



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Article original

L'infliximab à 3 mg/kg en dose initiale dans la spondylarthrite active résistante aux traitements habituels est efficace, bien toléré et moins coûteux[☆]

Ginette Tenga^{a,1}, Vincent Goëb^{b,1}, Thierry Lequerré^b, Hélène Bacquet-Deschryver^b, Alain Daragon^b, Sophie Pouplin^b, Karine Lanfant-Weybel^b, Xavier Le Loët^b, Bernard Dieu^a, Olivier Vittecoq^{b,*}

^a Service de pharmacie, CHU de Rouen, Rouen 76031 cedex, France

^b IFR-MP 23, Inserm U905, service de rhumatologie, institut de recherche biomédicale, université de Rouen, CHU de Rouen, Rouen 76031 cedex, France

I N F O A R T I C L E

Historique de l'article :
 Accepté le 30 avril 2010

Mots clés :
 Infliximab
 Spondylarthrite ankylosante
 Rhumatisme psoriasique
 Efficacité

R É S U M É

Objectif. – Nous avons évalué l'efficacité, la tolérance et le coût de l'infliximab à la dose initiale de 3 mg/kg administrés en perfusions dans la spondylarthrite ankylosante (SPA) et le rhumatisme psoriasique (RPso). **Méthodes.** – Nous avons suivi rétrospectivement 45 patients consécutifs, naïfs de traitement biologique (11 avaient une forme axiale de SPA, 24 une forme axiale et périphérique de SPA (mixte) et dix patients avaient un RPso), qui ont reçu entre 2002 et 2005 des perfusions de 3 mg/kg d'infliximab après échec des traitements habituels. Les variables suivantes ont été mesurées : score d'évaluation global par le patient (G) et score de douleur (P) mesurés par échelle visuelle analogique (VAS), durée de la raideur matinale, activité de la maladie (BASDAI) et capacité fonctionnelle (BASFI). La réponse au traitement a été évaluée à six et à 12 mois par le score d'activité de la SPA (critères ASAS-20% et ASAS-40%) et par le BASDAI-50. **Résultats.** – Les caractéristiques initiales des 29 hommes et des 16 femmes étaient les suivantes (médiane et écarts) : G-VAS, 70 [13–100] ; P-VAS, 70 [13–100] ; dérouillage matinal, 60 [0–180] mn ; BASDAI, 64,4 [23,9–100] ; BASFI, 57,2 [3,5–98,5]. Tous les symptômes ont diminué significativement ($p < 0,0001$) chez 39 (86,7%) et 24 (53,5%) patients respectivement à six et à 12 mois ; 26 (57,8%) ont répondu au critère ASAS-20 à six mois avec maintien de l'efficacité à un an pour 20 d'entre eux (44,4%) ; 19 (42,2%) et 12 (26,7%) patients ont satisfait au critère BASDAI 50 respectivement à six et à 12 mois. De façon intéressante, presque 30% des patients étaient toujours traités par de faible dose d'infliximab après un suivi de quatre ans.

Conclusion. – Administrés en dose initiale, 3 mg/kg d'infliximab diminuent significativement les symptômes de SPA et de RPso chez plus de 40% des patients, ce dosage présente l'avantage d'une meilleure tolérance et entraîne une réduction des coûts de 33%.

© 2010 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Les spondylarthropathies (SpA) sont un groupe de rhumatismes inflammatoires chroniques comprenant la spondylarthrite ankylosante (SPA), le rhumatisme psoriasique (RPso), l'arthrite réactionnelle, les arthrites associées à une maladie inflammatoire chronique indifférenciée de l'intestin et les SpA indifférenciées [1]. Les SpA présentent des caractéristiques communes, ce qui permet de les classer schématiquement en trois formes : (i) forme axiale pure, associant des atteintes rachidienne, sacro-iliaque et thoracique ; (ii) forme périphérique, avec atteinte des articulations des membres et enthésopathie ; et (iii) formes mixtes qui allient à la fois

des manifestations axiales et périphériques. La prévalence actuelle des SpA est estimée à 0,3% de la population française générale [2]. Les traitements anti-facteurs de nécrose tumorale α (anti-TNF- α) ont montré leur efficacité dans la prise en charge des patients atteints de SpA résistantes aux traitements habituels (DMARDs) et/ou aux traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les agents anti-TNF α sont à présent recommandés chez les patients atteints de SPA remplissant les critères de l'*ankylosing spondylitis assessment score* (ASAS) [3] (c'est-à-dire lorsque le diagnostic de SPA est certain selon les critères de New York modifiées [4]) et avec une activité de la maladie définie par un score de *Bath ankylosing spondylitis disease activity index* (BASDAI) supérieur à 40 pendant quatre semaines ou plus, malgré un traitement standard comprenant deux AINS ou plus successifs à dose maximale pendant trois mois ou plus (uniquement pour les formes axiales), deux infiltrations ou plus intra-articulaire de corticoïdes (atteinte périphérique et tendineuse) et de la sulfasalazine (3 g/jour) administrée pendant quatre mois ou plus (formes périphériques) [5].

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de Joint Bone Spine (doi:10.1016/j.jbspin.2010.04.017).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.vittecoq@chu-rouen.fr (O. Vittecoq).

¹ Les deux auteurs ont contribué de manière équivalente à ce travail.

La dose d'infliximab recommandée par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la SPA et du RPso est de 5 mg/kg administrés en perfusion initiale, suivie par deux autres perfusions de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis toutes les six à huit semaines. Cette dose est différente de celle préconisée dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) qui est de 3 mg/kg, même si celle-ci peut être augmentée jusqu'à 10 mg/kg chez les patients en cas de réponse inadéquate. Dans la SPA et le RPso, la dose de 5 mg/kg a été choisie sur la base d'études réalisées dans la PR qui montraient une efficacité diminuée à long terme avec la dose de 3 mg/kg, en comparaison à la dose de 5 mg/kg [6] et parce que la dose de 5 mg/kg a montré son efficacité dans la maladie de Crohn, maladie extra-articulaire quelquefois associée aux SpA [7]. La dose de 5 mg/kg d'infliximab a été officiellement retenue pour contrôler l'atteinte rachidienne inflammatoire sévère des SpA [8]. L'utilisation de cette dose plus élevée a également été confortée par les résultats d'une étude postmarketing réalisée chez un petit nombre de patients, pendant une courte période, suggérant qu'elle était plus efficace que la dose de 3 mg/kg [9]. Cependant, jusqu'à présent, aucune étude randomisée n'a comparé les différentes doses d'infliximab dans le traitement des SpA. Depuis que l'infliximab a reçu son AMM dans le traitement des SpA, nous avons décidé d'initier le traitement par 3 mg/kg chez les patients atteints de SPA et de RPso, comme chez les patients atteints de PR active, venus consulter dans notre unité d'immunothérapie. La dose et/ou l'intervalle entre les doses étaient ensuite modifiés en fonction de la réponse thérapeutique.

Les objectifs spécifiques de cette étude rétrospective étaient les suivants : (i) évaluer l'efficacité d'une faible dose d'infliximab (3 mg/kg) administrés pendant au moins un an aux patients atteints de SPA ou de RPso, en fonction des scores d'évaluation de la SPA (ASAS-20 % et ASAS-40 %), du BASDAI-50, et/ou du score d'activité de la maladie DAS 28 (DAS28) en fonction du type d'atteinte, et de déterminer (ii) le pourcentage de patients répondeurs à cette dose, (iii) la persistance de l'effet du traitement à cette dose, (iv) les coûts directs de l'infliximab administré à faible dose pendant un an, en comparaison aux 5 mg/kg d'infliximab administrés toutes les six à huit semaines, et (v) la sécurité d'une perfusion initiale de 3 mg/kg d'infliximab, en gardant à l'esprit que certains effets indésirables paradoxaux décrits avec les traitements anti-TNF dans les SpA pouvaient être dose dépendants [10,11].

1. Méthodes

1.1. Méthodologie clinique

Nous avons conduit une analyse rétrospective des dossiers médicaux chez des patients qui présentaient une forme axiale ou mixte (supérieure ou égale à trois synovites) de SPA ou de RPso, satisfaisants aux critères de l'European Spondyloarthritis Study Group, [1] et pour lesquels un traitement par infliximab a été débuté entre 2002 et 2005. Ces patients ont été suivis dans notre unité d'immunothérapie où une évaluation standardisée a été réalisée. Les paramètres suivants ont été mesurés à chaque visite : nombre de réveils nocturnes, durée de la raideur matinale (mn), BASDAI et *bath ankylosing spondylitis functional index* (BASFI), autoévaluation par VAS pour la douleur (PVAS, 0–100), activité globale de la maladie (GVAS, 0–100) et asthénie. Par analogie avec la PR, le DAS28 a été calculé chez les patients qui présentaient une forme périphérique de RPso. La vitesse de sédimentation globulaire à la première heure (VS), la protéine C-réactive (CRP), et les traitements associés (AINS, analgésiques, glucocorticoïdes, DMARDs) ont également été colligés.

Les 45 patients remplissaient les critères de l'ASAS pour le traitement anti-TNF- α . L'infliximab (3 mg/kg) a été perfusé aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les huit semaines. Les différents paramètres

nécessaires à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique ont été notés dans les dossiers médicaux des patients. Le critère d'efficacité principal était la réponse au critère ASAS-20 [3]. Les critères secondaires étaient l'ASAS-40 et le BASDAI-50, ainsi que le DAS28 pour évaluer l'atteinte périphérique chez les patients atteints de RPso. Tous les paramètres d'évaluation ont été mesurés avant chaque perfusion d'infliximab. La réponse thérapeutique était évaluée tous les trois mois par le score ASAS-20. Lorsqu'une amélioration de 20 % ou plus était présente, le traitement par 3 mg/kg était poursuivi ; si le seuil n'était pas atteint, la dose était augmentée à 5 mg/kg. L'intervalle entre les perfusions était raccourci à sept ou six semaines si l'efficacité ne durait pas huit semaines. Au contraire, cet intervalle pouvait être prolongé jusqu'à neuf semaines, si l'efficacité persistait pendant huit semaines.

1.2. Évaluation des coûts

Le coût direct de perfusions de 3 mg/kg d'infliximab a été comparé au coût d'un traitement par 5 mg/kg s'il avait été utilisé. Le nombre de perfusions de 3 mg/kg d'infliximab administrés à chaque patient pendant un an a été calculé, ainsi que la moyenne du poids de chaque patient sur l'année, à partir des poids notés à chaque visite. Nous avons ensuite pu déterminer le nombre d'ampoules qu'il aurait fallu pour chaque patient si le dosage administré avait été de 5 mg/kg toutes les six ou huit semaines. Ces chiffres ont été additionnés et multipliés par 572,78 euros, correspondant au prix de chaque flacon.

1.3. Analyses statistiques

Les valeurs des paramètres d'évaluation à six et 12 mois ont été comparées aux valeurs initiales à l'aide du test de Wilcoxon apparié ou du test *U* de Mann-Whitney. La significativité était définie par un $p < 0,05$. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer l'efficacité persistante d'une faible dose d'infliximab en traitement de maintien.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques de la population étudiée

Les dossiers médicaux de 45 patients (35 avec SPA et dix avec RPso) sur un total de 97 patients années ont été évalués. Leurs caractéristiques initiales sont résumées dans le [Tableau 1](#).

Aucun patient n'avait d'atteinte périphérique seule, alors que 31/45 (68,9 %) d'entre eux avaient une atteinte mixte (axiale et périphérique). Quatorze patients prenaient des AINS, et 18 prenaient un AINS en association avec un DMARD (méthotrexate ou sulfasalazine). Dix-huit autres ne recevaient pas de DMARD.

2.2. Réponse thérapeutique pendant la première année de suivi

Les résultats des principaux critères d'efficacité pour les 45 patients sont présentés dans le [Tableau 2](#). Comme six patients ont eu besoin d'une augmentation de leur traitement à 5 mg/kg avant six mois, et 15 autres entre six et 12 mois ; respectivement 39 et 24 patients, ont été évalués à ces périodes.

À six et 12 mois, les différents paramètres étudiés (BASDAI, BASFI, P-EVA, DAS28 pour le RPso, et durée de la raideur matinale) ont montré que de petites doses d'infliximab entraînaient une amélioration significative ($p < 0,0001$). En effet, le score de BASDAI médian était nettement inférieur à 40, seuil qui définit l'activité rhumatismale, et avait diminué de presque 40 points par rapport à l'inclusion dans l'étude. Comme cela est décrit dans le [Tableau 2](#), parmi les 45 patients étudiés, l'efficacité d'une dose de 3 mg/kg

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387674>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387674>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)