



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Article original

Les anti-TNF α n'augmentent pas la charge virale EBV dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante[☆]

Marion Couderc^{a,*}, Sarah Payet^a, Cécile Henquell^b, Jean-Jacques Dubost^a, Martin Soubrier^a

^a Service de rhumatologie, CHU Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

^b Laboratoire de virologie, CHU Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 3 février 2010

Disponible sur Internet le 8 juin 2010

Mots clés :

Anti-TNF α

Virus d'Epstein Barr

Lymphome non-hodgkinien

Polyarthrite rhumatoïde

Spondylarthrite ankylosante

RÉSUMÉ

Objectifs. – Le risque de lymphome est accru dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), contrairement à la spondylarthrite ankylosante (SA). Le rôle de l'EBV dans la survenue des lymphomes au cours de la PR reste discuté.

Méthode. – Nous avons étudié de manière prospective l'évolution de la charge virale EBV (CvEBV) de patients atteints de PR ou de SA traités par anti-TNF α , ainsi que le lien avec l'activité de la maladie.

Résultats. – Les 46 patients atteints de PR (femmes : 82,6%), étaient âgées de $52,7 \pm 11,3$ ans. La CvEBV a été contrôlée à $9,72 \pm 5,7$ mois. Elle est devenue positive chez cinq patients et a augmenté chez un autre (quatre sous étanercept, un sous adalimumab, un sous infliximab). Elle est devenue négative chez six patients (cinq patients sous adalimumab, un sous étanercept). Le DAS28 est passé de $4,78 \pm 1,1$ à l'inclusion à $2,94 \pm 1,24$. Les 27 patients atteints de SA (hommes : 81,5%) étaient âgés de $45,1 \pm 12,7$ ans. La CvEBV a été contrôlée à $12,9 \pm 10,6$ mois. Elle est devenue positive chez deux patients (7,4%) (un sous infliximab, un sous adalimumab), indétectable chez un patient sous adalimumab. Sous traitement, le BASDAI est passé de $55,1 \pm 16,2$ à $17,8 \pm 18,6$. Une CvEBV positive est plus fréquente dans la PR que dans la SA ($p=0,039$). Aucun cas de lymphome n'a été recensé.

Conclusion. – L'introduction d'un traitement anti-TNF α n'influence pas la CvEBV de patients traités pour une PR ou une SA.

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

1. Introduction

Le risque de lymphome non hodgkinien est accru dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'activité inflammatoire de la PR est fortement associée au risque de développer un lymphome [1]. Il n'existe pas d'augmentation du risque de lymphome au cours des spondylarthropathies (SPA) [2], dont la spondylarthrite ankylosante (SA). Le rôle des traitements immunosuppresseurs, qu'il s'agisse du méthotrexate (MTX) ou des anti-TNF α , dans la survenue de lymphome au cours de la PR reste débattu. Le virus Epstein Barr (EBV) est un candidat potentiel dans la physiopathogénie de la PR. Son rôle dans la survenue des lymphomes observés au cours de la PR reste discuté [3–4]. L'étude française des lymphomes survenus sous MTX n'a pas montré d'augmentation du risque de lymphomes hodgkiniens dans les PR traités par MTX [5]. À l'inverse, le risque de maladie de Hodgkin était plus élevé et dans cinq cas sur sept, l'EBV était présent. Il existe cependant de nombreuses observations de patients atteints de PR et traités par MTX, chez lesquels se sont

développés des lymphomes EBV positifs régressant à l'arrêt du traitement immunosuppresseur [6–10]. Peu de données existent sur le rôle de l'EBV dans la survenue de lymphomes sous anti-TNF α . L'observatoire Ratio a permis de recueillir, sur une période de trois ans, 38 lymphomes [11]. Trois lymphomes étaient liés à l'EBV et un est survenu chez un patient ayant une SA jamais traitée par MTX. Deux observations de lymphome EBV + régressant à l'arrêt du traitement anti-TNF ont été rapportées [12–13]. La surveillance de la charge virale sous traitement immunosuppresseur semblant être un moyen fiable pour prédire la survenue d'un lymphome EBV induit, nous avons étudié de façon prospective la charge virale chez les patients que nous avons traités par anti-TNF α [14].

2. Méthodes

Dans cette étude prospective, nous avons inclus 46 patients atteints de PR, 27 patients atteints de SA chez qui un traitement anti-TNF α a été débuté selon les recommandations en vigueur [15]. La charge virale a été mesurée avant de débiter le traitement et en cours de traitement par la trousse EBV R-Gène (Argène). Il s'agit d'une technique de quantification de l'ADN EBV sur sang total, avec une sensibilité (seuil de détection) de 182 copies EBV/mL de sang total, et un seuil de quantification fixé à 1000 copies EBV/mL

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mcouderc@chu-clermontferrand.fr (M. Couderc).

de sang total. Une variation de la charge virale réalisée sur deux prélèvements différents est considérée comme significative en cas d'augmentation ou de diminution d'un facteur 3, soit une variation de $0,5 \log_{10}$ copies EBV/mL de sang total.

Le dosage de contrôle de la charge virale EBV était effectué au cours des visites de suivi des patients sous anti-TNF. Pour 19 patients, plusieurs dosages ont été faits lors des différentes visites. La durée de suivi correspond à l'intervalle de temps entre la première et la dernière charge virale EBV.

Les paramètres d'activité de la PR ont été recueillis à l'inclusion et lors du contrôle de la charge virale. Ceux-ci comportaient le nombre d'articulations douloureuses sur 28, le nombre de synovites sur 28, l'échelle visuelle analogique (EVA) pour l'état de santé (0–100 mm), l'EVA pour la douleur (0–100 mm), la VS (mm à la première heure), la CRP (mg/l) et le DAS28.

De la même façon, les paramètres d'activité de la SA ont été recueillis. Ceux-ci comportaient : le Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), le Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index (BASFI), l'EVA pour l'état de santé (0–100 mm), l'EVA pour la douleur axiale et articulaire (0–100 mm), le nombre d'articulations douloureuses sur 78, le nombre d'articulations gonflées sur 76, la VS et la CRP.

2.1. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne avec les écarts-types. La recherche de corrélation entre les variables quantitatives a été réalisée par le test de Spearman.

3. Résultats

Les 46 patients atteints de PR étaient des femmes dans 82,6% des cas, avec un âge moyen de $52,7 \pm 11,3$ ans (25–73 ans, médiane 52,5 ans). Quarante-quatre patients recevaient un traitement de fond (MTX : 24 patients, léflunomide : sept patients, MTX et salazopyrine : six patients, MTX et salazopyrine et hydroxychloroquine : trois patients, MTX et hydroxychloroquine : deux patients, MTX et léflunomide : un patient, léflunomide et hydroxychloroquine : un patient). La posologie moyenne de MTX était de $14 \pm 2,9$ mg/semaine. Vingt-sept patients (59,5%) recevaient une corticothérapie, à la posologie moyenne de $8,1 \pm 3,3$ mg/jour. Le traitement anti-TNF α institué a été de l'éтанercept chez 27 (58,7%) patients, de l'adalimumab chez 15 (32,6%) et de l'infliximab chez quatre (8,7%). Le contrôle de la charge virale a été effectué après $9,7 \pm 5,7$ mois. À l'inclusion, la charge virale était indétectable chez 33 (70,2%) des 46 patients. Chez les 13 autres patients, la charge virale était de 9389 copie/ml de sang ($3,47 \log_{10} \pm 0,45$). La CvEBV initiale n'était pas corrélée à l'activité de la PR définie par le DAS28. La charge virale qui était indétectable est devenue positive chez cinq patients. Elle a augmenté de façon significative chez un autre. Quatre patients recevaient de l'éтанercept, un de l'adalimumab, le dernier de l'infliximab. La charge virale est devenue négative chez six patients (26%). Cinq patients étaient traités par adalimumab, un par éтанercept. Six patients n'ont pas vu de variation significative de leur charge virale. Lors du contrôle, la charge virale était en moyenne 6437 copies/ml de sang ($3,63 \log_{10} \pm 0,52$). Le DAS28 moyen est passé de $4,7 \pm 1,1$ (2,2–5,5) à l'inclusion à $2,9 \pm 1,2$. Trente-trois patients (71,7%) ont eu une bonne réponse Eular (variation DAS > 1,2 et DAS final < 3,2), sept (15,2%) une réponse Eular modérée (variation DAS > 1,2 mais DAS final > 3,2), les six autres (13,1%) étaient non répondeurs.

Les 27 patients atteints de SPA étaient des hommes (81,5%) avec un âge moyen de $45,1 \pm 12,7$ ans. Deux patients avaient un traitement de fond (un du MTX, un de la salazopyrine), 11 des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le traitement anti-TNF α institué a

été de l'adalimumab chez 13 patients (48,2%), de l'éтанercept chez sept patients (25,9%) et de l'infliximab chez sept patients (25,9%). Le contrôle de la charge virale a été effectué après $12,9 \pm 10,6$ mois. À l'inclusion, la charge virale était indétectable chez 25 des 27 patients (92,6%) des patients. Chez les deux autres patients, la charge virale était de 23136 copies/ml ($4,15 \pm 0,46 \log_{10}$ copie/ml). Lors du contrôle, la CvEBV est devenue positive chez deux (7,4%) patients. L'un était traité par infliximab, l'autre par adalimumab. Chez un patient traité par adalimumab, la charge virale est devenue indétectable. Lors du contrôle la charge virale était en moyenne 2522 copies/ml, ($3,33 \pm 0,24 \log_{10}$ copies/ml). Sous traitement, le BASDAI moyen initial est passé de $55,1 \pm 16,2$ à $17,8 \pm 18,6$.

Une CvEBV positive est plus souvent observée dans la PR que dans la SA (13/46 versus 2/27, $p = 0,039$). La variation de la charge virale n'a pas été significativement différente selon le rhumatisme traité ni selon le type d'anti-TNF.

Dix-huit patients (dix atteints d'une PR et huit d'une SA) ont eu des dosages intermédiaires de charge virale EBV (16 patients ont eu un dosage et deux patients deux dosages). Quatorze patients (six PR et huit SA) avaient une charge virale nulle aux différents dosages. Trois patients atteints de PR avaient un dosage intermédiaire positif se normalisant au contrôle (5870 copies/ml – $3,77 \log_{10}$ pour un patient, 4988 copies/ml – $3,70 \log_{10}$ pour le deuxième et 3004 copies/ml – $3,48 \log_{10}$ pour le troisième). Un patient atteint de PR dont la charge virale EBV s'est positivée au contrôle final, avait un dosage intermédiaire nul.

4. Discussion

Nous n'avons pas montré de fluctuation significative de la charge virale chez des patients que nous avons traités par anti-TNF α pour une PR ou pour une SA. Au cours de la PR, six patients ont une charge virale stable. La charge virale est devenue positive chez cinq patients mais à de faibles taux alors qu'elle est devenue négative chez six autres patients. Au cours de la SA traitée par anti-TNF α , chez un patient la charge virale est restée stable, s'est positivée chez un autre et s'est négativée chez le dernier.

Au cours de la PR, l'évolution de la charge virale sous anti-TNF α a fait l'objet de deux publications [16–17]. Torre-Cisneros et al. ont étudié l'évolution de la charge virale chez 15 patients traités par infliximab à la deuxième et sixième semaines du traitement. Aucune réactivation n'a été observée à la sixième semaine [16]. Balandraud et al. ont étudié la CvEBV dans les cellules mononuclées chez 135 patients ayant une PR, tous les six mois durant cinq ans. Dix-neuf patients étaient traités par MTX, 68 par infliximab et 48 par éтанercept [17]. Le traitement anti-TNF α n'a pas modifié de façon significative la charge virale durant les cinq années de suivi. Avec le MTX, la charge virale avait tendance à diminuer mais cette diminution n'était pas significative. Il faut cependant mentionner que chez la plupart des patients, la première quantification a eu lieu après le début du traitement [17]. Il n'existe pas de données dans la littérature sur les variations de la CvEBV chez les patients ayant une SA traitée par anti-TNF α . Au cours du traitement de la maladie de Crohn, Lavagna et al. ont étudié les variations de la charge virale dans les cellules mononuclées chez 60 patients à l'inclusion, puis à la deuxième, sixième et 14^e semaine du traitement [18]. La charge virale a été transitoirement positive chez quatre patients mais elle est devenue négative lors des contrôles. Nos résultats, ainsi que ceux de la littérature, n'apportent ainsi pas d'élément pour penser que le traitement anti-TNF α entraîne une modification significative de la CvEBV.

Les rapports de l'EBV avec la PR et les lymphomes observés au cours de la PR restent débattus. Au cours de la PR, la charge virale en EBV des cellules mononuclées du sang circulant est plus élevée dans la PR que chez les témoins [19–23]. Dans notre étude,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3388154>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3388154>

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