grâce aux expériences de **Talmage avec la notion de sélection cellulaire** (8) et de **Burnet sur la sélection clonale** (9). La justification exacte de ces idées et les mécanismes impliqués n'ont eu lieu que bien plus tard grâce aux progrès technologiques qui ont permis de visualiser les clones B (10).

L'ensemble de ces découvertes mène à la compréhension de la notion de **tolérance immunitaire**. Elle désigne globalement un **état d'indifférence ou de non réactivité de l'organisme vis-à-vis d'un antigène particulier qui est normalement capable de susciter une réaction immunitaire** (11). La tolérance immunitaire peut être définie comme un état physiologique acquis où le système immunitaire **ne réagit pas de façon agressive contre les composants de l'organisme dans lequel il s'est développé**. En effet, au cours du développement des LB, un grand nombre d'anticorps sont assemblés par réassortiment aléatoire de segment génétiques pour produire une grande variabilité de répertoire immunitaire. Ce processus peut conduire **à la formation d'anticorps dirigés contre les molécules du soi**. Il est estimé que près de 75 % des BCR exprimés par les LB immatures sont auto-réactifs (12). Pour limiter la circulation de clones LB auto-réactifs, l'organisme met en place différents mécanismes de tolérance afin de les éliminer. La tolérance peut être séparée en **tolérance centrale et périphérique**, deux processus complémentaires qui prennent place dans des lieux différents. La **tolérance centrale se déroule dans la moelle osseuse** où le progéniteur commun à la lignée lymphoïde (CFU-L) va se

développer en LB immature. A ce stade, la capacité auto réactive du LB va être contrôlée. Ce processus permet de passer de 75 % de cellules auto réactives à près de 40 % (13). Le reste de ces cellules auto réactives vont rejoindre la circulation et les organes lymphoïdes secondaires. De là, une tolérance périphérique est mise en place.

2.2 Tolérance centrale B

La tolérance centrale B concerne les clones encore non matures présents au niveau de l'organe lymphoïde primaire des LB, la moelle osseuse.

Le CFU-L va ainsi passer au stade de cellule pro-B précoce avec un réarrangement D-J de la chaîne lourde, puis en cellule pro-B tardif avec un réarrangement V-DJ de la chaîne lourde. Ces deux étapes successives permettent si elles sont productives, d'obtenir une grande cellule pré-B avec une chaîne lourde opérationnelle qui va s'associer à une pseudo chaîne légère. La cellule exprime ainsi à sa surface un pré-BCR encore non complet. Cette étape ontogénique est essentielle car elle autorise la survie cellulaire et la maturation de la cellule vers les stades suivants (14). Ensuite la grande cellule pré-B internalise ce pré BCR et passe en stade petite cellule pré-B. Cette étape permet le réarrangement V-DJ de la chaîne légère du BCR. A partir de là, le LB exprime un BCR complet de type IgM, mais n'ayant pas encore rencontré l'antigène il est appelé LB immature (15) (4). Pour effectuer cette recombinaison VDJ, plusieurs enzymes sont impliquées à savoir les endonucléases activatrices de recombinaison 1 (RAG1), et 2 (RAG2), l'enzyme Artémis et l'ADN ligase IV (16).

Le LB immature est capable d'exprimer un BCR complet et fonctionnel. Il est à noter que chaque cellule B possède le matériel génétique nécessaire pour exprimer deux chaînes légères différentes, bien qu'elle n'exprime qu'un type paire de chaîne lourde et de chaîne légère via l'exclusion allélique (17). Ce mécanisme fonctionnerait comme une tolérance cellulaire autonome afin de réduire la proportion de LB polyréactifs et ainsi de faciliter la tolérance centrale (18). Il est rendu possible par réarrangement sur un seul allèle grâce à une série de modifications épigénétiques telles que une méthylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et des modifications d'histones contrôlant l'accessibilité des loci des chaînes lourdes et légères (19).

Le mécanisme de réarrangement V-DJ étant un processus stochastique, il permet d'obtenir une grande diversité au sein des BCR obtenus, et dans certains cas, ces récepteurs créés peuvent reconnaître un antigène du soi. Ce phénomène est atténué par les mécanismes de tolérance centrale. Des auto-

antigènes sont présentés aux clones B et la force d'interaction avec laquelle ils interagissent va déterminer le devenir du LB. Dans le cas où il n'est pas auto-réactif, aucune interaction n'a lieu et le LB peut continuer son développement. Au contraire, si l'auto-antigène se fixe sur le BCR, le processus de tolérance se met en place et est régi par la force du signal (20). Des expériences, sur des souris génétiquement modifiées dont les BCR étaient capables de reconnaître l'ADN, ont montré qu'il existe 4 devenir pour la cellule concernée à savoir : la délétion, l'édition de signal, l'anergie et dans le cas où la cellule n'est pas prise en charge, l'état est appelé ignorance immunologique (21) (**Figure 1**).

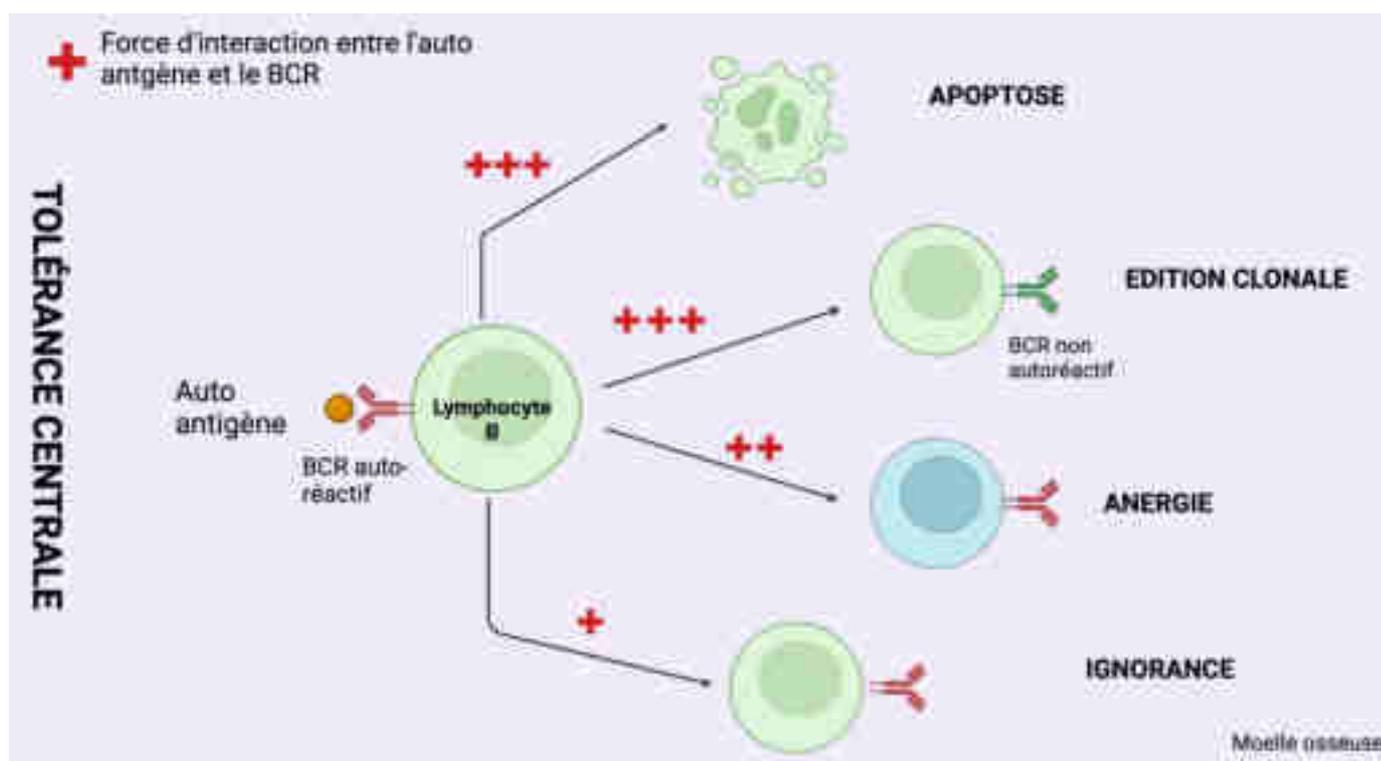


Figure 1 : La tolérance centrale des lymphocytes B au niveau de la moelle osseuse

Au niveau de la moelle osseuse, le LB va connaître quatre devenirs différents selon son interaction avec l'auto-antigène qui lui est présenté : apoptose, édition clonale, anergie ou ignorance. Ce phénomène est appelé la tolérance centrale. (Schéma fait avec BioRender)

2.2.1 Édition du récepteur

Au vu du grand nombre de cellules auto réactives produites, toutes les cellules avec une forte affinité ne peuvent être éliminées tout de suite. En effet, le processus apoptotique est énergétiquement très coûteux pour l'organisme. Il existe donc une possibilité dans le cas d'une interaction élevée avec l'auto-antigène appelé édition de récepteur. Ce mécanisme donne une « seconde chance » aux LB auto-réactifs. Il a été démontré que l'édition clonale est le principal mécanisme contributeur de la tolérance

centrale avec près d'un tiers des cellules auto-réactives qui sont purgées grâce à ce mécanisme (22) (23). Le LB qui possède une interaction moyenne ou forte vis-à-vis de l'auto-antigène est un candidat idéal à l'édition clonale.

Dans le scénario où à la fin de son développement le LB exprime un BCR complet et fonctionnel, les différentes enzymes impliquées dans la recombinaison VDJ ne sont plus exprimées. Cependant, si des réarrangements du BCR sont nécessaires à nouveau car le LB est auto-réactif, les enzymes RAG1 et RAG2 vont être à nouveau exprimées, et un nouveau réarrangement de la chaîne légère est initié. Par la suite, la cellule va de nouveau passer le contrôle de la tolérance centrale avec la présentation d'auto-antigène. Si la cellule n'est plus auto réactive, les enzymes RAG1 et RAG2 ne sont plus exprimées et le LB peut continuer sa maturation. Dans le cas contraire, un nouveau réarrangement peut avoir lieu. Si ce dernier n'est toujours pas productif, la cellule meurt par apoptose. La révision des récepteurs est un mécanisme important et bien établi car les défauts de ce processus sont à l'origine du développement de certaines MAI (24).

2.2.2 Délétion clonale

Dans le cas où l'édition de récepteur n'est pas productive, les cellules qui restent auto réactives subissent un processus appelé délétion clonale. En effet, des études récentes suggèrent que ce mécanisme n'est déclenché que lorsque l'édition clonale ne parvient pas à supprimer les LB auto-réactifs (22). Elle se met en place dans le cas où la reconnaissance de l'antigène par le BCR est d'une très grande affinité. La cellule auto-réactive est alors éliminée via la mort cellulaire par apoptose. Il a été établi que la molécule Bim joue un rôle clef dans ce mécanisme de délétion clonale et celui d'anergie qui est détaillé plus bas. Des LB auto-réactifs Bim $-/-$ de souris transgéniques ne subissent ni le mécanisme d'anergie ni le mécanisme de délétion clonale (25).

2.2.3 Anergie

Le troisième devenir d'un LB auto-réactif peut être l'anergie. Elle correspond à un état « silencieux » de la cellule, où la cellule immunitaire est dans l'incapacité d'élaborer une réponse complète contre sa cible. Ce phénomène a été pour la première fois décrit dans les LB par Gustav Nossal (26). La cellule est rendue anergique ; les signaux normalement activateurs ou inhibiteurs n'ont alors aucun effet sur la cellule immunitaire. Le choix de l'anergie dépend de l'avidité et de l'affinité du BCR avec l'auto-antigène. Lors d'une forte interaction, les mécanismes d'édition de récepteur et/ou

de délétion clonale sont favorisés. Si l'interaction est faible, le processus d'anergie est mis en place. Ce mécanisme peut avoir lieu sans qu'une édition de récepteur ait été effectuée au préalable.

Les LB anergiques présentent plusieurs caractéristiques qui les différencient des LB naïfs. Tout d'abord, ils possèdent une durée de vie réduite de 1 à 5 jours contre 50 jours pour une cellule LB normale (27). Cette observation s'explique tout d'abord par la dépendance accrue des cellules auto-réactives vis-à-vis du signal d'activation des lymphocytes B (BAFF). Les LB anergiques présentent à leur surface moins de récepteurs à la cytokine BAFF et sont donc incapables de se protéger contre les signaux pro-apoptotiques tel que Bim ou d'autres facteurs entraînant la mort cellulaire (28). Enfin, il a été démontré *in vivo* dans un modèle murin que l'élimination de l'antigène du soi par compétition avec un haptène est capable d'entraîner un rétablissement substantiel de la demi-vie des cellules anergiques, ce qui suggère que la signalisation chronique du BCR est nécessaire pour initier des voies pro-apoptotiques (29). Pour le bon développement des LB, il est essentiel qu'ils rejoignent les structures appropriées appelées organes lymphoïdes secondaires. Or il a été démontré dans plusieurs modèles murins (30) (31), que les LB anergiques subissent une exclusion folliculaire et sont incapables d'entrer dans les zones folliculaires. Enfin, les LB anergiques sont dans l'incapacité d'interagir de manière productive avec les cellules T auxiliaires (32).

2.2.4 Ignorance

Le quatrième sort potentiel des LB auto-réactifs correspond à l'absence d'action vis-à-vis des cellules. Cet état appelé ignorance immunologique correspond à des LB qui, pour diverses raisons, n'ont rencontré leur auto-antigène. Cela peut se produire lorsque l'antigène est en trop faible quantité, si la fixation est si faible qu'il ne génère aucun signal d'activation par le BCR ou encore s'il n'est pas accessible au développement des LB dans la moelle. Bien que ces cellules soient appelées clone ignorant, elles ne sont pas moins inertes et peuvent dans certaines conditions d'inflammation ou pathologiques être activées (24). En effet, contrairement aux LB anergiques, ces cellules n'ont pas subi de mécanismes de régulation et peuvent s'activer normalement.

2.3 Tolérance périphérique

Bien qu'un grand nombre des clones B auto-réactifs soient éliminés dans la moelle osseuse, seuls ceux qui sont spécifiques des auto-antigènes exprimés dans cet organe ou pouvant l'atteindre sont affectés. Par exemple, certains antigènes sont hautement spécifiques d'un organe comme la

thyroglobuline et ne sont pas retrouvés dans la moelle osseuse, empêchant ainsi l'élimination de cellules auto réactives exprimant ses Ag particuliers (33). De plus, l'autoréactivité peut s'expliquer par l'émergence d'un BCR autoréactif lors de l'hypermutation somatique. En effet, ce processus a pour but d'améliorer l'affinité d'un anticorps pour son antigène, mais les mutations insérées au hasard peuvent avoir l'effet inverse et engendrer une auto-réactivité (34). De ce fait, une tolérance périphérique existe, cette dernière est complexe ; certains mécanismes à l'œuvre ne sont à ce jour encore que partiellement élucidés. Comme pour les LB auto-réactifs dans la moelle, les lymphocytes qui rencontrent un auto-antigène peuvent avoir plusieurs destins à savoir la délétion, l'anergie ou la survie (24) :

- Contrairement à la tolérance centrale, si en périphérie un LB fixe un Ag avec une forte interaction, il est immédiatement impliqué dans un processus de délétion clonale. Aucune modification de BCR n'est effectuée, sûrement car le LB a atteint un stade de maturité plus avancé et qu'aucun réarrangement ne peut avoir lieu (24).
- Il a été également décrit que les cellules B qui ne reçoivent pas de signaux de costimulation des cellules T folliculaires sont éliminées par délétion clonale (35). L'absence de signaux de costimulation est le résultat de la purge des cellules T folliculaire spécifiques de l'auto-antigène par les mécanismes de tolérance des LT au cours du développement des cellules T. Dans le cas où la cellule B de transition fixe une molécule autologue soluble, elle est rendue anergique et meurt au bout de quelques jours. Si cette interaction est faible, la cellule constitue un clone ignorant, c'est à dire indifférente à l'auto-antigène et va continuer sa maturation. De même, les cellules B de transition sans réaction vis-à-vis du soi continuent leur différenciation en cellules matures (24).
- Le processus de mutations hypersomatiques peut, comme indiqué ci-dessus induire de l'auto-réactivité, mais il est cependant à noter que cette dernière peut diminuer l'affinité pour les auto-antigènes, supprimant ainsi l'auto-réactivité. Ce processus est nommé rédemption clonale (36).
- Les réponses auto-immunes peuvent aussi être contrôlées par des lymphocytes T régulateurs (Treg). Cette sous population de lymphocytes T est spécialisée dans la sécrétion de molécules anti inflammatoires telle que l'interleukine (IL) 10 ou le facteur de croissance transformant β (TGF β) La tolérance due aux lymphocytes Treg se différencie de des autres types de tolérance par l'induction d'un processus d'élimination de l'auto-réactivité des lymphocytes spécifiques, différents de ceux reconnus par les Treg (37). Si un Treg rencontre son auto-antigène, présenté par une cellule présentatrice, il va sécréter ces cytokines anti inflammatoires, et ainsi inhiber

les cellules environnantes, indépendamment de leur spécificité antigénique (38), empêchant ainsi toute activation de cellules autoréactives.

- Les cellules B régulatrices (Breg) sont une classe de LB impliquée dans l'immunosuppression et le maintien de la tolérance périphérique selon des mécanismes d'action proches des Treg. En effet, elles sont à l'origine de la production d'IL-10 et de TGF β , et il est démontré chez la souris qu'elles possèdent un rôle dans le maintien de la tolérance immunitaire chez le fœtus (39).

Bien que non encore totalement élucidée, la tolérance apparaît comme un processus complexe nécessitant une synergie entre différents acteurs, et la perturbation de ces derniers peut entraîner une rupture de tolérance.

3. Maladies auto immunes médiées par les anticorps

La tolérance immunitaire désigne la non-réponse du système immunitaire vis-à-vis des éléments qui composent l'organisme. Cet état de tolérance, essentiel pour l'homéostasie immunitaire, est néanmoins contrebalancé par une auto-immunité nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. En effet, bien qu'une majorité de LB auto-réactifs sont physiquement éliminés ou rendus fonctionnellement silencieux lors de leur maturation, certaines cellules B productrices d'auto-anticorps polyréactifs de faible affinité échappent à ces mécanismes. Diverses fonctions ont été attribuées à ces **cellules B auto réactives naturelles**, notamment l'élimination des débris cellulaires des cellules apoptotiques et l'inhibition des processus inflammatoires auto-immuns en masquant les auto-antigènes (40). Même si une partie d'auto-anticorps est essentielle à l'homéostasie, ces LB auto-réactifs constituent le pool de cellules B à partir duquel des auto-anticorps pathologiques peuvent émerger (41).

Dans le cas où les points de contrôle précédemment évoqués ne sont pas efficaces, une **rupture de tolérance peut avoir lieu**. L'échec ou la rupture de tolérance lymphocytaire B et T est responsable de l'auto-immunité, et ces réponses aberrantes aux auto-antigènes **sont à l'origine de plus de 80 affections décrites comme les MAI** (42). Ces pathologies sont caractérisées par une réaction excessive du système immunitaire vis-à-vis des constituants de l'organisme. Elles sont, dans leur majorité, de nature polygénique et nécessitent une synergie importante entre les facteurs génétiques, épigénétique et

environnementaux (43) (44). Le polymorphisme des gènes HLA ou des mutations de gènes codant pour les cytokines apparaissent comme les causes les plus fréquentes pour le développement des MAI. Concernant les facteurs environnementaux, l'exposition aux UV, aux solvants organiques, la consommation excessive d'alcool et de tabac ainsi que l'obésité sont les principaux facteurs décrits.

Les MAI sont caractérisées par une inflammation chronique et la présence d'auto-anticorps pour la plupart, comme dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde ou du lupus systémique érythémateux (LES) (45).

Le rôle des cellules B dans les MAI implique différentes fonctions cellulaires, notamment la sécrétion bien établie d'auto-anticorps, la présentation des auto-antigènes et les interactions réciproques qui en résultent avec les cellules T, la sécrétion de cytokines inflammatoires et la génération de centres germinaux ectopiques. Agir sur ces LB s'impose comme l'une des solutions thérapeutiques les plus pertinentes contre l'auto-immunité et le développement des MAI.

La déplétion des LB peut s'effectuer par divers mécanismes, notamment l'utilisation d'anticorps ciblant leurs protéines de surface. Le Rituximab, un anticorps anti-CD20, s'est révélé efficace dans le traitement de plusieurs MAI en diminuant la proportion de LB circulant et ainsi le nombre d'anticorps pathogènes (46). Cependant l'efficacité de ces anti-CD20 est parfois limitée, voire inexistante, soulevant le rôle bien plus complexe des LB dans le développement de l'auto-immunité. L'inefficacité des anti-CD20 s'explique par leur incapacité à purger notre répertoire plasmocytaire, cellules n'exprimant pas forcément le CD20. De plus, les thérapies déplétantes anti-CD19 ou anti-CD20 sont à l'origine d'une immunodéficience importante relevant d'infections à répétition ou d'une susceptibilité accrue à ces dernières (47).

Aux vues de ces limites de nouvelles thérapies ont vu le jour. Le ciblage d'autres marqueurs de surface exprimés par les LB, comme la glycoprotéine CD38 ou d'autres récepteurs semble être une approche prometteuse. Le premier anticorps anti-CD38 sur le marché, le daratumumab, est actuellement utilisé dans le traitement de myélome multiple (MM) mais pourrait également avoir un réel potentiel thérapeutique dans le traitement des MAI B médiées.

4. Daratumumab

Le daratumumab est un anticorps humanisé monoclonal de type IgG1x capable de se fixer à la protéine CD38. Il est le premier anticorps anti-CD38 à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), suivi par l'isatuximab en 2020. D'autres anticorps ciblant cette glycoprotéine de surface sont en cours de développement.

4.1 Mécanisme d'action

4.1.1 La protéine CD38

Dans les années 1870, la glycoprotéine de surface CD38 a été identifiée lors de recherche sur la structure des récepteurs des lymphocytes T. Nommée initialement « molécule activatrice des LT » (48), il a ensuite été mis en lumière qu'elle est exprimée par une large variété de types cellulaires comprenant les plasmocytes dont largement dans les plasmocytes du MM, les cellules lymphoïdes et myéloïdes, les hématies, les plaquettes et par des cellules non hématopoïétiques (49). Quantitativement, la protéine CD38 est retrouvée en majorité au niveau des cellules myéloïdes, suivie des cellules Natural Killer (NK), des LB et des LT (50). La protéine CD38 est une glycoprotéine humaine de type II de 42 kDa, décrite à la fois comme un récepteur et comme une enzyme étant donné ses nombreuses fonctions. Son extrémité C-terminale présente un site catalytique, lui conférant la capacité d'interagir dans le cycle métabolique du nicotinamide adénine dinucléotide réduit/phosphate (NAD⁺/NADP) notamment son catabolisme. CD38 est également impliquée dans des voies de signalisation contrôlant l'activation, la croissance, et la survie des lignées lymphoïdes et myéloïdes (51).

4.1.2 Action déplétante

Il a été démontré *in vivo* sur des modèles murins de lymphome à cellules du manteau, de lymphome folliculaire et de lymphome diffus à grandes cellules B la capacité du daratumumab à inhiber la croissance tumorale. Via sa fixation au CD38, l'anticorps thérapeutique est capable de déclencher plusieurs mécanismes de mort directe ou indirecte. Tout d'abord, il permet l'activation du système du complément qui, via la formation du système d'attaque membranaire, permet une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) (52). Le daratumumab demeure actuellement l'anticorps anti-CD38 avec la CDC la plus importante (53). Via son fragment constant (Fc), le daratumumab est capable de recruter des cellules effectrices de l'immunité. Son interaction avec les

macrophages permet la mise en place d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), où la cellule via un processus d'opsonisation est internalisée puis dégradée par le phagocyte (52). Il est important de noter qu'il n'induit pas d'effet ADCC dans les cellules CD38 négative, confirmant ainsi sa spécificité (54). Les cellules NK sont également dotées d'un récepteur Fc, permettant leur recrutement par le daratumumab, et la sécrétion de granzymes et de perforines qui vont détruire les cellules cibles (52) (Figure 2)

4.1.3 Action immunomodulatrice

Il a été démontré un phénomène de trogocytose par lequel le complexe daratumumab - CD38 serait transféré de la cellule de MM aux cellules de l'immunité (55). La conséquence de ces transferts sur le microenvironnement de la moelle osseuse reste inconnue (52). Le daratumumab serait à l'origine d'une réduction de l'expression de CD38 sur les cellules de MM. De plus, du fait de la répartition de la glycoprotéine CD38 sur d'autres cellules du système immunitaire, le daratumumab peut également moduler l'action des cellules NK, des monocytes et des lymphocytes. Une diminution des Treg, Breg et des cellules myéloïdes suppressives (MDSC) a été démontrée dans le sang et au sein de la moelle osseuse de patients atteints de MM lors de l'administration de daratumumab (56). Cette action immunomodulatrice du daratumumab a été retrouvée dans l'étude d'autres cancers comme la leucémie lymphoïde chronique (57). Le daratumumab permet ainsi une meilleure réponse antitumorale en diminuant l'activité des cellules immunosuppressives (Figure 2). Une diminution de la numération absolue et du pourcentage des cellules NK totales et activées a été observée lors d'un traitement par l'anticorps anti-CD38, mais aucune réponse clinique liée à cette diminution n'a encore été mise en avant (58)

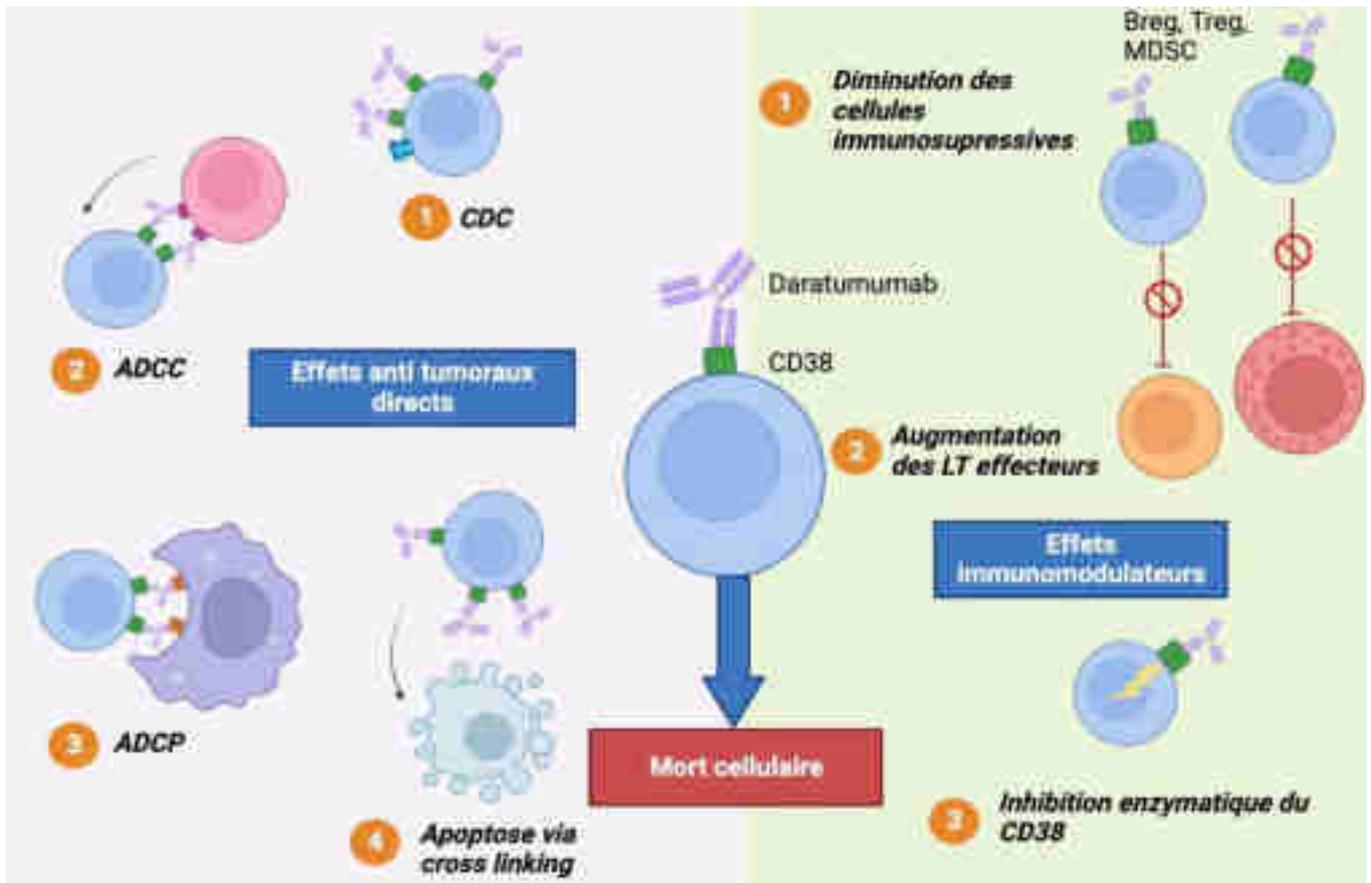


Figure 2 : Les actions pharmacologiques du daratumumab

L'anticorps anti-CD38 possède plusieurs mécanismes d'action dont une action déplétante par CDC, ADCC, ADCP et par induction de l'apoptose, ainsi que des effets immunomodulateurs. Il diminue ainsi les cellules immunosuppressives telles que les Breg, Treg et les MDSC, il diminue l'activité enzymatique du CD38 et il augmente l'activité des LT effecteurs. (Schéma fait avec BioRender)

4.2 Pharmacocinétique

Le daratumumab est un anticorps monoclonal disponible en voie intraveineuse (IV) ou en sous cutanée (SC). Après une perfusion IV, il présente une pharmacocinétique non linéaire. Le daratumumab a une dose de 16mg/kg entraîne une saturation de 99 % de la cible à la fin de l'administration hebdomadaire pour la plupart des patients, et une saturation cible élevée est maintenue au fil du temps pendant le schéma posologique moins fréquent. Le daratumumab en SC offre un profil d'efficacité et de sécurité similaire à celui du daratumumab en IV, mais présente un taux de réactions liées à la perfusion (RLP) beaucoup plus faible et une durée de perfusion plus courte. En terme d'efficacité et de sécurité, les résultats obtenus sont similaires entre les deux voies d'administrations, et les médicaments co-administrés avec la voie IV ou la voie SC n'affectent pas de manière significative la pharmacocinétique du daratumumab (59).

4.3 Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents lors de l'administration du daratumumab, seul ou en association, ont été les RLP, les infections des voies supérieures, les troubles digestifs incluant nausées, vomissements, diarrhées et constipations, et les affections hématologiques comme l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie. Concernant les EI graves, ce sont le sepsis, la pneumonie, la bronchite, l'œdème pulmonaire, la fièvre et la fibrillation auriculaire qui ont été les plus retrouvés. L'incidence des EI graves est plus importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes (58).

Les RLP ou réactions d'hypersensibilités interviennent majoritairement à la suite de l'administration du médicament par voie IV. Elles sont l'un des EI les plus fréquents, avec près de 36% des patients concernés lors de la première semaine de traitement dans l'étude MMY1001 (60). Les RLP sévères ont été caractérisées par l'apparition de dyspnée, d'œdèmes, de bronchospasmes et d'effets oculaires. Concernant les infections, la pneumonie est celle qui a été la plus déclarée, motivant l'arrêt du traitement chez 4 % des patients traités lors de l'étude MMY1001. Chez les patients de plus de 75 ans c'est l'EI grave le plus fréquent (58). L'immunogénicité, c'est-à-dire la proportion d'auto-anticorps produit par l'organisme contre le daratumumab, n'excède pas les 1%.

4.4 Indications

4.4.1 Myélome multiple

Le MM, appelé également maladie de Kahler, est une hémopathie maligne liée à une prolifération massive de plasmocytes conduisant à un nombre excessif d'Ig monoclonales. L'augmentation pathogène de ces protéines entraîne de nombreuses lésions organiques, l'atteinte osseuse étant la cause majeure de morbidité d'un patient myélomateux. Il peut également être observé une hypercalcémie liée à la destruction osseuse, une atteinte rénale, une anémie ainsi qu'une immunodépression. En effet, en raison de l'absence d'anticorps normaux, les patients peuvent développer une sensibilité aux infections virales et bactériennes (61). Cette hémopathie maligne voit son incidence en constante augmentation dû à une population vieillissante et concerne près de 10 % des cancers hématologiques (61) et 1,8% des cancers totaux (62). En effet, le myélome est retrouvé en grande majorité chez les sujets âgés avec un âge médian lors du diagnostic de 72 ans pour les hommes et 75 ans pour les femmes (63). Les causes d'apparition exactes du MM ne sont pas connues. Il émergerait à la suite d'une synergie entre certains facteurs environnementaux tel que l'exposition à des pesticides ou à des solvants organiques, la consommation d'alcool et des facteurs génétiques,

notamment des atteintes au niveau du chromosome 14 (64). Des antécédents familiaux pourraient également constituer un risque supplémentaire, bien que les formes familiales soient rares (64).

La découverte de l'hémopathie est souvent fortuite, due à la suite d'une consultation rhumatologique ou néphrologique ou à la suite d'un bilan sanguin. Contrairement à la plupart des autres affections malignes, le diagnostic du MM n'est pas histopathologique, mais nécessite des caractéristiques cliniques spécifiques ; le MM représente une entité « clinicopathologique ». Le diagnostic, décrit par l'International Myeloma Working Group, est basé sur la présence de plus de 10 % de plasmocytes clonaux lors d'un myélogramme associée à l'un des symptômes suivants : hypercalcémie, anémie, insuffisance rénale ou lésions ostéolytiques ou plus de 60 % de plasmocytes clonaux dans la moelle osseuse (61). Il peut également être réalisé une électrophorèse des protéines sériques permet de mettre en évidence un pic monoclonal dans la zone des γ -globulines. Les myélomes à type IgG et IgA sont les plus communs, lorsque ceux à IgE et IgM sont exceptionnels (65).

Les nombreux symptômes handicapant lors du MM nécessitent une prise en charge basée sur une hydratation importante, d'une dialyse si l'insuffisance rénale est sévère, des médicaments stimulant la production de globules rouges, la mise à jour des vaccinations et la prise d'antibiotiques pour lutter contre le risque infectieux. La destruction osseuse qui survient pendant le MM peut motiver l'instauration d'un traitement à base de bisphosphates, ralentisseurs du remodelage osseux. Dans les années 1990, la survie globale médiane d'un patient atteint d'un MM était de 3 ans. Aujourd'hui, la durée de vie médiane d'un patient lors de la découverte d'un MM oscille entre 4 à 6 ans, bien que ces chiffres soient sûrement sous-estimés car antérieurs à l'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques comme les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs ou les anticorps monoclonaux (61). Actuellement, la prise en charge antitumorale s'axe sur l'utilisation de corticoïdes, les inhibiteurs du protéasome, les anticorps monoclonaux, les immunomodulateurs et la greffe de cellules souches. Le MM demeure encore aujourd'hui une pathologie incurable et évolutive malgré les choix de traitement disponibles pour le patient. Le traitement initial d'un MM nouvellement diagnostiqué dépend de l'éligibilité ou non du patient à la greffe de cellules souches autologues, influençant le choix du protocole utilisé (**Figure 3**).

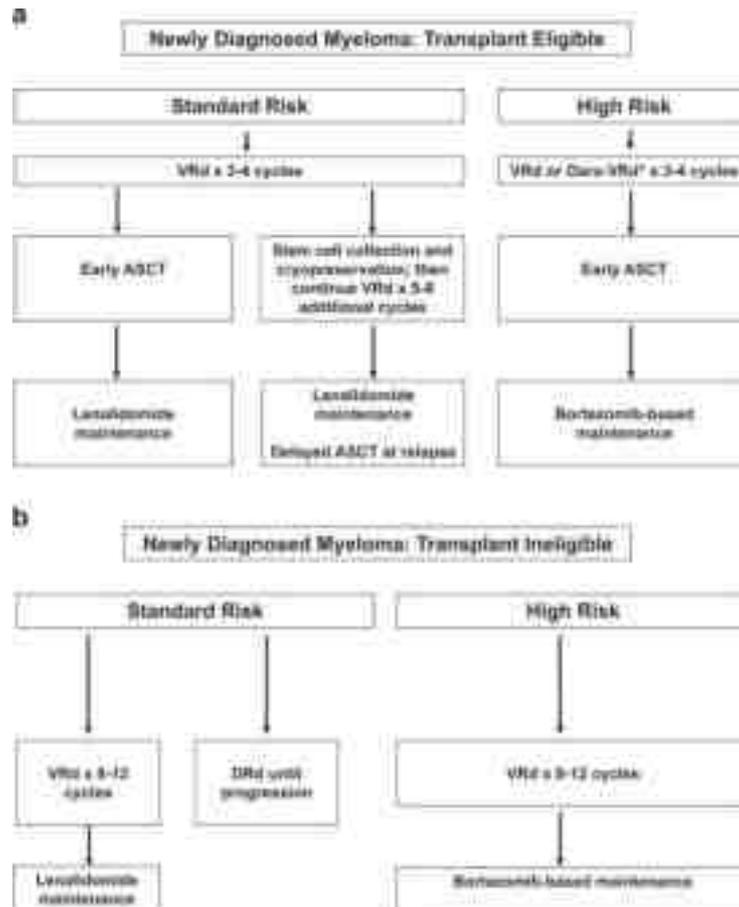


Figure 3 : Traitement du myélome nouvellement diagnostiqué (D'après (66))

Prise en charge du MM lorsque la greffe de cellule souche est possible (a) ou lorsque le patient est non éligible (b). VRd : Bortézomib, légalidomide, dexaméthasone ; DRd : daratumumab, légalidomide, dexaméthasone ; Dara-VRd : daratumumab, bortézomib, légalidomide, dexaméthasone.

- Corticoïdes

L'usage des corticoïdes tel que la dexaméthasone se révèle être une option thérapeutique intéressante dans le cadre du MM. Via de nombreuses voies de signalisation, les corticoïdes sont à l'origine d'une apoptose cellulaire entraînant une diminution des cellules myélomateuses. Ils sont également utiles dans le traitement de la douleur du patient (67).

- Immunomodulateurs

Le légalidomide dérivé du thalidomide, est une molécule polyvalente qui possède différents mécanismes d'actions sur les cellules myélomateuses. En plus de son action cytotoxique directe, elle est à l'origine d'actions immunomodulatrices variées, en diminuant les cytokines pro-inflammatoires

et en améliorant l'action des cellules T et des cellules NK. Il a révolutionné depuis plusieurs années la prise en charge du MM avec les inhibiteurs du protéasome (68).

- Inhibiteurs du protéasome

Le bortézomib est un médicament de la classe des inhibiteurs du protéasome, ce dernier étant un complexe protéique qui régule finement la quantité de protéines présentes au sein d'une cellule. En effet, via l'ubiquitine, le protéasome peut dégrader des protéines jouant ainsi un rôle déterminant dans l'homéostasie cellulaire. Dans le MM, le bortézomib affecte la capacité des cellules myélomateuses à interagir avec le micro-environnement de la moelle osseuse. Une autre molécule de la même classe, le carfilzomib est également utilisé dans le traitement du MM (69).

4.4.2 Daratumumab dans le myélome multiple

Le daratumumab s'est vu ces dernières années, prendre une place considérable dans le traitement du MM. Sa spécialité commerciale, le DARZALEX[®], possède actuellement en France l'AMM pour 3 indications dans le MM (70) :

- En monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un MM en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ;
- En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un MM ayant reçu au moins un traitement antérieur ;
- En association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

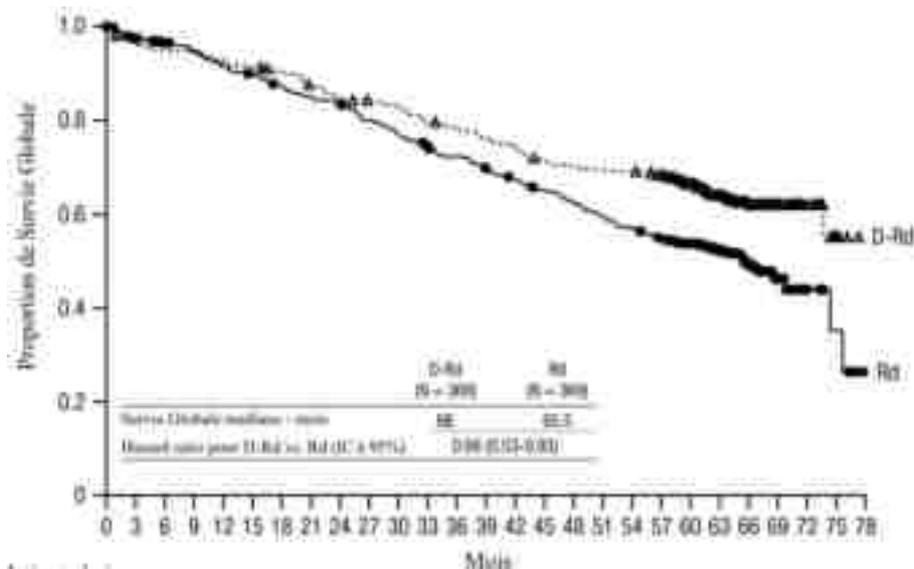


Figure 4 : Courbe de Kaplan Meier de l'étude MMY3008 (D'après (58))

Comparaison de la survie globale des 737 patients traités par le protocole RD ou DRd. Le lénalidomide a été administré une fois par jour à 25 mg de J1 à J21 au cours des cycles répétés de 28 jours avec une faible dose de dexaméthasone de 40mg/semaine ou réduite selon l'âge du patient par voie orale ou par voie IV. Les jours de la perfusion de daratumumab, la dose de dexaméthasone a été administrée en prémédication.

L'étude MMY3008, de phase III randomisée compare le protocole daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone (DRd) versus lénalidomide et la dexaméthasone (Rd) chez des patients souffrant d'un MM nouvellement diagnostiqué. En tout, 737 patients ont participé à l'étude. La médiane de survie sans progression dans le groupe Rd a été de 31,9 mois et n'a pas été atteinte dans le groupe DRd. De plus, une amélioration de la survie globale a été observée dans le groupe DRd (Figure 4). Une autre étude, MMY3004, toujours de phase III compare l'association daratumumab et bortézomib versus le bortézomib seul lors d'un MM en rechute. La médiane de la survie sans progression lors de l'association des deux molécules était de 21,7 mois contre 7,3 mois dans le cas où le bortézomib était administré seul (58).

L'efficacité du daratumumab en association ou non dans le MM lui a permis d'obtenir ses 3 indications hématologiques. L'anticorps anti-CD38 a néanmoins d'autres applications potentielles. En effet, de nombreuses thérapies actuellement en développement pour traiter les MAI ciblent les lymphocytes B auto-réactifs. En effet, les **plasmocytes de la moelle osseuse CD-19 négatifs, qui expriment CD38, sont présents dans les tumeurs chroniquement enflammées et sécrètent des auto-anticorps (71)**. La présence de la glycoprotéine CD38 à la surface des LB sécréteurs d'anticorps et au niveau d'autres cellules immunitaires lui permet ainsi d'apparaître comme une cible potentielle dans le traitement des MAI.

La suite de ce travail s'intéressera donc à l'usage du daratumumab, anticorps anti-CD38, dans le traitement des MAI B médiée.

5. Daratumumab et pathologies auto-immunes

5.1 Le lupus systémique érythémateux

5.1.1 Généralités

Le lupus systémique érythémateux (LES) est une MAI inflammatoire chronique avec une incidence entre 4 à 127 pour 100 000 habitants selon les territoires (72). Il se caractérise par la présence d'auto-anticorps anti-nucléaires, notamment anti-ADN. Le LES est une pathologie multifactorielle complexe dont les causes exactes d'apparition ne sont pas totalement élucidées. Même s'il subsiste encore des interrogations, la pathogénèse du LES découle d'une synergie entre la génétique, l'épigénétique et l'environnement (73). Il est démontré que près de 10 % des patients atteints de LES ont au moins un membre de leur famille souffrant d'une forme de la maladie lupique et la concordance entre les jumeaux homozygotes est de 40 % (74) (75). Les formes monogéniques du LES sont très rares, les formes polygéniques dominent. La pluralité des loci et des gènes de susceptibilités impliqués explique le large spectre des symptômes du LES (76). Les facteurs environnementaux rentrant en compte dans la genèse du LES sont nombreux. Le rôle des ultraviolets de type B (UVB), l'exposition aux particules, à la fumée de cigarette, ou à certains virus tel que l'Epstein Barr a été démontrés dans le développement du LES. Le rôle exact des hormones dans la pathogénèse du LES est encore aujourd'hui discuté. En effet, la maladie lupique possède un sexe ratio de neuf femmes atteintes pour un homme, soit l'une des MAI avec le rapport le plus distinct entre les sexes (77). Le sexe ratio et la proportion élevée de femmes non ménopausées souffrant de LES amènent à penser au rôle délétère des œstrogènes. Ils seraient impliqués dans la production d'interféron (IFN) de type I, dans la survie des cellules B auto réactives et dans la dérégulation des cellules Treg (78).

Caractérisé de systémique, le LES peut en effet affecter presque tous les organes. L'inflammation chronique engendre des manifestations cutanées, rénales, articulaires, pulmonaires, vasculaires ou neurologiques. L'hétérogénéité des répercussions cliniques peut rendre le diagnostic difficile. Il repose sur le lien entre des manifestations évocatrices, la présence d'auto-anticorps dans le sérum, une analyse des urines, des fonctions rénales et des autres organes. L'activité peut être mesurée par l'établissement du score de l'activité de la maladie lupique (SLEDAI) (79).

5.1.2 Physiopathologie

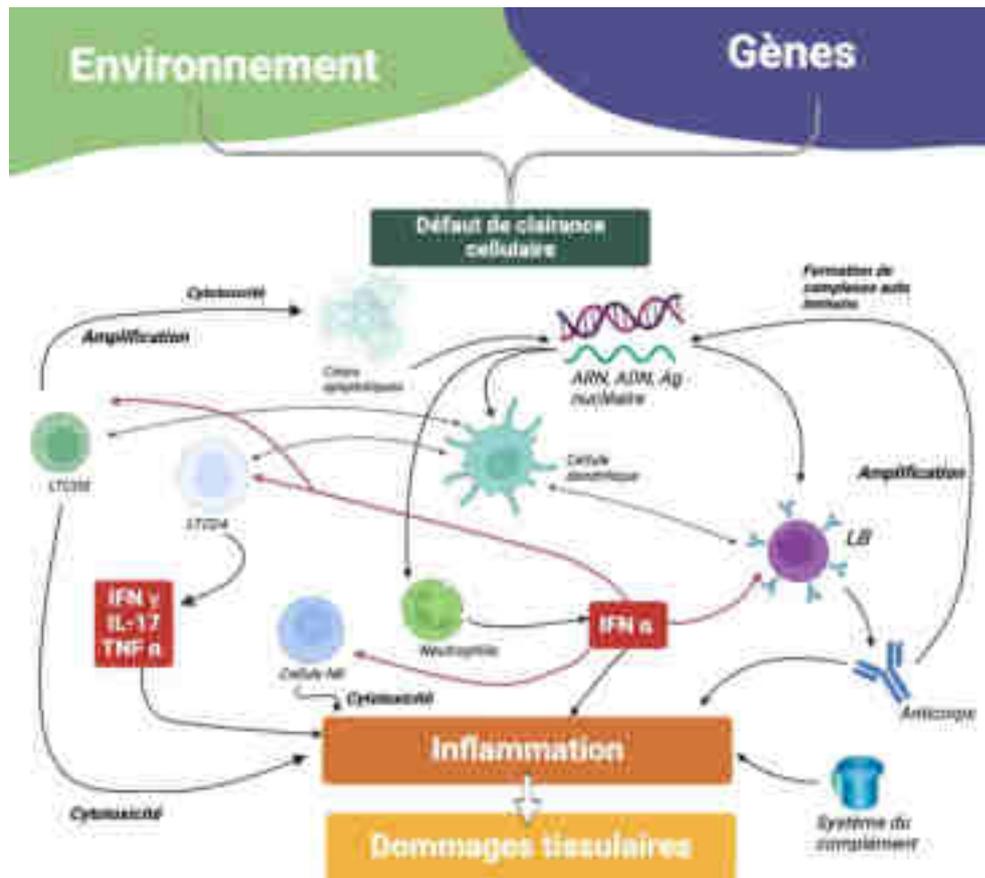


Figure 5 : Physiopathologie du lupus érythémateux systémique

Des facteurs génétiques et environnementaux particuliers peuvent être à l'origine d'un défaut de clairance cellulaire. L'accumulation d'ARN, d'ADN et d'antigènes (Ag) nucléaires sont captés par les cellules dendritiques et les LB autoréactifs permettant l'activation de ces derniers. La libération de nombreuses cytokines inflammatoires, la cytotoxicité engendrée par les cellules NK et les LT, la libération d'anticorps et l'activation du système du complément sont à l'origine d'une inflammation délétère pour les tissus organiques.

La maladie lupique est une myriade d'aberrations du système immunitaire impliquant les LB, les LT et les cellules de la lignée monocyttaire. L'ensemble de ces dysfonctionnements mènent à une perte de tolérance, à la production de nombreux auto-anticorps et à une inflammation délétère pour les tissus organiques. Des facteurs génétiques et environnementaux prédisposants sont à l'origine, chez les patients lupiques, de déchets apoptotiques en excès. Captés par les cellules dendritiques, ils entraînent une activation des LT auto-réactifs et une libération d'auto-anticorps par les LB. En parallèle, une forte sécrétion de cytokines pro inflammatoires comme l'INF- α contribue à une situation inflammatoire chronique et à une destruction progressive des tissus. La formation de complexes auto-

immuns et le déclenchement de la cascade du complément sont à l'origine des lésions tissulaires chez le patient lupique (**Figure 5**). Des cellules participant à la pathogénèse du lupus présentent la protéine CD38 à leur surface, tels que les plasmocytes sécrétant d'anticorps. Il a été démontré que l'expression de cette glycoprotéine se voit nettement augmentée sur les plasmocytes chez les patients lupiques comparés aux patients témoins (80).

5.1.3 Traitements

La prise en charge du LES s'axe sur 3 objectifs à savoir prévenir les poussées et leur impact symptomatique, réduire l'accumulation chronique des lésions organiques et minimiser la toxicité de l'immunosuppression. Le traitement est composé des molécules suivantes :

- Sauf contre-indication, tous les patients sont traités par hydroxychloroquine, un médicament initialement utilisé contre le paludisme, inhibiteur des Toll- like récepteur 7 et 9. C'est un immunosuppresseur qui permet de diminuer les poussées, les manifestations cutanées et les néphrites lupiques (81).
- Les corticostéroïdes sont l'un des traitements majeurs du LES, mais étant donné leur grande toxicité, leur usage est, si possible, limité et transitoire. Ils sont majoritairement utilisés lors des poussées lupiques, et toujours en association pour limiter leur toxicité. Ils peuvent être administrés de manière prolongée à une faible dose.
- Des immunosuppresseurs antiprolifératifs tel que l'azathioprine, le méthotrexate et le mycophénolate mofétil peuvent également être utilisés en fonction de la sévérité des symptômes ou de la résistance aux autres traitements.
- Les médicaments dits biologiques sont également des alternatives possibles dans le cas de résistance aux autres traitements existants. Il peut être cité le rituximab, le belimumab, ou l'anifrolumab (82,83).

5.1.4 Daratumumab et lupus

5.1.4.1 Étude de Ostendorf et al. (*The New England Journal of Medicine*, 2020)

Dans la littérature il est décrit l'utilisation du daratumumab chez deux patientes lupiques (84). Elles sont toutes les deux en échec de traitements avec une symptomatologie lupique sévère. Elles ont reçu le daratumumab selon le schéma d'administration décrit en **Figure 6**.

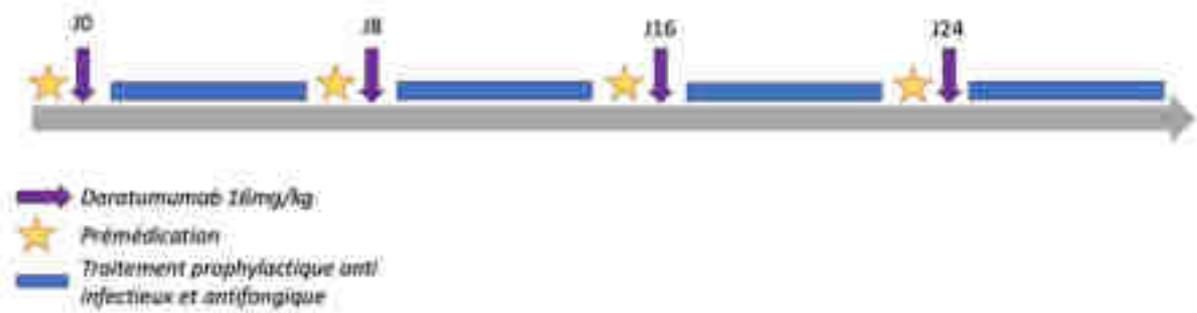


Figure 6 : Schéma d'administration du daratumumab aux deux patientes lupiques

Le daratumumab à 16mg/kg en IV a été administré une fois par semaine pendant 4 semaines. Chaque cure a été précédée d'une prémédication à base de 20 mg de dexaméthasone IV, un anti-histaminique IV et un antipyrétique par voie orale. Pendant 3 mois dès le début du traitement par daratumumab, les patientes ont reçu une cure prophylactique anti virale et anti fongique à base d'aciclovir une fois par jour et de sulfamethoxazole/trimethoprim 960 mg trois fois par semaine. Après l'administration de daratumumab, les patients ont reçu du belimumab

La première patiente est une femme de 50 ans, réfractaire à de nombreux traitements immunosuppresseurs à savoir la cyclosporine A, le mycophénolate, le bortézomib ou l'usage de glucocorticoïdes. Elle souffre d'une néphrite lupique avec un syndrome néphrotique, une péricardite, de l'arthrite ainsi que des affections cutanées.

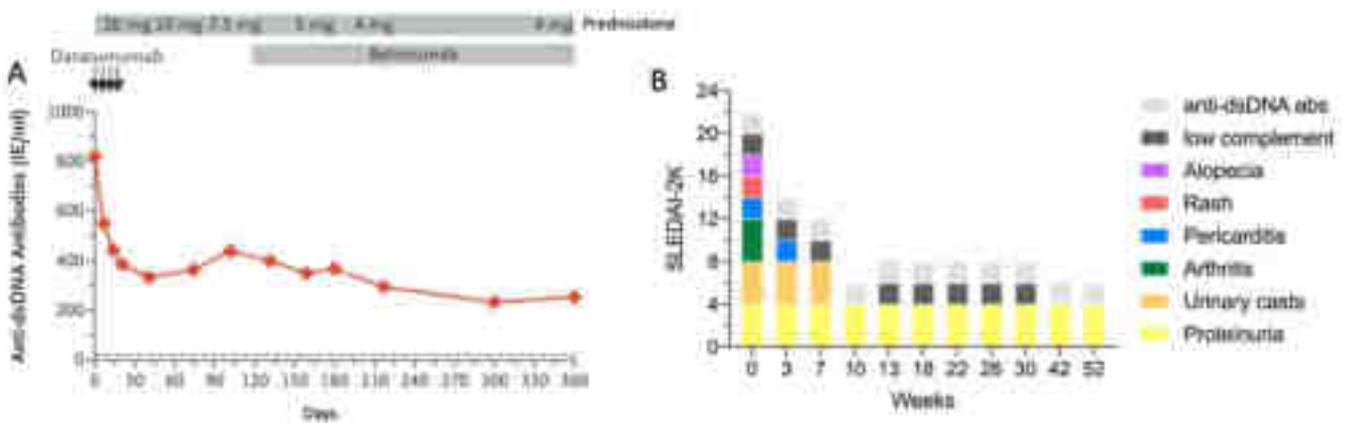


Figure 7 : Réponse de la patiente lupique n°1 au traitement par le daratumumab (Adapté de (84))

L'évolution de la concentration d'auto-anticorps anti-ADN double brin dans le sérum de la patiente numéro 1 révélé par ELISA après le traitement par daratumumab. B. Évolution du score SLEDAI après le traitement par daratumumab.

Le traitement par daratumumab s'est avéré être efficace pour la patiente n°1 (**Figure 7**) avec un score SLEDAI qui est passé de 22 à 8 en 3 mois. Une échographie cardiaque a montré une résolution totale de la péricardite de la patiente avec une amélioration des fonctions cardiaques. Concernant l'atteinte rénale, le taux de protéines urinaires a largement diminué mettant ainsi en lumière l'amélioration des fonctions rénales. Il a été observé une diminution significative des autoanticorps anti-ADN double

brin, mais aussi des anticorps contre la toxine tétanique. La baisse de ces anticorps protecteurs montre que les LB auto-réactifs ont été touchés mais que les LB sécréteurs d'anticorps protecteurs l'ont également été. L'hypogammaglobulinémie observée moins d'une semaine après l'injection de Daratumumab reflète bien ce point. Aucun effet indésirable et aucune RLP n'ont été reporté pendant la durée du traitement.

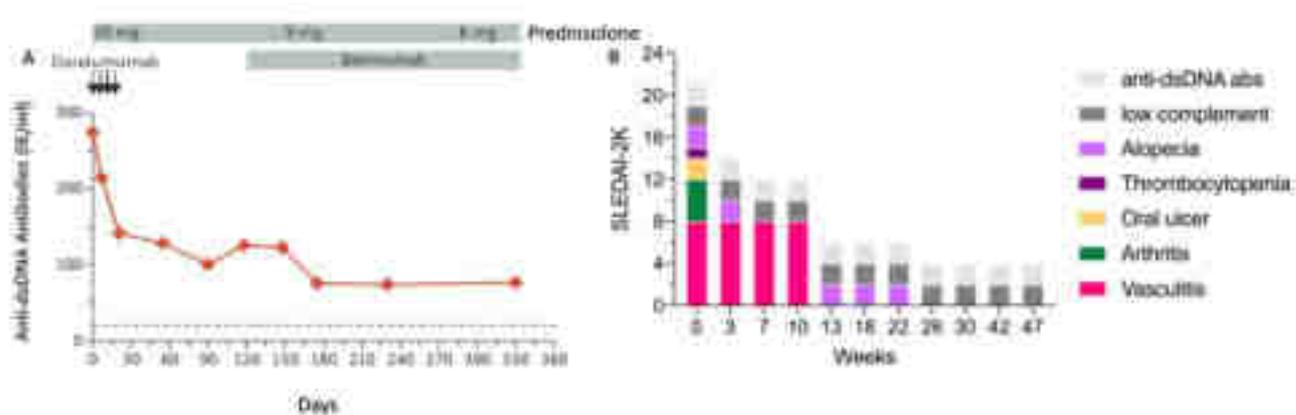


Figure 8 : Réponse de la patiente n°2 au traitement par le daratumumab (Adapté de (84))

L'évolution de la concentration d'auto-anticorps anti-ADN double brin dans le sérum de la patiente n°2 révélé par ELISA après le traitement par Daratumumab. B. Évolution du score SLEDAI de la patiente n°2 après le traitement par Daratumumab.

La seconde patiente lupique est une femme de 32 ans, présentant une anémie auto immune, des ulcères muqueux, une alopecie et une thrombocytopénie. De nombreux traitements ont été instaurés à savoir le cyclophosphamide, le mycophénolate, le belimumab, le rituximab, l'azathioprine, le méthotrexate, l'hydroxychloroquine, le bortézomib, ou encore la plasmaphérese. Le manque d'efficacité clinique ou la survenue d'effets indésirables trop importants ont motivé l'arrêt de ces traitements. Seule la prednisone à 10 mg 1 fois par jour a été continuée. Après l'administration de daratumumab, les taux de plaquettes ont été stabilisés, et l'anémie hémolytique s'est résolue. Les taux d'auto-anticorps anti-ADN et contre la toxine tétanique ont diminué, tout comme les IgG totales bien qu'encore dans les valeurs de référence. Le score SLEDAI est passé de 21 à 6, avec une amélioration significative de ses affections cutanées (**Figure 8**). Le seul EI reporté est une infection respiratoire qui n'a pas motivé l'arrêt du traitement.

Dans un second temps, les auteurs ont évalué l'effet du daratumumab sur les cellules immunitaires. Comme attendu, le traitement par l'anti-CD38 induit une diminution d'expression transitoire du CD38, une diminution des LB sécréteurs d'anticorps mais aussi une diminution de la production d'IFN de type I. De plus, la proportion de LT CD4 et CD8 n'est pas impactée.

L'utilisation du daratumumab chez ces deux patientes montrent des résultats sériques et cliniques très encourageants. Ces effets peuvent être expliqués par la déplétion des plasmocytes à longue durée de vie, mais aussi par la modulation de l'activité des LT, par la diminution de la sécrétion d'IFN de type I, cytokines produites par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) et à l'origine de l'inflammation chronique lors du LES.

5.1.4.2 Étude de Roccatello et al. (Nature Medicine, 2023)

En 2023 une étude sur l'efficacité du traitement du daratumumab chez six patients atteints d'une néphrite lupique réfractaire aux autres traitements a été publiée (85). Le traitement consistait au schéma thérapeutique décrit en **Figure 9**.

Pendant 8 semaines	Daratumumab 1/semaine + Prémédication	Prednisolone 5 mg chaque jour
Pendant 8 semaines	Daratumumab 2/mois + Prémédication	
Pendant 8 semaines	Daratumumab 1/mois + Prémédication	

Figure 9 : Schéma d'administration du daratumumab chez six patients lupiques

Pendant 22 semaines, les patients ont reçu du Daratumumab 16mg/kg en IV une fois par semaine pendant 8 semaines, puis deux fois par mois pendant 8 semaines et enfin une fois par mois pendant 8 semaines. L'administration de Daratumumab est précédée d'une prémédication par 1 000 mg de Paracétamol, 10 mg de Chlorphénamine en IV et 125 mg de Méthylprednisolone en IV. Tout le long du traitement les patients ont reçu quotidiennement 5 mg de prednisolone.

Sur les six patients traités, un patient n'a pas été répondeur au daratumumab. Les cinq autres l'ont été, avec une amélioration du score SLEDAI et une baisse significative de la protéinurie. Le taux de IFN- α s'est vu largement impacté à la baisse de même que l'antigène sérique de maturation des cellules B (sBCMA).

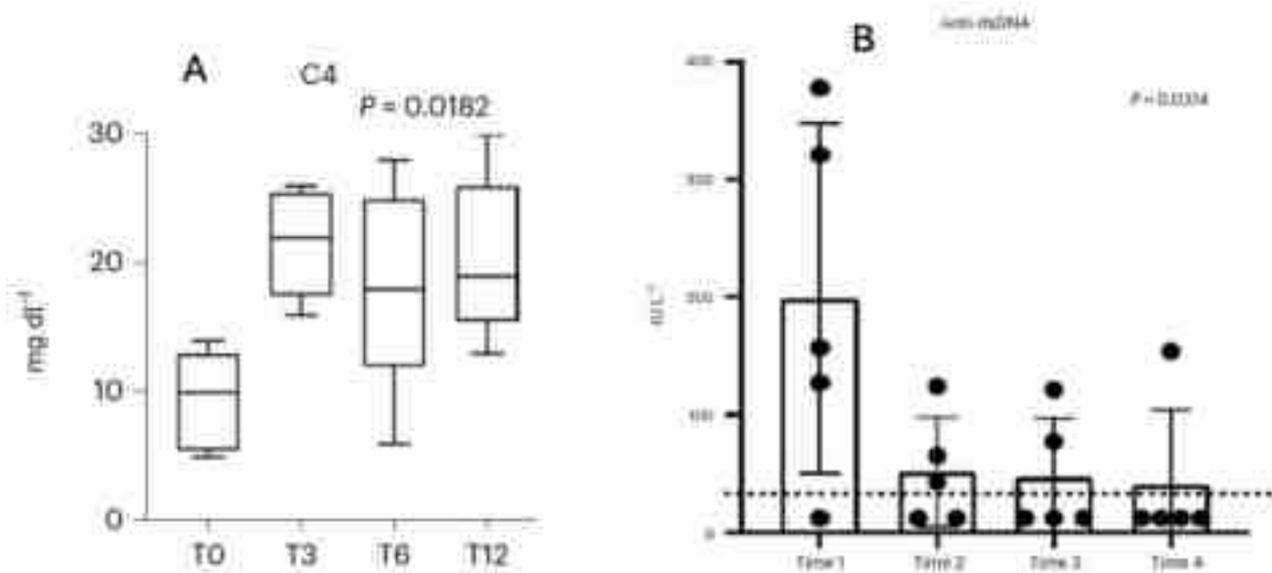


Figure 10 : Résultats obtenus pour les cinq patients répondeurs au daratumumab (Adapté de (85))

A : Tendence de la C4 chez les patients répondeurs au départ et à 3 mois, 6 mois et 12 mois. Les boîtes à moustaches montrent la médiane et l'intervalle interquartile du 1er au 3e ; les moustaches indiquent le minimum-maximum. $P \leq 0,05$ était considéré comme significatif. B : Niveaux sériques d'anti-ADNdb (nuages de points avec les résultats présentés sous forme de médiane et de plage). T0, ligne de base ; T3, 3 mois ; T6, 6 mois ; T12, 12 mois. $P \leq 0,05$ était considéré comme significatif.

Parallèlement il a été observé une augmentation des composants du complément notamment C4, traduisant d'une baisse de l'activation de la cascade du complément. La diminution du taux d'anti ADN double brin est également observée bien que moins marquée (**Figure 10**). Durant la durée du traitement aucun EI grave (motivant l'hospitalisation) n'a été reporté. Un EI de type RLP à la première injection a été observé chez un patient. Au travers de cette étude, il est démontré que l'action multiple du daratumumab est bénéfique dans le traitement de néphrite lupique. L'amélioration clinique des patients peut être expliquée par une diminution de l'IFN- γ et de l'IL-10 en corrélation avec les valeurs diminuées du score SLEDAI.

5.1.4.3 Conclusion

L'action pléiotrope du daratumumab lui confère un intérêt particulier dans le traitement du LES. Il permet de diminuer l'expression des acteurs majeurs de la pathologie lupique à savoir l'anti ADN double brin, l'IFN, l'IL-10 et également de diminuer l'activation du complément. La modulation de ces éléments permet une amélioration clinique significative des patients testés. Il reste cependant à réaliser de plus larges analyses immunologiques afin de démontrer le réel impact du daratumumab sur

les cellules exprimant le CD38. De là, inclure plus de patients au sein des prochaines études est essentiel afin d'établir le profil de sécurité du daratumumab.

5.2 Syndrome des antiphospholipides

5.2.1 Généralités

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une MAI caractérisée par la survenue fréquente d'événements thromboemboliques au niveau des vaisseaux, artères ou veines et/ou la survenue de complications obstétricales de type fausse couche. Plus rarement, les caillots peuvent se former dans différents organes donnant lieu à des défaillances multiviscérales, appelé syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS). Il existe dans le SAPL trois anticorps principaux qui sont dirigés contre une ou plusieurs protéines liées aux phospholipides à savoir l'anticoagulant circulant lupique, l'anticorps anticardiolipine (aCL) et l'anticorps antibêta2-glyco-protéine de type I (aB2GPI). De même que la plupart des MAI, le SAPL est retrouvé majoritairement chez les femmes (86).

Près de 20 % de la population présente, de façon transitoire, des anticorps antiphospholipides, mais tous ne développent pas cet état de thrombophilie. La production de ces anticorps peut faire suite à la prise de certains médicaments, d'infections ou d'une pathologie sous-jacente. Dans le cas d'une pathologie auto immune associée, le SAPL est dit secondaire. Par exemple, chez les patients lupiques, près de 40 % développent ce syndrome (86). Le SAPL est notamment recherché à la suite de fausses couches à répétition chez les jeunes femmes. Le diagnostic nécessite la présence d'une complication thrombotique ou obstétricale et une élévation de certains anticorps à deux prélèvements différents, espacés de 12 semaines (87).

5.2.2 Physiopathologie

Le SAPL est directement lié à la présence d'autoanticorps antiphospholipides pathogènes, notamment les aG2BPI. La liaison anticorps-protéine à la surface des cellules endothéliales est à l'origine d'une surproduction de facteurs d'adhésion et d'une diminution de l'annexine V qui permet en condition physiologique de diminuer la vitesse de coagulation. D'autres conséquences sont à noter, dont une réduction de l'activité de la protéine C, une production accrue du facteur tissulaire et une activation du système du complément. En outre, la présence de ces auto-anticorps antiphospholipides induit une inflammation chronique avec le recrutement de nombreuses cellules comme les monocytes, les plaquettes et les neutrophiles aboutissant à un état d'hypercoagulabilité (88) (89).

5.2.3 Traitements

La thrombose est la manifestation clinique la plus retrouvée dans le SAPL, nécessitant la mise en place d'un traitement anticoagulant à base d'antivitamine K ou d'héparine et d'anti-agrégants plaquettaires à long terme. Le CAPS quant à lui est considéré comme une urgence vitale nécessitant l'hospitalisation du patient et l'instauration de forts traitements immunosuppresseurs et/ou une plasmaphérèse (90).

L'usage de l'anticorps anti-CD20, le rituximab, a été étudié dans une étude de phase IIa chez 20 patients. Le médicament s'est avéré efficace dans le traitement de certains symptômes sans pour autant diminuer les taux d'auto-anticorps (91). Les différentes thérapies évoquées ciblent la prolifération et l'activation des LB, sans pour autant être dirigées spécifiquement contre les cellules productrices d'anticorps : les plasmocytes. L'usage du daratumumab semble ainsi être une alternative intéressante pour traiter le SAPL.

5.2.4 Daratumumab et le syndrome des antiphospholipides

5.2.4.1 Étude de Pleguezuelo et al. (Frontiers, 2021)

Un cas rapporté par la littérature décrit l'utilisation hors AMM du DARZALEX® chez une jeune femme atteinte d'un SAPL primaire (92). Elle est en bonne santé, sans obésité et aucun marqueur clinique ou biologique n'est retrouvé en faveur d'un LES. Les tests révèlent sa positivité aux différents aCL IgG, aB2GPI IgG et anti-phosphatidylsérine/prothrombine (PS/PT) IgG et IgM. Elle présente des événements thromboemboliques veineux récurrents, sans réussite des traitements conventionnels et de la plasmaphérèse. L'aggravation clinique de la patiente conduit à l'utilisation du daratumumab selon le schéma thérapeutique décrit en **Figure 11**.

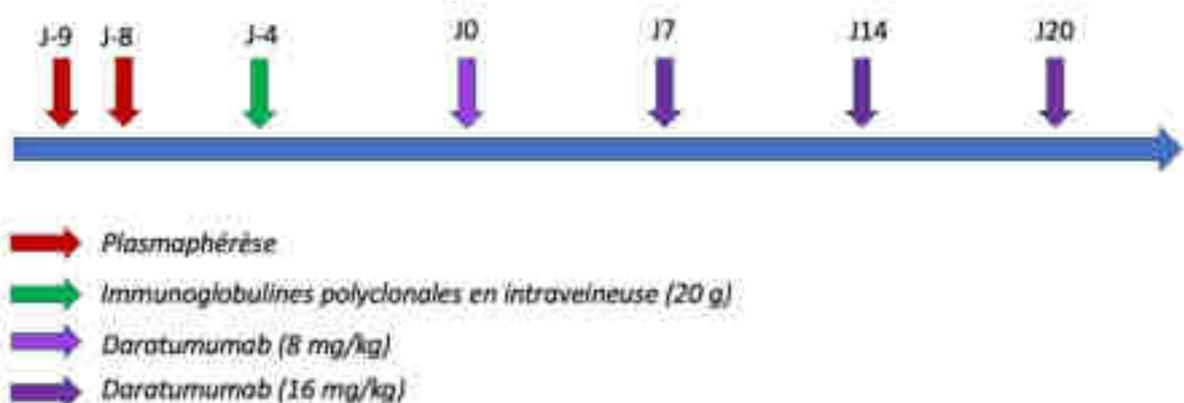


Figure 11 : Schéma thérapeutique de l'administration de daratumumab chez une patiente atteinte d'un SAPL primaire

La première dose de daratumumab a été injectée à 8 mg/kg en IV puis les trois autres doses de daratumumab ont été de 16mg/kg en IV, toutes administrées à une semaine d'intervalle pour un total de quatre doses. Deux plasmaphérèses 8 et 7 jours avant l'injection de daratumumab ont été faites ainsi qu'une injection en IV d'immunoglobulines polyclonales.

Le traitement par plasmaphérèse précédant le daratumumab permet une atténuation brève des auto-anticorps qui remontent brusquement quelques jours plus tard. Le traitement par l'anti-CD38 est à l'origine dès le 7^{ème} jour après la première dose d'une diminution modérée des différents anticorps anti phospholipides. Cliniquement parlant, la dyspnée et les douleurs pleurales sont nettement diminuées motivant la sortie de la patiente 7 jours après la première injection de l'anti-CD38. La suite de la prise en charge s'effectue avec les 3 injections restantes de daratumumab hebdomadaires ainsi qu'avec une injection quotidienne d'anticoagulant, l'énoxaparine. Le niveau le plus bas des IgG aCL et aB2GPI est atteint le jour 108 et au jour 206 pour les IgG PS/PT. Ensuite, il est observé une augmentation lente des anticorps jusqu'à dépasser les valeurs de bases obtenues avant le traitement par daratumumab. Près de 2 ans après le protocole d'injection du daratumumab, il est observé une recrudescence des anticorps antiphospholipides (**Tableau 1**). Cette augmentation correspond à l'hospitalisation de la patiente pour une thrombose veineuse. Il est à noter que la patiente reconnaît ne pas avoir été observante tout au long du traitement, en oubliant certaines prises d'antithrombotique. Mise à part les niveaux d'auto-anticorps, il est également remarqué au cours de l'étude, une diminution voire une disparition du taux de NK avec une valeur minimale atteinte au 24^{ème} jour après le début du traitement par daratumumab. Les populations de plasmocytes positives au marqueur CD19 ne sont pas impactées (**Tableau 1**).

Date (jour/mois)	aPSTP IgG	aPSTP IgM	aGBPI IgG	IgM	aCL IgG	aCL IgM	IgG sériques totales	IgA sériques totales	IgM sériques totales	D- dimères	Nombre total de lymphocytes	NK%	NK	CD19%	CD19
Jour -11 Sérum	150	127	86	7,7	85	8,3	8,3	0,7	2,1						
Jour +7, Après la plasmaphérese	77,1	66,9	31	1,6	31	8,8	3,2	0,3	0,6		1410	6,3	87	27,4	389
Jour +5, Après IgIV	144	210	36	1,4	34	8,8	10,3	0,8	1	205					
Jour +24, Après la 4ème dose de	122	102	37	0,1	35	4,3	6,1	0,2	0,6	179	1660	8,8	4	30	408
Jour +37	106	133	27	0,1	39	3,3	6,2	0,1	0,7	340	1000	6,8	12	24	380
Jour +79, Après 80 g d'IgIV	34,2	139	25	1,3	22	5,4	4,8	0,1	0,7	264	3110	3,4	109	15,2	423
Jour +108, 20 jours après l'IgIV	62,2	204	22	1,6	10	3	11,3	0,1	1,1	630	2300	2,6	58	20,1	400
Jour +240	38,1	63,1	35	0,1	37	8,1	8,8	0,3	1,7	503	2000	4,7	80	16	320
Jour +303	100	88,1	30	0,1	30	8,8	3,7	0,4	1,8	2340	2041	2,9	78	27,7	704

Tableau 1 : Résultats obtenus après le traitement chez une patiente souffrant du syndrome des antiphospholipides (Adapté de (92))

Les chiffres en gras reflètent la plus petite valeur obtenue sur le délai étudié. Le cadre bleu indique la baisse maximum observée pour les Ig et les cadres violets les baisses les plus importantes des auto-anticorps observées sur la période. Les aCL, aPST et aGBPI sont exprimés en U/mL, les immunoglobulines sériques totales sont exprimées en g/L et les D-dimères en mg/dL. Les sous-populations lymphocytaires sont exprimées en % du total des lymphocytes ou en nombres/mL.

Le traitement a été bien toléré par la patiente, seule une diarrhée modérée ainsi qu'une infection respiratoire haute ont été reportées. Une baisse importante des Ig au jour 78 (**Tableau 1**) motive l'administration d'Ig polyclonales en IV. Aucun des deux EI n'a motivé l'arrêt du traitement.

5.2.4.2 Conclusion

En conclusion, cet article recense l'unique utilisation du daratumumab dans le cas d'un SAPL. L'utilisation de l'anti-CD38 semble être une option thérapeutique envisageable pour le traitement du SAPL réfractaire à l'anticoagulation et les traitements conventionnels. Des études menées sur le daratumumab dans d'autres MAI (84) (85) combinent l'anti-CD38 à un autre anticorps, tel que le belimumab dans le but de maintenir un niveau de plasmocytes bas et ainsi prévenir une recrudescence du taux d'auto-anticorps comme cela a été retrouvé dans l'étude. De plus, le protocole thérapeutique utilisé ici inclut seulement 4 injections de daratumumab, comparé à d'autres études (93) qui ont eu recours à des cycles plus longs jusqu'à 8 injections. Cela souligne l'importance de trouver le profil d'innocuité adéquat de l'anticorps anti-CD38, avec un équilibre entre efficacité et sécurité. Il convient

ainsi d'effectuer des études complémentaires avec des cohortes plus importantes afin d'évaluer le cycle optimal de traitement et le rôle exact de l'anti-CD38 dans le traitement du SAPL.

5.3 Cytopénies auto-immunes

5.3.1 Généralités

Les cytopénies auto-immunes regroupent un ensemble de pathologie caractérisé par la production d'auto-anticorps dirigés contre les différents éléments figurés du sang avec des conséquences dépendantes de la sévérité de l'atteinte et de la lignée touchée. Elles regroupent l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), le purpura thrombocytopénique auto-immun (PTAI) et les neutropénies immunologiques (**Tableau 2**) (94). Le syndrome de Evans, lui, combine à la fois chez un même patient une AHAI et un PTAI (95). Les cytopénies auto immunes peuvent comme la plupart des atteintes auto-immunes être secondaires à une pathologie sous-jacente tel que le LES, la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome de Sjögren. Il convient donc en premier lieu de rechercher une auto-immunité plus large. Elles peuvent également refléter une tumeur maligne sous-jacente, une infection ou l'exposition à certains médicaments.

	Incidence	Lignée	Diagnostic
AHAI	1/80 000	Globules rouges	Test de Coombs positif et anémie hémolytique
PTAI	1/10 000	Plaquettes	Diagnostic d'élimination
Neutropénie auto-immune	1/333 333	Neutrophiles	Neutropénie et recherche d'auto-anticorps

Tableau 2 : Les cytopénies auto immunes (96)

Les trois cytopénies auto-immunes présentées à savoir l'AHA, le PTAI et la neutropénie auto-immune sont des pathologies rares, touchant chacune une lignée différente.

5.3.2 Anémie hémolytique auto immune

L'AHA désigne la destruction accélérée des globules rouges par fixation d'anticorps sur les antigènes érythrocytaires. La perte des érythrocytes ne se voit plus compensée par la production médullaire. Il faut distinguer les anémies hémolytiques à anticorps chauds et les anémies hémolytiques

à agglutinines froides. Dans le premier cas, les anticorps sont actifs à 37°C et dans le second, les anticorps ont un fonctionnement optimal à une température de 4°C, l'hémolyse chronique étant majorée par le froid. Comme décrit plus haut, elle peut être la résultante d'une pathologie auto-immune sous-jacente, mais aussi elle apparaît comme l'une des complications de la greffe de cellules souches, touchant près de 6 % de la population pédiatrique post greffe (96). Le diagnostic repose sur la présence d'une anémie hémolytique et d'un test de Coombs positif. Les symptômes sont une pâleur, une asthénie importante et l'essoufflement. Dans les cas les plus graves, le tableau clinique associe fièvre, collapsus, insuffisance rénale et peut nécessiter le recours à la réanimation (97). Le traitement repose sur l'usage d'une corticothérapie administrée initialement à 1 mg/kg en pers os ou IV puis à dose minimale efficace lorsque l'hémoglobine s'est normalisée (98). Des transfusions de concentrées érythrocytaires peuvent être envisagées bien que ces érythrocytes sont souvent ciblés par le receveur (99). Les secondes lignes de traitement incluent la splénectomie, le recours à des immunoglobulines en IV ou dans de très rares cas des immunosuppresseurs tel que le rituximab, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil. De l'acide folique 5 mg en prise quotidienne peut être instauré pour améliorer la production médullaire de globules rouges (100). Les AHAI demeurent des affections associées à une mortalité élevée, nécessitant un développement accru de nouvelles thérapies.

5.3.3 Purpura thrombocytopénique auto-immun

Le PTAI désigne la destruction massive des plaquettes due à la fixation d'auto-anticorps sur ces dernières. Les principaux symptômes retrouvés sont des saignements cutanéomuqueux à répétition. Près de 80 % des patients atteints de PTAI possèdent des auto-anticorps IgG anti-intégrine α IIb β 3, provoquant une opsonisation et une phagocytose des plaquettes (101). Il existe également dans certains cas, la présence d'anticorps anti-ADAMTS13 qui se lient et inhibent l'ADAMTS13 plasmatique. Cette enzyme clef dans le processus de coagulation, est une protéase qui permet de cliver le facteur von Willebrand (102). Le diagnostic du PTAI repose sur un diagnostic d'élimination. Une numérotation plaquettaire est tout d'abord effectuée afin de démontrer l'atteinte thrombocytaire. De plus, un myélogramme, un dosage de la thyroïdostimuline, un myélogramme et des sérologies infectieuses sont effectués pour éliminer toute autre cause capable d'expliquer une thrombocytopénie (94). Les manifestations cliniques sont pour la plupart bénignes avec des légers saignements mais peuvent dans certains cas, inclure des épisodes hémorragiques internes potentiellement mortels (103). Le risque hémorragique dépend de la sévérité de la thrombocytopénie. Les transfusions plaquettaires sont indiquées lors du traitement d'urgence du PTAI, lors par exemple d'une hémorragie intracrânienne (94). Le traitement chronique du PTAI repose en premier lieu sur

l'usage d'une corticothérapie qui n'est efficace durablement que dans 30 % des cas (100). Les traitements de seconde intention sont hétérogènes et comprennent la splénectomie, le rituximab ou une immunosuppression à long terme avec le mycophénolate mofétil (94). Un nouvel anticorps, le calpacizumab est utilisé pour traiter le PTAI dans de rares cas. Il s'agit d'une Ig humanisée à domaine unique variable qui cible le domaine A1 du facteur von Willebrand et ainsi inhibe l'interaction entre ce dernier et les plaquettes (104).

5.3.4 Neutropénie auto immune

Les neutropénies auto immunes constituent un groupe hétérogène de maladies, caractérisé par la présence d'anticorps dirigés contre les neutrophiles initiant une cascade d'événements complexes menant à de nombreux dommages tissulaires (105). Des anticorps anti neutrophiles (ANCA) de type myéloperoxydase (MPO) ou de la protéinase 3 (PR3) peuvent être détectés. Devant une neutropénie et la présence d'anticorps antinucléaires, le diagnostic de neutropénie auto-immune est avancé, de même s'il existe une pathologie auto-immune sous-jacente ou une hémopathie lymphoïde (94). Le patient peut être asymptomatique ou plus sensible au risque infectieux, ce dernier dépendant de la profondeur de la neutropénie. Lorsqu'une infection se présente, elle est généralement limitée à la peau ou aux muqueuses et marquée par l'absence de pus (106). Chez l'enfant, les infections oto-rhino-laryngées à répétition peuvent mettre sur la piste d'une neutropénie auto-immune (94). En plus du risque infectieux, les patients s'exposent aux phénomènes de vascularites. Les autoanticorps activent les neutrophiles, ce qui induit une vascularite des petits vaisseaux, s'accompagnant d'un état inflammatoire chronique délétère pour les reins, les poumons et d'autres organes (105). Le traitement de la neutropénie auto-immune repose initialement sur la surveillance d'une potentielle fièvre et la prévention des infections avec des cures d'antibiotiques et de facteurs de croissances granuleux pendant les phases d'infections. Si elle est sévère ou associée à une pathologie auto-immune, il peut être instauré du méthotrexate par voie orale à la dose de 15 mg/m². La corticothérapie est à manier avec précaution pour éviter l'augmentation du risque infectieux (105). L'utilisation de ciclosporine (107) ou du rituximab ont déjà été rapportées (108).

L'une des raisons de l'échec des thérapies standards pour les cytopénies auto-immunes est la présence de plasmocytes à longue durée de vie. En effet, il a été documenté dans le cas des PTAI, que l'absence de réponse au rituximab est lié à son incapacité à cibler les plasmocytes à longue durée de vie (109). L'usage du daratumumab semble donc avoir toute sa place.

5.3.5 Daratumumab et cytopénies auto-immunes

5.3.5.1 Crickx et al. (Haematologica, 2021)

Une étude s'est intéressée à l'effet du daratumumab sur 8 patients atteints d'une cytopénie auto-immune (2 AHAI et 6 PTAI réfractaires dont 1 avec un syndrome de Glanzmann) (110). Le nombre médian de traitements antérieurs pris par les patients est de 6, sachant qu'aucun n'a répondu au dernier traitement par rituximab (à l'exception d'un patient qui a rechuté après 3 mois) et 5 patients avaient subi une splénectomie (**Tableau 3**).

Patient #	Age Sex	Autoimmune cytopenia	Median Absolute neutrophils (x10 ⁹ /L)	Effect of prior splenectomy (none)	Tap. from last transfusion (ml)	Previous splenectomy	First previous therapy	Number of subsequent transfusions	Intensity (mg/kg)	Response (CR)	Time to response (mo)	Duration of response (months)	Relapse
1	34M	ITP	6	None symptoms, antiplatelet system	1	Yes	CI (resistant), IFγ (response), HCQ (failure), etanercept (failure), MMF (failure), CSA (failure)	7	None	CR	1	12	No
2	55F	ITP	12	None symptoms	0	No (absent)	CI (resistant), IFγ (response), rituximab (failure), etanercept (failure), MMF (failure), ASA (failure), CSA (failure), CYC (failure)	4	None	CR	11	1	Yes
3	76M	ITP	10	Recurrent venous thrombosis	11	Yes	CI (dependent), MMF (failure), rituximab (failure), CSA (failure)	4	None	Failure	NA	NA	No
4	28F	ITP	174	Ischemic stroke with hemorrhagic transformation	18	Yes	CI (resistant), IFγ (response), rituximab (failure), etanercept (failure), MMF (failure), rituximab (failure)	4	High-dose CI and IFγ	Failure	NA	NA	NA
5	55F	ITP AGU	24	Bleeding diathesis (9 years before thrombotic)	11	Yes	For AGU: CI (failure), IFγ (failure), MMF (failure) For ITP: rituximab (failure), etanercept (failure), rituximab (failure)	3	None	Failure	NA	NA	Yes (at 3 months, ITP)
6	60M	ITP	10	None symptoms	11	No	CI (dependent), IFγ (response), rituximab (failure), etanercept (response then adverse event)	4	High-dose CI and IFγ	Failure	NA	NA	NA
7	55F	Warm AIHA	14	None symptoms	1	No	CI (response)	4	High-dose CI with complete washing at 5 weeks	CR	2	8	Yes
8	55F	Warm AIHA	10	None symptoms	3	Yes	CI (response), ASA (failure), CSA (failure), rituximab (failure), rituximab (failure)	11	None	Failure	NA	NA	NA

Tableau 3 : Résultats obtenus pour les 8 patients atteints de cytopénies auto immunes (De (110))

Le tableau résume l'ensemble des données des 8 patients inclus dans l'étude, dont 4 ont été répondeurs. Encadré en bleu : patients répondeurs. M : Homme, F : Femme, CS : Corticostéroïde, ITP : Thrombocytémie auto immune, AIHA : Anémie hémolytique auto-immune CR : Réponse complète NA : Non applicable, AZA : Azathioprine.

Au total, sur les 8 patients, 3 (n°1, 2 et 7) ont eu une réponse complète à la suite du traitement par daratumumab et un patient avec une réponse tardive (n°3) (**Figure 12**). Le n°1 est un patient splénectomisé atteint d'un syndrome de Evans ainsi qu'un SAPL. La réponse complète a été observée à la suite de 7 injections hebdomadaires de daratumumab et aucune rechute n'a été observée. Le taux de plaquette est remonté à $500 \times 10^9/L$ (**Figure 12**), le taux d'aB2GPI a complètement chuté, et aucun évènement thrombotique n'a été détecté à la suite du traitement. Le n°2 non splénectomisé, a eu 6 injections de daratumumab avant d'avoir une réponse complète, avec un taux de plaquette remonté à $200 \times 10^9/L$. Une chute du taux plaquettaire est observée 6 semaines à la suite de la dernière injection de daratumumab (**Figure 12**). Le n°7 est un patient souffrant d'AHAI qui a obtenu une réponse complète après quatre cycles de daratumumab mais a rechuté après 9 mois (**Figure 12**). Le n°3 est une patiente qui, à la suite de ces 4 injections de daratumumab n'a eu aucun effet positif sur son PTAI (corticodépendant) motivant une augmentation des doses de corticostéroïdes. Une augmentation durable du taux de plaquettes est observée 24 semaines après l'injection de daratumumab, effet imputable à l'anti-CD38 et/ou à la corticothérapie (**Figure 12**). Pour les autres (n°4, 5, 6, 8), aucune réponse sur le taux plaquettaire n'a été observée.

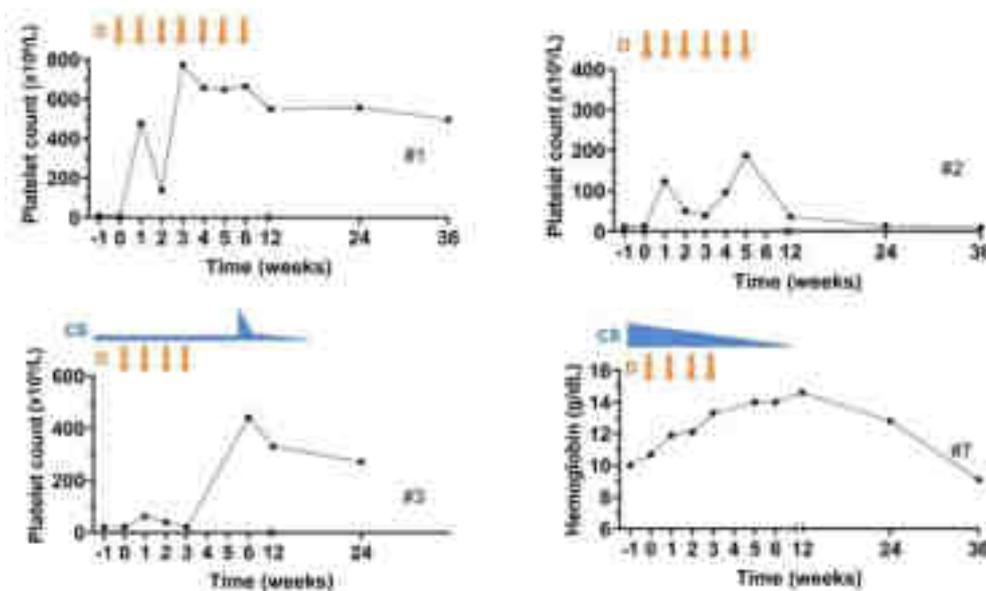


Figure 12 : Conséquences du daratumumab sur la cytopénie auto immune des patients répondeurs (De (110))

Évolution des taux de plaquettes pour les patients 1, 2 et 3 atteints de PTAI et du taux d'hémoglobine pour le patient 7 atteint d'AHAI. Le terme CS correspond à l'administration de corticostéroïdes. Les flèches orange désignent les injections de Daratumumab à 16 mg/kg.

En tout, deux EI infectieux ont été reportés à savoir une pneumonie bactérienne ainsi qu'une infection par le COVID-19 toutes deux nécessitant une hospitalisation. Une hypogammaglobulinémie a été observée chez 5 des 8 patients traités (patients répondeurs et non répondeurs). En tout sur les 8 patients, 4 sont répondeurs dont 3 avec une réponse rapide c'est-à-dire en 4 injections de daratumumab. La corticothérapie a été utilisée en association pour 2 d'entre eux. Les EI principalement retrouvés sont des infections ainsi que des hypogammaglobulinémies.

5.3.5.2 Etude de Van de Berg et al. (Blood advances, 2022)

Une étude s'est penchée sur l'impact du daratumumab sur les PTAI avec deux patients souffrant d'une déficience sévère en ADAMTS13 et précédemment traités par de nombreuses lignes de traitements (plasmaphérèse, corticostéroïdes, rituximab et le caplacizumab) (111). Le premier patient a montré des réponses partielles au rituximab ainsi qu'au caplacizumab, sans pour autant obtenir une rémission durable. La deuxième patiente n'a été que partiellement répondeuse au rituximab qui n'a pas réussi à augmenter les taux d'ADAMTS13, motivant l'administration de caplacizumab afin d'éviter une potentielle rechute. Dans les deux cas, il a été décidé d'introduire une thérapie par daratumumab à raison d'une injection hebdomadaire à 16 mg/kg, pendant 4 semaines pour le premier patient et 7 semaines pour la seconde patiente.

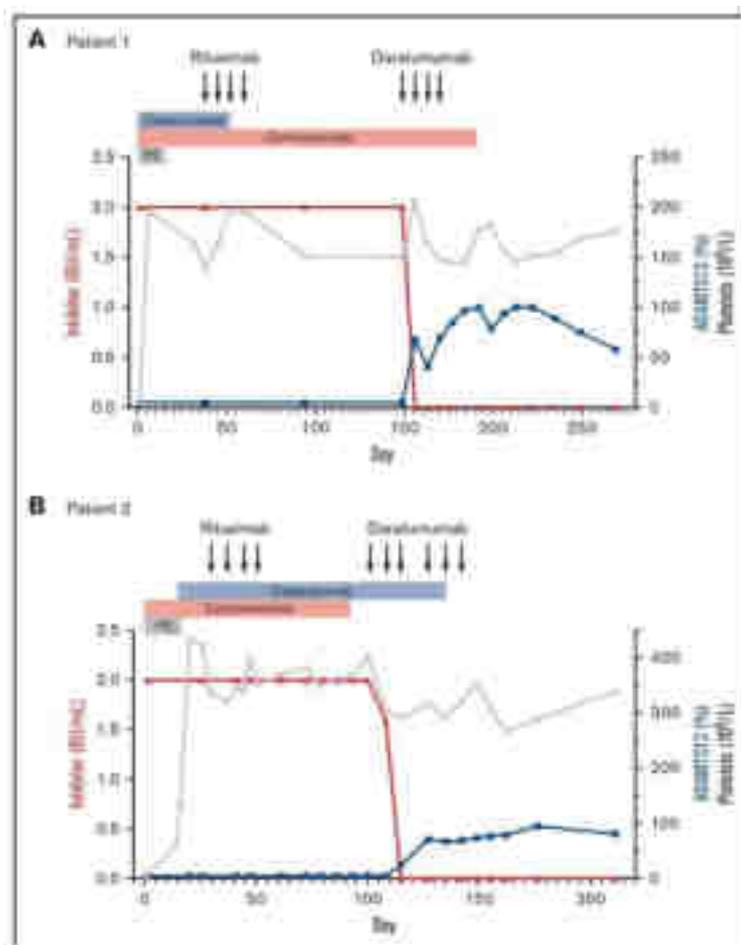


Figure 13 : Réponse des deux patients atteints de PTAI traités par daratumumab (De (112))

Le terme PE désigne la plasmaphérèse. Les corticostéroïdes ont été démarrés à une forte dose puis ont été diminués progressivement. Le trait rouge indique le pourcentage d'inhibiteur d'ADAMTS13, le trait bleu indique le pourcentage d'activité d'ADAMTS13 et le trait gris la numérotation plaquettaire en $10^9/L$. A : Le patient 1 et sa réponse au traitement par le Daratumumab B : La patiente 2 avec sa réponse au daratumumab. Le caplacizumab a été arrêté au jour 121.

Pour les deux patients, l'administration de l'anti-CD38 a permis une diminution des inhibiteurs d'ADAMTS13 ainsi une restauration de l'activité de la protéase (**Figure 13**). Dans le cas du patient 1, cette restauration a été rapide, directement à la suite de la première injection de daratumumab, et 14 semaines après cette première injection, le patient est considéré en rémission complète. Pour la patiente 2, la restauration de l'activité de d'ADAMTS13 a été observée 3 semaines après la première injection de daratumumab et elle est considérée 7 semaines plus tard en rémission complète. A la première perfusion, un EI de type oppression thoracique a été déclaré par le patient 1 et la patiente 2 a ressenti des nausées et des étourdissements. À la suite de ces événements, aucun EI n'a été signalé.

En résumé, le daratumumab a entraîné une normalisation rapide de l'activité de l'ADAMTS13 et la disparition des inhibiteurs chez les deux patients atteints d'un PTAI, en rémission complète après 14 et 10 semaines après la fin du traitement avec un profil de sécurité favorable, sans mention

d'hypogammaglobulinémie. L'ajout du daratumumab aux traitements standards, ciblant les plasmocytes pathogènes producteurs d'inhibiteurs, facilite l'élimination des auto-anticorps inhibiteurs de l'ADAMTS13 et le rétablissement de l'activité de l'ADAMTS13 dans le PTAI récidivant ou réfractaire.

5.3.5.3 Étude de Schuetz et al. (Blood advances, 2018)

Une étude s'est intéressée à l'impact du daratumumab (16 mg/kg) sur des patients pédiatriques atteints d'une AHAI post transplantation de cellules souches (96).

Un patient de 25 mois a développé une AHAI 5 mois après sa transplantation. Elle n'a été que temporairement contrôlée par rituximab et prednisolone puis par 3 cycles de bortézomib et une plasmaphérèse. Un traitement par daratumumab est ainsi instauré à hauteur d'une injection par semaine pendant une durée totale de 4 semaines. Aucune transfusion érythrocytaire n'a été nécessaire depuis, et une augmentation croissante du taux d'hémoglobine est observée. La deuxième patiente âgée de 20 mois au moment de sa transplantation, a développé une AHAI 9 mois après. Les traitements par stéroïdes, rituximab et éculizumab n'ont permis qu'une réponse partielle motivant l'administration de daratumumab à hauteur d'une injection par semaine pendant 7 semaines. Une rémission persistante de l'AHAI est observée, nécessitant néanmoins des injections d'immunoglobulines. La dernière patiente, de 19 ans a subi une transplantation de cellule souche hématopoïétique à la suite d'un leucémie lymphoblastique à cellules pré-B. Près de 4 mois après cette transplantation, la patiente développe une AHAI, résistante à de nombreux traitements (méthylprednisolone, rituximab, alemtuzumab, bortezomib, mycophénolate mofétil, sirolimus et ibrutinib). Le daratumumab est administré hebdomadairement pendant 6 semaines. La patiente a eu besoin d'une transfusion supplémentaire de culot globulaire 5 jours après la première injection de l'anti-CD38. Son taux d'hémoglobine a augmenté et son taux d'anticorps révélé par le test de Coombs a diminué. L'AHAI connaît une recrudescence près de 8 mois après l'instauration de l'anti-CD38 et la patiente décède deux mois plus tard à la suite de l'AHAI réfractaire. Les EI observés sont une diarrhée, des nausées ainsi qu'une hyperréactivité bronchique.

Sur les 3 patients pédiatriques traités, 2 ont obtenu une rémission persistante, le dernier patient étant décédé. Une hypogammaglobulinémie a été retrouvée chez 2 patients (un répondeur et le non répondeur), ce qui a motivé l'administration d'immunoglobulines.

5.3.5.4 Etude de Ostendorf et al. (RMD, 2023)

Afin de déterminer l'action du daratumumab dans le cas de neutropénie auto-immune, il a été administré chez deux patients (112). Le premier est un homme de 57 ans présentant des anticorps anti-MPO. Il souffre d'une glomérulopathie, qui résulte d'une inflammation chronique des vaisseaux. Traité par cyclophosphamide et rituximab, son état ne s'est pas amélioré, et il vient à présenter une dyspnée aggravée et une détérioration de la fonction rénale. Une immunohistochimie révèle la présence d'anticorps dans les tissus rénaux et une absence de cellules B dans le sérum. Ce résultat prouve que le traitement antérieur par rituximab a été capable d'éliminer les plasmocytes sécréteurs d'anticorps en périphérie mais qu'il n'a pas atteint les reins. Devant le tableau clinique, il est décidé de traiter le patient par daratumumab. À la suite des 4 cycles de daratumumab, il est observé une amélioration des fonctions rénales avec une diminution de la créatinine plasmatique et avec un BVAS nettement diminué passant de 13 à 8 au bout des 4 sessions. Cependant, le taux d'anticorps anti-MPO encore élevé et la présence d'une hématurie ont motivés l'administration d'un nouveau traitement par 4 cycles de daratumumab. En tout, à la fin des 8 doses de daratumumab, le taux d'anticorps anti neutrophile est descendu de 69 % (**Figure 14**). Le taux d'Ig totaux a également été diminué (**Figure 14**). Le patient ne présente plus de signes rénaux et l'état inflammatoire est nettement plus faible (CRP < 5). Seule une infection respiratoire haute est déclarée à la suite de la cinquième dose de daratumumab.

Le deuxième patient est un homme de 63 ans, souffrant d'une polyangéite microscopique réfractaire positive aux anticorps anti-PR3. Des précédents traitements (rituximab, cyclophosphamide, prednisolone, plasmaphérèse) n'ont pas permis d'amélioration clinique, le patient présentant une défaillance rénale ainsi qu'une insuffisance respiratoire nécessitant la mise en place d'une oxygénation extracorporelle par membrane. Au total, le patient a reçu 4 doses de daratumumab hebdomadaires. Au bout de deux semaines, il a été sevré de l'assistance respiratoire et est en rémission complète 4 mois après le début du traitement par l'anti-CD38. Le taux d'anticorps anti-PR3 a diminué de 73 %, avec également une baisse des Ig totales (**Figure 14**). Le seul EI signalé est une hypogammaglobulinémie nécessitant un traitement prophylactique par Ig en IV à deux reprises.

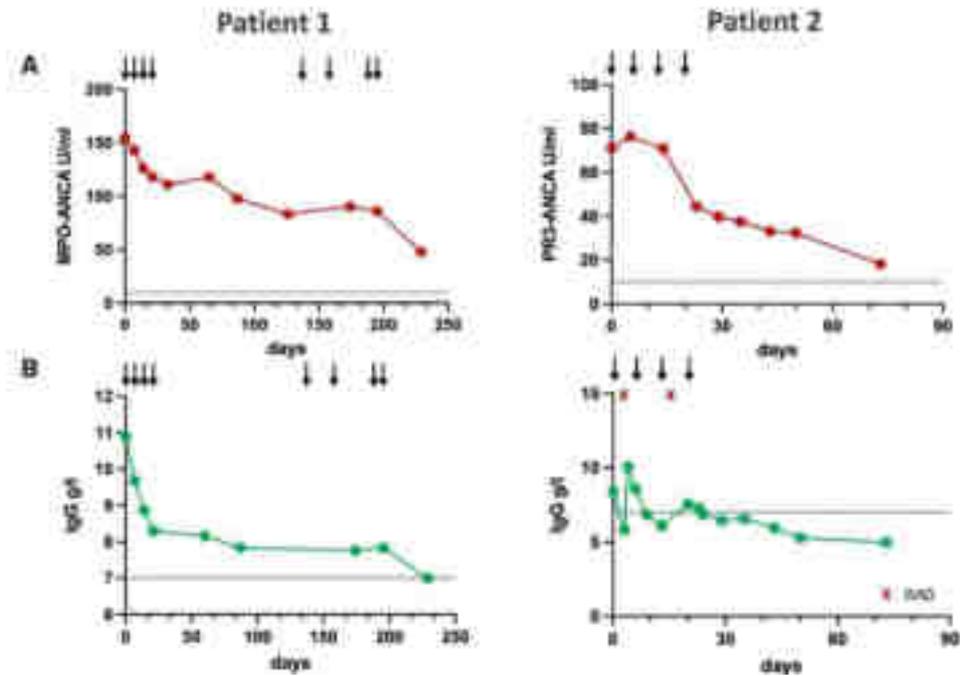


Figure 14 : Effets immunologiques du daratumumab sur deux patients atteints d'une neutropénie auto immune (De (114))

Représentation du niveau d'anticorps ANCA-MPO et ANCA-PR3 après traitement par Daratumumab. Les flèches indiquent les doses de daratumumab, la ligne pointillée indique la limite normale supérieure pour les ANCA (A) et pour les IgG (B).

Une analyse cytométrique des leucocytes présents dans le sérum des patient a révélé un nombre stable des cellules immunitaires après le traitement par daratumumab à l'exception des cellules NK qui ont drastiquement été diminuées.

5.3.5.5 Conclusion

En conclusion, les 4 articles cités présentent l'utilisation du daratumumab dans le cas de cytopénie auto immune réfractaire. Dans la majeure partie des cas présentés, la réponse clinique au daratumumab a été rapide et n'a été associée qu'à un nombre restreint d'EI. Cependant, la survenue d'infections ou d'hypogammaglobulinémies dans le cas de patients déjà fragilisés par des thérapies antérieures et pour certains déjà gravement immunodéprimés (splénectomie) est à prendre en compte dans l'établissement de la balance bénéfique/risque. De plus, la diversité des profils présents au sein des études et la complexité de leur schéma thérapeutique antérieur ne permettent pas de statuer significativement sur l'effet du daratumumab seul. Le cas de guérison spontanée ou d'action retardée du rituximab ont d'ailleurs été évoqués dans certains cas (110).

5.4 Encéphalite auto immune

5.4.1 Généralités

Les encéphalites auto immunes sont des pathologies rares avec 5 cas pour 100 000 habitants (113), causées par la présence d'anticorps dirigés contre les protéines, les canaux ioniques ou les récepteurs présents à la surface des cellules gliales et neuronales (114). Ce sont les encéphalites non infectieuses les plus fréquentes avec une atteinte majoritaire des structures limbiques (hippocampe, amygdale) (115). Certaines encéphalites auto immunes sont caractérisées par des anticorps ciblant des protéines intracellulaires, de pronostic péjoratif. L'encéphalite médiée par des anticorps ciblant les récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDAr) est l'encéphalite auto immune la plus retrouvée chez les enfants et les jeunes adultes (116). Des anticorps dirigés contre la protéine membranaire de type 2 associée à la contactine (CASPR2) ou contre le récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique A (GABA) sont peut-être également initiateurs de la pathologie. Les symptômes sont variables, avec des céphalées, des troubles de la mémoire, des crises d'épilepsie, des changements de comportements, une psychose et une perte d'autonomie. Le diagnostic est posé devant un début subaigu des symptômes, avec une pléiocytose au niveau du liquide céphalo rachidien (LCR), une anomalie à l'imagerie par résonance magnétique et aucune autre étiologie possible (114).

5.4.2 Physiopathologie

La manière dont la réponse immunitaire intervient et dont les auto-anticorps sont produits au niveau cérébral n'est élucidée que partiellement. Il a été établi que la libération d'auto-antigènes par une attaque virale, une tumeur ou d'autres mécanismes encore inconnus sont à l'origine de l'activation du système immunitaire (114). Des biopsies ont confirmé, dans le cas d'une encéphalite à NMDAr, que les lymphocytes B mémoires gagnent le cerveau dans lequel ils subissent une réactivation et une maturation en plasmocytes sécrétant d'anticorps. Pour l'ensemble des encéphalites auto immunes, les effets délétères des auto-anticorps ont été démontrés via des cultures primaires de neurones. Ces effets comprennent le blocage de la fonction des récepteurs, la réticulation et l'internalisation des récepteurs. Dans un modèle murin d'encéphalite NMDAr avec une perfusion d'anticorps recombinants, il a été observé l'internalisation des récepteurs, une baisse de la plasticité cérébrale et l'animal a montré des signes de comportements dépressifs et des déficits de mémoire (117).

5.4.3 Traitements

En dehors du traitement éventuel de la cause (tumeur sous-jacente), la première ligne de traitement comprend l'usage de méthyl prednisolone à dose forte combiné à la plasmaphérèse ou d'Ig en IV (114). Cependant, par la présence de la barrière hématoencéphalique, leur efficacité se retrouve limitée. Dans le cas d'une non-réponse aux traitements de première ligne, le rituximab ciblant les cellules CD20 positives, le cyclophosphamide ou le bortézomib peuvent être utilisés (118). L'usage précoce du rituximab est associé à une diminution des rechutes de la pathologie. Il est utilisé en association avec le cyclophosphamide sauf pour les cas pédiatriques, où il est utilisé en monothérapie (115). La réponse au traitement et le taux de rechute varient d'un patient à l'autre. La moitié des patients atteints d'encéphalite anti-NMDAr ne sont pas répondeurs à la première ligne de traitement et nécessitent des options thérapeutiques de deuxième ligne, avec des rechutes chez 12 % d'entre eux (115). Les causes de résistances aux traitements ne sont que partiellement élucidées. Il est supposé un rôle important des plasmocytes à longue durée de vie dans la moelle osseuse et dans certaines niches du système nerveux central, mais aussi des mécanismes médiés par les lymphocytes T (119).

5.4.4 Daratumumab et encéphalite auto immune

5.4.4.1 Étude de Ratuszny et al. (*Frontiers in Neurology*, 2020)

L'étude s'intéresse à une patiente de 20 ans atteinte d'une encéphalite auto immune à anti-NMDAr et non répondeuse aux traitements conventionnels (120). La patiente a été hospitalisée à la suite d'une suspicion d'encéphalite herpétique. Un traitement par aciclovir et prednisone a été initié, sans aucune amélioration clinique. Une ponction lombaire a révélé une pléiocytose avec la présence d'anticorps NMDAr. Avant l'instauration du daratumumab, la patiente a préalablement été traitée par cyclophosphamide, rituximab, bortézomib et des cures d'Ig en IV (**Figure 15**). Devant la non-réponse de la patiente et l'aggravation de son état, le daratumumab à 16 mg/kg avec un total de dix cycles hebdomadaire a été instauré. La prémédication associée comprenait prednisolone, clémastine et paracétamol, administrés 1 heure avant chaque cycle.

La patiente a montré, deux mois après le début du traitement par daratumumab une amélioration clinique avec une diminution passant de 5 à 4 du score mRS ; il a été observé une diminution des dyskinésies, une amélioration du niveau de conscience ainsi qu'une amélioration des fonctions motrices (**Figure 15**). Le taux d'anti-NMDAr a légèrement diminué avant de connaître une recrudescence près de 12 mois à la suite du début du suivi et 5 mois à la suite de la première injection de daratumumab. Devant cette augmentation et l'état clinique de la patiente, une cure de rituximab et de bortézomib a été démarrée (**Figure 15**). C'est près de 9 mois à la suite de la première injection de daratumumab que l'état de la patiente s'améliore, ne nécessitant plus de soin.

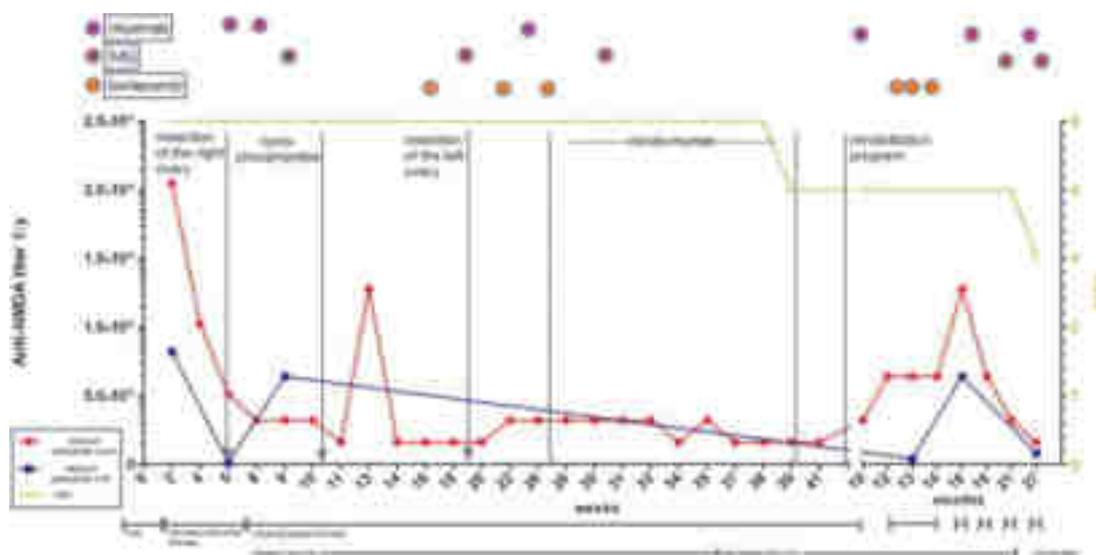


Figure 15 : Réponse aux traitements immunosuppresseurs d'une patiente atteinte d'encéphalite auto-immune à anti-NMDAr (De (124))

Le schéma thérapeutique et les réponses cliniques de la patiente en fonction de ces traitements. En rouge le taux d'anticorps NMDAr dans le sérum, en bleu le taux d'anticorps anti NMDAr dans le LCR et en vert le score mRS qui montre le niveau d'indépendance fonctionnelle du patient compris entre 0 indépendant et 5 handicap sévère nécessitant une aide et des soins constants.

Pour cette patiente atteinte d'une encéphalite auto-immune à NMDAr, l'utilisation de daratumumab a permis un tournant positif, bien qu'il soit difficile d'attribuer au daratumumab seul l'amélioration clinique au regard des autres traitements immunosuppresseurs également utilisés. De plus, il ne peut être exclu la possibilité d'une guérison spontanée, même si cette guérison est généralement plus lente (121).

5.4.4.2 Etude Scheibe et al. (Journal of Neurology, 2019)

Le daratumumab a été administré chez un patient atteint d'une encéphalite auto-immune à CASPR2 réfractaire à de nombreuses lignes de traitements (122). Deux ans avant le diagnostic, le patient avait été traité pour un carcinome épidermoïde de la langue. Après quelques mois, il souffre de déformation neurocognitive, crises d'épilepsie, ataxie cérébelleuse et légère neuromyotonie. Un diagnostic d'encéphalite auto-immune à CASPR2 est posé devant la clinique et un taux d'anticorps anti-CASPR2 élevé, dans le sérum et dans le LCR. Des traitements à base de corticoïdes, de plasmaphèrese, bortézomib et de rituximab sont instaurés, sans permettre un changement du taux d'anticorps anti-CASPR2. Le daratumumab est alors administré avec au total 13 cycles de 16 mg/kg en IV. Les huit premiers cycles ont été appliqués chaque semaine, les cycles restants toutes les deux semaines. Entre les cycles 8 et 11, des plasmaphèreses ont été effectuées. Une prophylaxie à base de 200 mg/jour d'aciclovir et 960 mg de cotrimoxazole trois fois par semaine a été instaurée pour diminuer le risque infectieux.

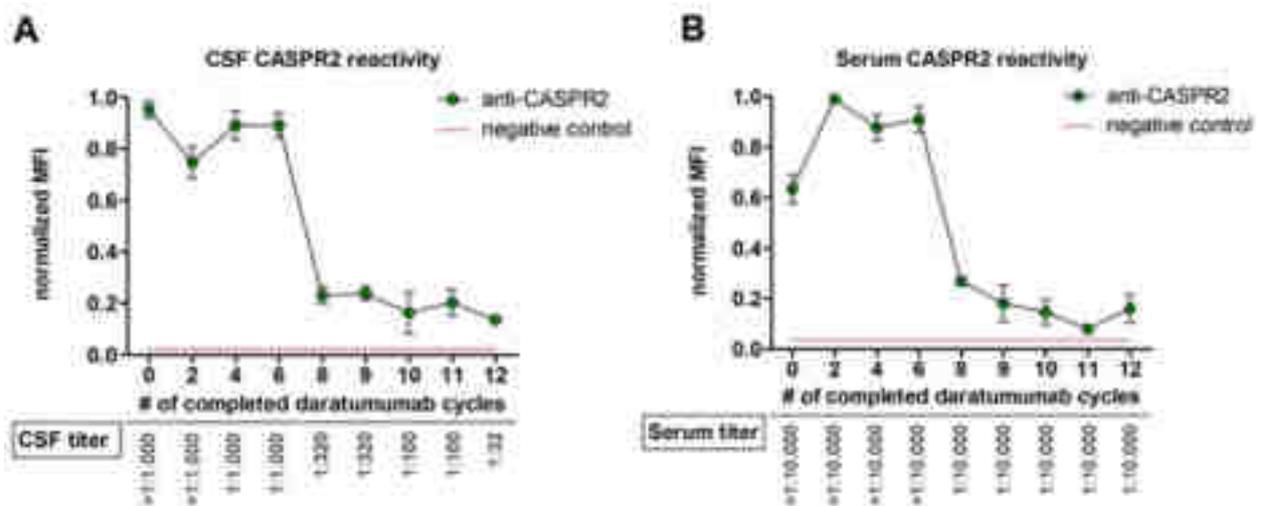


Figure 16 : Titrage d'anticorps anti-CASPR2 en fonction des cycles de daratumumab chez un patient atteint d'une encéphalite auto immune à anti-CASPR2 (De (126))

Quantification des auto-anticorps anti-CASPR2 dans les échantillons de LCR et de sérum par mesure de l'intensité fluorescente moyenne (MFI) basée sur le tri cellulaire par fluorescence. Les échantillons de LCR (a) et de sérum (b) à différents moments montrent une diminution des niveaux d'anticorps anti-CASPR2 à partir de huit cycles de Daratumumab.

Il est observé à partir de la 8^{ème} injection une amélioration clinique significative. A la suite de 12 cycles, le titrage des anti-CASPR2 révèle une diminution significative à la fois dans le LCR et dans le sérum (**Figure 16**). Dans l'ensemble, les IgA, M et G du LCR et du sérum ainsi que les titres d'anticorps protecteurs induits par le vaccin contre l'anatoxine tétanique et la rubéole ont diminué. Après le premier

cycle de traitement par l'anti-CD38, une diminution spectaculaire des cellules T CD38+ et des cellules NK est observée. En tout, 2 infections urinaires ont été déclarées lors du cycle d'administration du daratumumab. Près de 9 jours à la suite de la dernière injection de l'anti-CD38, le patient décède d'une infection à Gram négatif. Ces données montrent la capacité du daratumumab, associé aux anciennes thérapies, à l'améliorer l'état clinique du patient et à diminuer à la fois les anticorps pathogènes et protecteurs. Dans le cas du patient cité, il est important de rappeler l'ensemble des thérapies qu'il a reçu (rituximab, bortézomib), en plus du daratumumab, peuvent exposer le patient a un risque accru d'infections potentiellement mortelles.

5.4.4.3 Etude de Scheibe et al. (Journal of Neurology, 2022)

Une étude incluant 7 patients atteints d'une maladie neurologique auto-immune réfractaires aux traitements (encéphalite auto immune n= 5, polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique = 1 et myasthénie grave =1) (123) a évalué l'intérêt du daratumumab pour ces conditions. Avant le traitement par l'anti-CD38, la médiane du nombre de traitements utilisée était de 4, comprenant des immunosuppresseurs ou des immunothérapies. Il a été décidé pour les 7 patients l'introduction de daratumumab avec un schéma thérapeutique comprenant entre 4 et 20 cycles à 16 mg/kg selon les recommandations du traitement du MM.

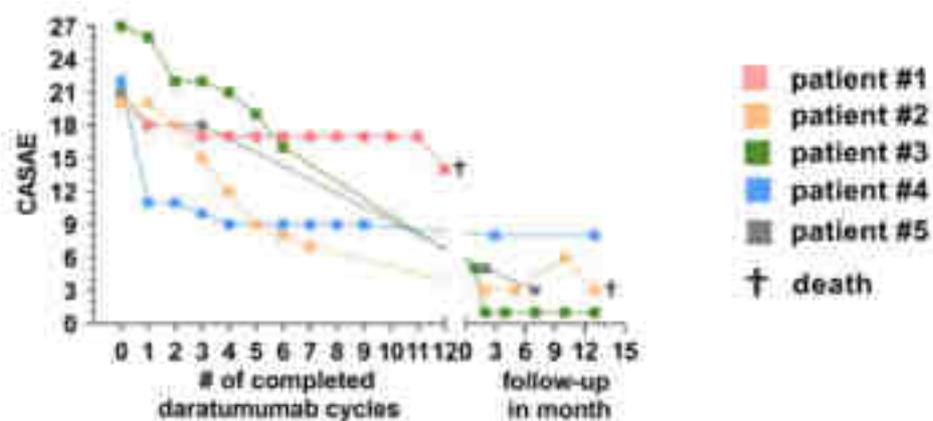


Figure 17 : Réponse clinique au daratumumab des 5 patients atteints d'encéphalite auto-immune

L'évolution du score clinique de l'encéphalite auto immune (CASAE) en fonction du cycle de daratumumab puis le suivi en mois pour les 5 patients. Trait rouge patient 1, trait orange patient 2, trait vert patient 3, trait bleu patient 4 et trait gris patient 5. La croix désigne la mort du patient.

Concernant les patients atteints d'une encéphalite auto-immune, l'échelle d'évaluation clinique de l'encéphalite auto-immune (CASAE) a été diminuée en 2 à 4 semaines, sauf pour un patient où l'état ne s'est amélioré qu'au bout de 2 mois (**Figure 17**). De plus, les résultats sérologiques ont été très encourageants avec une diminution importante des auto-anticorps pour 3 patients sur 5. Une cytométrie

en flux a révélé une hétérogénéité des profils cellulaires au sein des patients testés, notamment une lymphopénie chez certains. Lors du traitement par daratumumab, les cellules NK ont diminué de manière significative et aucun changement concernant les sous-ensembles de LT n'a été observé.

Plusieurs EI se sont présentés durant le traitement chez les 7 patients (grade 1 à grade 5) avec des infections du sang (n= 4), infections des voies urinaires (n= 3), trachéobronchite (n= 3), fièvre (n= 3), dyspnée (n = 3) et tachycardie (n= 2). Sur les 5 patients atteints d'une encéphalopathie auto-immune, 2 sont décédés, le premier d'un choc septique à Gram négatif et le second d'un arrêt cardiaque.

5.4.4.4 Conclusion

Cette étude met en avant, avec les deux précédentes, l'intérêt du daratumumab dans le traitement de l'encéphalopathie auto-immune. La thérapie anti-CD38 semble apporter une réponse clinique bénéfique en épuisant les réserves de plasmocytes sécréteurs d'anticorps et en produisant d'autres effets immunomodulateurs comme la diminution des cellules NK. L'historique des traitements médicamenteux administrés antérieurement aux patients ne permet pas d'attribuer les bénéfices cliniques à l'administration seule de daratumumab. Plusieurs patients ont contracté des infections provoquant ou non le décès, ce qui met en avant le besoin d'établir la balance bénéfice risque de ce traitement par daratumumab chez une population déjà fragilisée par des thérapies immunosuppressives antérieures.

6. Discussion

Le rôle établi des LB auto-réactifs dans la pathogenèse des MAI médiées par auto-anticorps a suscité un intérêt croissant pour les thérapies capables de cibler les cellules immunitaires concernées, bien que la plupart d'entre elles ne soient à ce jour que partiellement efficaces. C'est dans ce contexte que l'utilisation du daratumumab, initialement employé dans le MM, est depuis quelques années étudié dans le traitement des MAI. Avant l'arrivée du daratumumab sur le marché, d'autres immunosuppresseurs ciblant ou agissant sur les LB avaient bien entendu été explorés pour le traitement des MAI, notamment le rituximab et le bortézomib. Le bortézomib, un inhibiteur du protéasome, induit l'apoptose des cellules à fort turn over comme les cellules cancéreuses ou les LB sécréteurs d'anticorps, ce qui justifie son intérêt dans les MAI (124). Son utilisation a été reportée dans le cadre du LES (125) et de l'encéphalite auto immune (120). Bien que son effet thérapeutique a pu être prouvé dans certains cas, il a été à l'origine d'infections graves motivant son arrêt (120) et ne permettant

parfois de ne pas conclure sur sa réelle efficacité (125). Le relais par une autre thérapie a d'ailleurs été fait par le daratumumab pour certains patients (84,120). Concernant le rituximab, son utilisation dans les MAI est aujourd'hui fréquente avec un profil de sécurité rassurant. Cependant, son action reste parfois limitée car il ne permet pas de dépléter totalement les cellules sécrétrices d'anticorps (91).

La forte expression de CD38 sur les cellules plasmocytaires, ainsi que l'expression accrue de ce marqueur sur les pDC des patients lupiques, justifient l'utilisation du daratumumab pour le traitement de cette MAI. Son potentiel a également été examiné dans le contexte du SAPL, des cytopénies auto-immunes et de l'encéphalite auto-immune. Dans le cadre du LES, les effets du daratumumab sont nombreux et permettent une amélioration clinique significative des patients testés. En plus de son action déplétante envers les pDC, l'anticorps est à l'origine d'une diminution des cytokines pro inflammatoires et de l'activation du complément (84). Les mécanismes par lesquels le daratumumab influe sur les cellules immunitaires ne sont que partiellement élucidés et se doivent d'être mieux compris. Les résultats obtenus convergent dans le même sens, montrant ainsi que l'anti-CD38 diminue le taux d'anticorps total (diminution des anticorps anti tétanique). De plus, il n'a pas d'effet sur le nombre total de cellules T (ou alors une diminution seulement transitoire uniquement) mais il diminue drastiquement le taux de cellules NK (84) (112) (122). Ce résultat n'a rien d'étonnant sachant que les cellules NK expriment très largement le CD38 à leur surface (56). Cette diminution avait par ailleurs déjà été mise en évidence *in vivo* lors du traitement du MM par daratumumab (126), ou *in vitro* (127). Compte tenu du rôle clef des cellules NK dans la réponse immunitaire et dans le phénomène d'ADCC, leur diminution pourrait compromettre l'efficacité clinique de l'anti-CD38. Cependant, la réduction des cellules NK n'était pas associée à une augmentation des problèmes de sécurité ou des EI, y compris les infections (128). Il est donc tout à fait envisageable que cette diminution retrouvée également dans le traitement des MAI n'impacte pas l'efficacité clinique du daratumumab ni la sécurité d'emploi.

La taille réduite des cohortes dans chacune de ces études constitue une des principales limites pour évaluer l'utilisation du daratumumab dans les MAI. Une étude portant sur de larges cohortes est essentielle pour établir des conclusions définitives et définir un schéma d'administration optimal. Il convient toutefois de rappeler que ces recherches s'inscrivent dans le cadre de pathologies qui ne concernent qu'un nombre restreint de la population, ce qui complique le recrutement d'un nombre suffisant de patients pour former des cohortes plus importantes. Un essai monocentrique de phase II, DARALUP, est en cours afin de déterminer l'innocuité et l'efficacité de l'anti-CD38 sur 10 patients atteints de LES (129). Deux autres essais cliniques se déroulent actuellement pour déterminer l'effet de deux anti-CD38 dans les anémies auto immunes, à savoir le daratumumab dans la prise en charge de

la thrombocytopénie auto-immune (130) et l'isatuximab dans l'AHAI (131). Un case report non publié du service d'Immunologie de Strasbourg a recensé l'utilisation du daratumumab chez un patient de 49 ans souffrant d'APS. L'absence d'amélioration clinique ou biologique n'a pas permis de montrer l'impact positif du daratumumab sur l'APS. Cependant, cette étude, concernant un seul patient, ne peut pas complètement discréditer l'intérêt de l'anti-CD38 pour cette condition, tout en sachant que des résultats concluants ont été retrouvés chez une patiente (92).

Les EI rapportés lors des études sur l'usage du daratumumab dans les MAI sont cohérents avec ceux retrouvés dans le cadre du traitement du MM avec la survenue d'infections (respiratoire hautes et basses, urinaires) et pour la plupart des patients des hypogammaglobulinémies requérant ou non d'un traitement à base d'IgIV. Certains patients sont décédés à la suite d'infections sévères, et bien que le daratumumab était le traitement utilisé à ce moment-là, il est difficile d'établir une causalité directe. En effet, les profils présents dans les études sont des patients avec un système immunitaire affaibli (splénectomisé, anciens traitements immunosuppresseurs) et qui de fait, sont beaucoup plus vulnérables aux infections. Ces données sont néanmoins à prendre en compte afin d'établir une balance bénéfice/risque surtout dans le cadre d'une population immunodéprimée. La survenue d'hypogammaglobulinémie ne semble pas être corrélée aux profils répondeurs à la thérapie par daratumumab. En effet, plusieurs patients présentant une hypogammaglobulinémie n'ont montré aucun signe en faveur d'une rémission (110). La majeure partie des études référencant l'utilisation du daratumumab dans les MAI s'appuie sur le protocole d'administration utilisé dans le MM, soit 8 cycles hebdomadaires à 16 mg/kg. Les traitements étaient pour certains couplés à un traitement anti infectieux prophylactique (132). Le délai d'action du daratumumab s'est vu rallongé dans certains cas critiques, avec près de 20 injections au maximum. Son utilisation avec un autre immunosuppresseur s'est révélée intéressante permettant une action durable sans rechute dans le cadre du LES (84). Certaines études utilisant le daratumumab en monothérapie ont d'ailleurs émis le potentiel de coupler l'anti-CD38 à un autre immunosuppresseur (92). Il serait intéressant de déterminer si cette combinaison pourrait favoriser une rémission sans rechute dans le cadre d'autres MAI que le LES tout en gardant une sécurité d'emploi suffisante.

L'association du daratumumab à la corticothérapie est une option à envisager. En effet, dans le cas du LES et de la thrombopénie auto immune (84) (85) (110), les protocoles thérapeutiques ont incluent de la prednisolone en prise quotidienne. L'utilisation des corticoïdes n'est pas surprenante, leur action génomique et non génomique sur les cellules de l'immunité les plaçant au cœur de la prise en charge de nombreuses MAI. Ils constituent d'ailleurs l'un des traitements du LES (82) et dans certains cas,

pour de thrombopénie auto immune (100). Leur efficacité largement démontrée est cependant associée à une large toxicité, ce qui limite leur utilisation à long terme et oblige à réduire drastiquement les doses. L'usage du daratumumab a d'ailleurs permis pour un patient atteint de LES, une diminution de la prednisone quotidienne passant de 20 mg à 4 mg (84). Une combinaison de la corticothérapie ayant déjà fait ses preuves dans les MAI, avec l'anti-CD38 pourrait cibler la réponse immunitaire à différents niveaux, tout en permettant de diminuer les doses de la corticothérapie et ainsi atténuer les effets toxiques associés.

Les différentes études montrent que le daratumumab pourrait offrir des avantages significatifs dans le traitement des certaines MAI. En effet, les recherches actuelles m'amènent à penser que l'anti-CD38 possède un mécanisme intéressant dans le traitement de l'auto-immunité bien que cet effet semble être pertinent uniquement dans certaines indications. L'effet déplétant de l'anti-CD38 s'est révélé efficace dans le LES chez des patients aux profils cliniques variés. Des augmentations généralisées dans l'expression du CD38 sur les cellules immunitaires de patients atteints de LES ont été démontrées, bien que ces changements soient hétérogènes entre chaque patient, montrant la nécessité d'identifier les sous-groupes potentiellement répondeurs à cette thérapie.

Les résultats sont plus discutables pour les cytopénies auto immunes et l'encéphalite auto immune. Aucune perturbation d'expression du CD38 n'est rapportée, contrairement au LES, ce qui pourrait expliquer les améliorations cliniques plus nuancées. Il serait également intéressant d'évaluer le daratumumab dans d'autres conditions auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, où les plasmocytes jouent un rôle clé dans la pathogénèse.

7. Conclusion

Au cours des dernières décennies, la compréhension plus approfondie des mécanismes effecteurs de la réponse immunitaire a considérablement élargi les options thérapeutiques en immunologie. Le développement exponentiel des anticorps à visée curative en est l'une des manifestations les plus flagrantes. L'introduction du daratumumab, un anti-CD38, a permis une amélioration de la prise en charge des patients atteints du MM. L'anti-CD38 a su montrer son intérêt dans le traitement de l'auto-immunité, avec des améliorations cliniques significatives dans plusieurs maladies auto-immunes, notamment dans le LES, présentant des résultats très encourageants.

Dans le cadre de l'APS, les cytopénies auto immunes et l'encéphalite auto immune, certains patients ont répondu positivement, bien que les résultats soient plus nuancés que pour le LES. Le profil de sécurité du daratumumab reste en accord avec les données connues pour le MM, les principaux EI détectés étant des infections respiratoires hautes et des hypogammaglobulinémies.

L'un des enjeux majeurs de la thérapie par daratumumab dans les MAI sera de définir plus précisément ses indications et de déterminer le meilleur schéma thérapeutique, que ce soit en monothérapie, en combinaison avec un immunosuppresseur, et avec ou sans corticothérapie. La prochaine étape est d'effectuer des études composées de cohortes plus larges afin d'obtenir des valeurs significatives avec une population plus représentative. L'avenir du daratumumab dans le traitement des MAI reste à préciser avec des études complémentaires mais il apparaît d'ores et déjà comme prometteur.

Bibliographie

1. Kaunitz JD. The Development of Monoclonal Antibodies. *Dig Dis Sci.* avr 2017;62(4):831-2.
2. Cooper MD. The early history of B cells. *Nat Rev Immunol.* mars 2015;15(3):191-7.
3. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. The distribution and functions of immunoglobulin isotypes. In: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* 5th edition [Internet]. Garland Science; 2001 [cité 4 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27162/>
4. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2010;125(2 Suppl 2):S3-23.
5. Fanning L, Connor A, Baetz K, Ramsden D, Wu GE. Mouse RSS spacer sequences affect the rate of V(D)J recombination. *Immunogenetics.* 1996;44(2):146-50.
6. Silverstein AM. Anti-antibodies and anti-idiotypic immunoregulation, 1899–1904: The inexorable logic of Paul Ehrlich. *Cell Immunol.* 1 mai 1986;99(2):507-22.
7. Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science.* 19 oct 1945;102(2651):400-1.
8. Talmage DW. Allergy and immunology. *Annu Rev Med.* 1957;8:239-56.
9. Burnet M. Cancer, a biological approach. I. The processes of control. *Br Med J.* 6 avr 1957;1(5022):779-86.
10. Schwartz RH. Historical Overview of Immunological Tolerance. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* avr 2012;4(4):a006908.
11. Farhangnia P, Akbarpour M. Immunological Tolerance. In: Rezaei N, éditeur. *Encyclopedia of Infection and Immunity* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2022 [cité 19 sept 2023]. p. 206-20. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128187319001658>
12. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, Young JW, Meffre E, Nussenzweig MC. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science.* 5 sept 2003;301(5638):1374-7.
13. Weill JC, Reynaud CA. The ups and downs of negative (and positive) selection of B cells. *J Clin Invest.* 1 oct 2015;125(10):3748-50.
14. Winkler TH, Mårtensson IL. The Role of the Pre-B Cell Receptor in B Cell Development, Repertoire Selection, and Tolerance. *Front Immunol.* 15 nov 2018;9:2423.
15. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood.* 1 sept 2008;112(5):1570-80.
16. Thomas LR, Cobb RM, Oltz EM. Dynamic regulation of antigen receptor gene assembly. *Adv Exp Med Biol.* 2009;650:103-15.
17. Vettermann C, Schlissel MS. Allelic exclusion of immunoglobulin genes: models and mechanisms. *Immunol Rev.* sept 2010;237(1):22-42.

18. Brady BL, Steinel NC, Bassing CH. Antigen Receptor Allelic Exclusion: An Update and Reappraisal. *J Immunol*. 1 oct 2010;185(7):3801-8.
19. Bergman Y, Cedar H. A stepwise epigenetic process controls immunoglobulin allelic exclusion. *Nat Rev Immunol*. oct 2004;4(10):753-61.
20. Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol*. mai 2017;17(5):281-94.
21. Pewzner-Jung Y, Friedmann D, Sonoda E, Jung S, Rajewsky K, Eilat D. B cell deletion, anergy, and receptor editing in « knock in » mice targeted with a germline-encoded or somatically mutated anti-DNA heavy chain. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 nov 1998;161(9):4634-45.
22. R H, Rm T, R P. Receptor editing is the main mechanism of B cell tolerance toward membrane antigens. *Nat Immunol [Internet]*. juin 2004 [cité 26 sept 2023];5(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15156139/>
23. Gay D, Saunders T, Camper S, Weigert M. Receptor editing: an approach by autoreactive B cells to escape tolerance. *J Exp Med*. 1 avr 1993;177(4):999-1008.
24. Janeway CA, Murphy K, Masson PL. *Immunobiologie de Janeway*. 4e édition. Louvain-la-Neuve (Belgique) Paris: DE BOECK SUP; 2018. 920 p.
25. Enders A, Bouillet P, Puthalakath H, Xu Y, Tarlinton DM, Strasser A. Loss of the pro-apoptotic BH3-only Bcl-2 family member Bim inhibits BCR stimulation-induced apoptosis and deletion of autoreactive B cells. *J Exp Med*. 6 oct 2003;198(7):1119-26.
26. Nossal GJV. B-cell selection and tolerance. *Curr Opin Immunol*. 1 janv 1991;3(2):193-8.
27. Cambier JC, Gauld SB, Merrell KT, Vilen BJ. B-cell anergy: from transgenic models to naturally occurring anergic B cells? *Nat Rev Immunol*. août 2007;7(8):633-43.
28. Lesley R, Xu Y, Kalled SL, Hess DM, Schwab SR, Shu HB, et al. Reduced competitiveness of autoantigen-engaged B cells due to increased dependence on BAFF. *Immunity*. avr 2004;20(4):441-53.
29. Gauld SB, Benschop RJ, Merrell KT, Cambier JC. Maintenance of B cell anergy requires constant antigen receptor occupancy and signaling. *Nat Immunol*. nov 2005;6(11):1160-7.
30. Mandik-Nayak L, Bui A, Noorchashm H, Eaton A, Erikson J. Regulation of anti-double-stranded DNA B cells in nonautoimmune mice: localization to the T-B interface of the splenic follicle. *J Exp Med*. 20 oct 1997;186(8):1257-67.
31. Cyster JG, Hartley SB, Goodnow CC. Competition for follicular niches excludes self-reactive cells from the recirculating B-cell repertoire. *Nature*. 29 sept 1994;371(6496):389-95.
32. Gauld SB, Merrell KT, Cambier JC. Silencing of autoreactive B cells by anergy: a fresh perspective. *Curr Opin Immunol*. 1 juin 2006;18(3):292-7.
33. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Self-tolerance and its loss. In: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* 5th edition [Internet]. Garland Science; 2001 [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27174/>

34. Goodnow CC, Vinuesa CG, Randall KL, Mackay F, Brink R. Control systems and decision making for antibody production. *Nat Immunol.* août 2010;11(8):681-8.
35. Brink R, Phan TG. Self-Reactive B Cells in the Germinal Center Reaction. *Annu Rev Immunol.* 26 avr 2018;36:339-57.
36. Burnett DL, Reed JH, Christ D, Goodnow CC. Clonal redemption and clonal anergy as mechanisms to balance B cell tolerance and immunity. *Immunol Rev.* nov 2019;292(1):61-75.
37. Siri A, Boysson H de, Boursier G. Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4+. *médecine/sciences.* 1 juin 2012;28(6-7):646-51.
38. Grover P, Goel PN, Greene MI. Regulatory T Cells: Regulation of Identity and Function. *Front Immunol.* 5 oct 2021;12:750542.
39. Chekol Abebe E, Asmamaw Dejenie T, Mengie Ayele T, Dagneu Baye N, Agegnehu Teshome A, Tilahun Muche Z. The Role of Regulatory B Cells in Health and Diseases: A Systemic Review. *J Inflamm Res.* 12 janv 2021;14:75-84.
40. Wildbaum G, Nahir MA, Karin N. Beneficial autoimmunity to proinflammatory mediators restrains the consequences of self-destructive immunity. *Immunity.* nov 2003;19(5):679-88.
41. Koenig-Marrony S, Soulas P, Julien S, Knapp AM, Garaud JC, Martin T, et al. Natural Autoreactive B Cells in Transgenic Mice Reproduce an Apparent Paradox to the Clonal Tolerance Theory1. *J Immunol.* 1 févr 2001;166(3):1463-70.
42. Sogkas G, Atschekzei F, Adriawan IR, Dubrowinskaja N, Witte T, Schmidt RE. Cellular and molecular mechanisms breaking immune tolerance in inborn errors of immunity. *Cell Mol Immunol.* mai 2021;18(5):1122-40.
43. Ishigaki K, Kochi Y, Yamamoto K. Genetics of human autoimmunity: From genetic information to functional insights. *Clin Immunol Orlando Fla.* janv 2018;186:9-13.
44. Jörg S, Grohme DA, Erzler M, Binsfeld M, Haghikia A, Müller DN, et al. Environmental factors in autoimmune diseases and their role in multiple sclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(24):4611-22.
45. Xiao ZX, Miller JS, Zheng SG. An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* févr 2021;20(2):102743.
46. Randall KL. Rituximab in autoimmune diseases. *Aust Prescr.* août 2016;39(4):131-4.
47. Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* mai 2019;15(5):303-15.
48. Zannetti BA, Faini AC, Massari E, Geuna M, Maffini E, Poletti G, et al. Novel Insights in Anti-CD38 Therapy Based on CD38-Receptor Expression and Function: The Multiple Myeloma Model. *Cells.* 11 déc 2020;9(12):2666.
49. Malavasi F, Funaro A, Roggero S, Horenstein A, Calosso L, Mehta K. Human CD38: a glycoprotein in search of a function. *Immunol Today.* mars 1994;15(3):95-7.

50. Moreaux J. Anticorps anti-CD38 dans le myélome multiple. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):1001-4.
51. Deaglio S, Vaisitti T, Billington R, Bergui L, Omede' P, Genazzani AA, et al. CD38/CD19: a lipid raft-dependent signaling complex in human B cells. *Blood*. 15 juin 2007;109(12):5390-8.
52. van de Donk NWCJ. Immunomodulatory effects of CD38-targeting antibodies. *Immunol Lett*. juill 2018;199:16-22.
53. Lammerts van Bueren J, Jakobs D, Kaldenhoven N, Roza M, Hiddingh S, Meesters J, et al. Direct in Vitro Comparison of Daratumumab with Surrogate Analogs of CD38 Antibodies MOR03087, SAR650984 and Ab79. *Blood*. 6 déc 2014;124(21):3474.
54. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DCH, et al. Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. *J Immunol*. 1 févr 2011;186(3):1840-8.
55. Krejcik J, Frerichs KA, Nijhof IS, van Kessel B, van Velzen JF, Bloem AC, et al. Monocytes and Granulocytes Reduce CD38 Expression Levels on Myeloma Cells in Patients Treated with Daratumumab. *Clin Cancer Res*. 14 déc 2017;23(24):7498-511.
56. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. 21 juill 2016;128(3):384-94.
57. Maharaj K, Uriepero A, Sahakian E, Pinilla-Ibarz J. Regulatory T cells (Tregs) in lymphoid malignancies and the impact of novel therapies. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [cité 6 nov 2023];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9376239/>
58. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 sept 2023]. DARZALEX (daratumumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3183518/fr/darzalex-daratumumab
59. Kim K, Phelps MA. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Daratumumab. *Clin Pharmacokinet*. juin 2023;62(6):789-806.
60. Janssen Research & Development, LLC. An Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Regimens for the Treatment of Subjects With Multiple Myeloma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 oct [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT01998971. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01998971>
61. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol*. août 2022;97(8):1086-107.
62. Morè S, Corvatta L, Manieri VM, Saraceni F, Scortechini I, Mancini G, et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Where Are We and Where Do We Want to Go? *Cells*. 10 févr 2022;11(4):606.
63. Info Cancer [Internet]. 2023 [cité 3 oct 2023]. Le myélome multiple. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/maladie/avant-propos.html/>

64. Anderson KC, Carrasco RD. Pathogenesis of myeloma. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:249-74.
65. d'hématologie S française. *Hématologie.* 2018.
66. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 28 sept 2020;10(9):94.
67. Burwick N, Sharma S. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. *Ann Hematol.* janv 2019;98(1):19-28.
68. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Ther Adv Hematol.* juill 2018;9(7):175-90.
69. Jayaweera SPE, Wanigasinghe Kanakanamge SP, Rajalingam D, Silva GN. Carfilzomib: A Promising Proteasome Inhibitor for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Front Oncol.* 10 nov 2021;11:740796.
70. VIDAL [Internet]. [cité 10 nov 2023]. Daratumumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/daratumumab-24861.html>
71. van de Donk NWCJ, Janmaat ML, Mutis T, Lammerts van Bueren JJ, Ahmadi T, Sasser AK, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev.* 2016;270(1):95-112.
72. Arnaud L. Épidémiologie du lupus systémique : des approches traditionnelles aux méga-données. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 janv 2022;206(1):17-22.
73. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus.* 14(10):e30330.
74. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* juill 2009;10(5):373-9.
75. Masson E. EM-Consulte. [cité 25 oct 2023]. Génétique du lupus érythémateux systémique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/14870/genetique-du-lupus-erythemateux-systemique>
76. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *Rev Médecine Interne.* 1 août 2014;35(8):503-11.
77. Weckerle CE, Niewold TB. The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1 févr 2011;40(1):42-9.
78. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1 mai 2008;17(5):412-5.
79. Fava A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *J Autoimmun.* janv 2019;96:1-13.
80. Burns M, Ostendorf L, Biesen R, Grützkau A, Hiepe F, Mei HE, et al. Dysregulated CD38 Expression on Peripheral Blood Immune Cell Subsets in SLE. *Int J Mol Sci.* 28 févr 2021;22(5):2424.

81. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X211073001.
82. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 janv 2024]. Lupus Systémique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2751894/fr/lupus-systemique
83. Skudalski L, Shahriari N, Torre K, Santiago S, Bibb L, Kodomudi V, et al. Emerging therapeutics in the management of connective tissue disease. Part I. Lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *J Am Acad Dermatol.* juill 2022;87(1):1-18.
84. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 17 sept 2020;383(12):1149-55.
85. Roccatello D, Fenoglio R, Caniggia I, Kamgaing J, Naretto C, Cecchi I, et al. Daratumumab monotherapy for refractory lupus nephritis. *Nat Med.* août 2023;29(8):2041-7.
86. Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:675-80.
87. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* févr 2006;4(2):295-306.
88. Yun Z, Duan L, Liu X, Cai Q, Li C. An update on the biologics for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Front Immunol [Internet].* 2023 [cité 30 janv 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1145145>
89. Tong M, Viall CA, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update.* 1 janv 2015;21(1):97-118.
90. Rodziewicz M, D’Cruz DP. An update on the management of antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 27 avr 2020;12:1759720X20910855.
91. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* févr 2013;65(2):464-71.
92. Pleguezuelo DE, Díaz-Simón R, Cabrera-Marante O, Lalueza A, Paz-Artal E, Lumbreras C, et al. Case Report: Resetting the Humoral Immune Response by Targeting Plasma Cells With Daratumumab in Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 12 avr 2021;12:667515.
93. Zaninoni A, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Barcellini W, Bianchi P. Congenital Hemolytic Anemias: Is There a Role for the Immune System? *Front Immunol.* 2020;11:1309.
94. Suarez F, Ghez D, Delarue R, Hermine O. Cytopenies auto-immunes périphériques. *Réanimation.* 1 nov 2005;14(7):587-93.
95. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 8 oct

2009;114(15):3167-72.

96. Schuetz C, Hoenig M, Moshous D, Weinstock C, Castelle M, Bendavid M, et al. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 5 oct 2018;2(19):2550-3.
97. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol.* mai 2018;181(3):320-30.
98. Crowther M, Chan YLT, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood.* 13 oct 2011;118(15):4036-40.
99. Prise en charge AHAI 2017.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-02/pnds_ahai_version_actualisee_2017.pdf
100. Brierley CK, Pavord S. Autoimmune cytopenias and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Med.* août 2018;18(4):335-9.
101. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 15 févr 1994;83(4):1024-32.
102. Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand Factor in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Annu Rev Med.* 2015;66:211-25.
103. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:237-42.
104. Mellaza C, Henry N, Fayolle PM, Mortaza S, Subra JF, Veyradier A, et al. Refractory Auto-Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Successfully Treated With Caplacizumab. *Front Med.* 2020;7:549931.
105. Fumeaux D, De Seigneux S, Chizzolini C. Atteintes rénales des vasculites associées aux ANCA. *Rev Med Suisse.* 26 févr 2014;419:493-7.
106. Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol.* févr 2015;6(1):15-24.
107. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia - PubMed [Internet]. [cité 5 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11596014/>
108. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primer.* 27 août 2020;6(1):71.
109. Mahévas M, Patin P, Huetz F, Descatoire M, Cagnard N, Bole-Feysot C, et al. B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells. *J Clin Invest.* janv 2013;123(1):432-42.
110. Crickx E, Audia S, Robbins A, Boutboul D, Comont T, Cheminant M, et al. Daratumumab, an original approach for treating multi-refractory autoimmune cytopenia. *Haematologica.* 5 août 2021;106(12):3198-201.

111. van den Berg J, Kremer Hovinga JA, Pflieger C, Hegemann I, Stehle G, Holbro A, et al. Daratumumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 8 févr 2022;6(3):993-7.
112. Ostendorf L, Burns M, Wagner DL, Enghard P, Amann K, Mei H, et al. Daratumumab for the treatment of refractory ANCA-associated vasculitis. *RMD Open.* 10 janv 2023;9(1):e002742.
113. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* déc 2010;10(12):835-44.
114. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 1 mars 2018;378(9):840-51.
115. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoffberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* janv 2018;76:41-9.
116. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis.* 1 avr 2012;54(7):899-904.
117. Malviya M, Barman S, Golombeck KS, Planagumà J, Mannara F, Strutz-Seebohm N, et al. NMDAR encephalitis: passive transfer from man to mouse by a recombinant antibody. *Ann Clin Transl Neurol.* nov 2017;4(11):768-83.
118. Abbatemarco JR, Yan C, Kunchok A, Rae-Grant A. Antibody-mediated autoimmune encephalitis: A practical approach. *Cleve Clin J Med.* 1 août 2021;88(8):459-71.
119. Damato V, Balint B, Kienzler AK, Irani SR. The clinical features, underlying immunology, and treatment of autoantibody-mediated movement disorders. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* sept 2018;33(9):1376-89.
120. Ratuszny D, Skripuletz T, Wegner F, Groß M, Falk C, Jacobs R, et al. Case Report: Daratumumab in a Patient With Severe Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol.* 22 déc 2020;11:602102.
121. Evoli A, Spinelli P, Frisullo G, Alboini PE, Servidei S, Marra C. Spontaneous recovery from anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol.* sept 2012;259(9):1964-6.
122. Scheibe F, Ostendorf L, Reincke SM, Prüss H, von Brünneck AC, Köhnlein M, et al. Daratumumab treatment for therapy-refractory anti-CASPR2 encephalitis. *J Neurol.* 1 févr 2020;267(2):317-23.
123. Scheibe F, Ostendorf L, Prüss H, Radbruch H, Aschman T, Hoffmann S, et al. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology. *Eur J Neurol.* 2022;29(6):1847-54.
124. Kohler S, Märshenz S, Grittner U, Alexander T, Hiepe F, Meisel A. Bortezomib in antibody-mediated autoimmune diseases (TAVAB): study protocol for a unicentric, non-randomised, non-placebo controlled trial. *BMJ Open.* 28 janv 2019;9(1):e024523.
125. Ishii T, Tanaka Y, Kawakami A, Saito K, Ichinose K, Fujii H, et al. Multicenter double-blind randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and safety of bortezomib as a treatment for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* nov 2018;28(6):986-92.

126. Wang Y, Zhang Y, Hughes T, Zhang J, Caligiuri MA, Benson DM, et al. Fratricide of NK Cells in Daratumumab Therapy for Multiple Myeloma Overcome by Ex Vivo-Expanded Autologous NK Cells. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 août 2018;24(16):4006-17.
127. Casneuf T, Xu XS, Adams HC, Axel AE, Chiu C, Khan I, et al. Effects of daratumumab on natural killer cells and impact on clinical outcomes in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 24 oct 2017;1(23):2105-14.
128. Zambello R, Barilà G, Manni S, Piazza F, Semenzato G. NK cells and CD38: Implication for (Immuno)Therapy in Plasma Cell Dyscrasias. *Cells.* 21 mars 2020;9(3):768.
129. Alexander T. A Monocenter, Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Standard Background Therapy in Participants With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mars [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT04810754. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04810754>
130. Ostfold Hospital Trust. Daratumumab as a Treatment for Adult Immune Thrombocytopenia (The DART Study) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 sept [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT04703621. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04703621>
131. Sanofi. A Multicenter, Open-label, Non-randomized, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Subcutaneous Isatuximab in Adults With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 juill [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT04661033. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04661033>
132. Ostendorf L, Burns M, Wagner DL, Enghard P, Amann K, Mei H, et al. Daratumumab for the treatment of refractory ANCA-associated vasculitis. *RMD Open.* 10 janv 2023;9(1):e002742.



FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : MATHIAS

Prénom : Christie

Nom d'usage : MATHIAS

Née le 23/09/1998

TITRE DE LA THÈSE :

L'UTILISATION DU DARATUMUMAB DANS LES MALADIES AUTO IMMUNES

DARATUMUMAB USE IN AUTOIMMUNE DISEASE

Date et lieu de la soutenance : 20 septembre 2024 à la Faculté de Pharmacie d'Illkirch Graffenstaden
N° d'ordre : 2538

RÉSUMÉ :

Le traitement des maladies auto immunes a connu ces dernières années une véritable révolution avec l'introduction sur le marché d'anticorps thérapeutiques. Le daratumumab, un anti-CD38, est utilisé actuellement en première ligne dans le traitement du myélome multiple. L'expression perturbée du CD38 dans le lupus érythémateux systémique a conduit à envisager l'utilisation du daratumumab pour traiter cette condition, ainsi que dans d'autres pathologies auto immunes. L'anti-CD38 a montré des résultats prometteurs dans le lupus érythémateux systémique et des réponses plus nuancées lors de la prise en charge de cytopénies auto immunes, l'encéphalite auto immune ou du syndrome des phospholipides. L'un des principaux défis est de préciser ses indications et d'optimiser les schémas thérapeutiques, que ce soit en monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements. Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer pleinement son potentiel dans les MAI.

The treatment of autoimmune diseases has undergone a veritable revolution in recent years with the introduction of therapeutic antibodies. Daratumumab, an anti-CD38, is currently used as a first-line treatment for multiple myeloma. The disrupted expression of CD38 in systemic lupus erythematosus has led to daratumumab being considered for use in this condition, as well as in other autoimmune diseases. Anti-CD38 has shown promising results in systemic lupus erythematosus and more nuanced responses in the management of autoimmune cytopenias, autoimmune encephalitis and phospholipid syndrome. One of the main challenges is to clarify its indications and optimise treatment regimens, whether as monotherapy or in combination with other treatments. Larger-scale studies are needed to confirm these results and fully assess its potential in autoimmune disease.

MOTS-CLÉS :

Maladie auto immune | daratumumab | plasmocytes

Nom du Directeur de Thèse : GIES Vincent