



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



Article original

## Maintien de la réponse clinique au traitement par infliximab au cours de la spondylarthrite ankylosante : suivi à six ans<sup>☆</sup>

Ioanna Saougou, Theodora E. Markatseli, Paraskevi V. Voulgari, Alexandros A. Drosos\*

Service de médecine interne, clinique de rhumatologie, faculté de médecine, université de Ioannina, 45110 Ioannina, Grèce

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 10 février 2010

Disponible sur Internet le 18 mai 2010

Mots clés :

Spondylarthrite ankylosante

Agents anti-TNF $\alpha$

Infliximab

BASDAI

ASAS

### RÉSUMÉ

**Objectifs.** – Évaluer l'efficacité, la tolérance et les arrêts de traitement chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA), traités par infliximab, ainsi que le taux de maintien thérapeutique à six ans.

**Méthodes.** – Quarante patients atteints de SA, traités par infliximab, ont été inclus dans cette étude ouverte. L'ensemble des patients remplissait les critères de New York modifiés pour la SA. L'infliximab a été administré par voie intraveineuse (5 mg/kg) aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les huit semaines, pendant six ans. Les données sur l'efficacité du traitement, la tolérance, les effets indésirables et les arrêts ont été recueillies. L'amélioration clinique, se traduisant par une diminution de 50 % du score Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI 50) et de 20 % et 40 % du score Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS 20 et 40), a également été évaluée.

**Résultats.** – Les scores BASDAI et ASAS se sont améliorés au cours de la première année et se sont maintenus au cours des six années de traitement. Plus précisément, après six années de traitement, le score BASDAI 50 a été atteint chez 65 % des patients (26/40), le score ASAS 20 chez 72,5 % (29/40) et le score ASAS 40 chez 70 % (28/40). L'amélioration clinique a été associée à une réduction des marqueurs de la phase aiguë, tels que la protéine C-réactive. Le taux de maintien de l'infliximab a été de 95 % après les première et deuxième années de traitement, de 80 % après la troisième et de 72,5 % après la quatrième. Il est resté stable au cours des cinquième et sixième années de traitement. Chez cinq patients, la dose d'infliximab a été augmentée et chez trois patients, l'intervalle de temps entre deux perfusions a été raccourci. Au total, 11 patients ont interrompu le traitement pendant la période de l'étude, trois en raison d'effets indésirables, deux en raison d'un manque d'efficacité et six ont été perdus de vue.

**Conclusion.** – L'infliximab est un traitement efficace, sûr et bien toléré chez les patients atteints de SA. La réponse clinique se maintient à six ans et est associée à un taux élevé de maintien thérapeutique de 72,5 %.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.

### 1. Introduction

La spondylarthrite ankylosante (SA) est une maladie inflammatoire chronique d'évolution progressive. Sa prévalence est de 0,1 à 1,1 % de la population caucasienne adulte dans le monde [1,2]. Elle affecte principalement des patients jeunes, entre la deuxième et la troisième décennie de vie [3]. Les principales atteintes de la SA sont le rachis, les articulations sacro-iliaques et les enthèses [4,5], mais des atteintes articulaires périphériques ou extra-articulaires peuvent survenir, comme les uvéites ou les maladies inflammatoires de l'intestin [6]. Les possibilités thérapeutiques chez les

patients atteints des formes les plus sévères de SA sont longtemps restées limitées. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la kinésithérapie constituent la base du traitement antalgique des rachialgies. Aucun médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD) n'a montré d'efficacité dans l'atteinte axiale [7,8], à l'exception de la sulfasalazine qui n'a montré qu'une efficacité limitée chez les patients ayant une atteinte périphérique [9]. La présence d'une inflammation à l'interface entre le cartilage et l'os a été mise en évidence par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [10–12] et par l'analyse en immunohistochimie des biopsies des articulations sacro-iliaques [13–15]. De plus, il a été montré que l'acide ribonucléique (ARN) messager et la protéine du *tumor necrosis factor* (TNF)  $\alpha$  étaient exprimés dans les articulations sacro-iliaques enflammées à un stade précoce de la maladie [13,16]. Les agents thérapeutiques ciblant le TNF $\alpha$ , cytokine pro-inflammatoire, ont donc été proposés comme de nouvelles alternatives thérapeutiques dans la SA. L'infliximab, un anticorps monoclonal chimérique IgG1, est l'un des trois princi-

<sup>☆</sup> 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.2010.02.014).

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : adrosos@cc.uoi.gr (A.A. Drosos).

paux agents biologiques anti-TNF $\alpha$ . L'efficacité à court terme de l'infliximab a été démontrée dans de nombreuses études chez des patients atteints de SA, mais les données à long terme sont rares [17–21]. Nous avons récemment rapporté les bénéfices du traitement par infliximab et son excellent taux de maintien de 77,9% [22]. Nous avons évalué, dans cette étude observationnelle ouverte, l'efficacité, la toxicité et les causes d'arrêt du traitement à long terme chez les patients atteints de SA.

## 2. Méthodes

Quarante patients atteints de SA selon les critères de New York modifiés [23] ont été inclus entre janvier et juillet 2003. Tous les patients avaient une spondylarthropathie axiale active et ont été traités par infliximab (5 mg/kg) par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les huit semaines. En cas de réponse clinique insuffisante, l'intervalle de temps entre les perfusions a été réduit à six semaines. Tous les patients ont été suivis selon un protocole standardisé, approuvé par le Comité scientifique institutionnel de l'hôpital universitaire de Ioannina. Au cours de la période de l'étude, les données concernant l'efficacité de l'infliximab, sa toxicité, sa tolérance et les motifs d'arrêt ont été recueillies. Les patients ont été exclus de l'étude en cas de tuberculose latente ou active prouvée, de tumeurs ou hémopathies malignes et d'insuffisance cardiaque congestive. Les critères de jugement principaux ont été l'efficacité, la tolérance et les causes d'arrêt de l'infliximab à long terme. Pour l'ensemble des patients, la dernière visite de suivi a eu lieu en juillet 2009.

### 2.1. Évaluation

Afin de mesurer les bénéfices cliniques du traitement par infliximab, des instruments validés ont été utilisés. Le score Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), qui comporte six questions (à la fois qualitatives et quantitatives) relatives à la fatigue, aux rachialgies, aux arthrites périphériques, aux enthésites et à la raideur matinale, a été utilisé pour mesurer l'activité de la maladie [24]. La réponse thérapeutique a été évaluée par le score Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS) 20% et 40% et par le score ASAS cinq critères sur six [25]. Ces critères d'amélioration sous traitement comportent quatre domaines : l'évaluation globale par le patient, la douleur, la fonction (représentée par le score du Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI]) et la raideur matinale (représentée par la moyenne des deux dernières questions du BASDAI relatives à la raideur matinale). Une réponse thérapeutique selon les critères ASAS est caractérisée par une amélioration d'au moins 20% et d'au moins dix points en valeur absolue, sur une échelle de 0 à 100, dans trois des domaines. Par ailleurs, il ne doit pas exister de détérioration dans les autres domaines (au moins 20% et changement en valeur absolue d'au moins dix points sur une échelle de 0 à 100 mm). Une réponse clinique selon les critères ASAS 40% est définie de la même manière que pour les critères ASAS 20%, par une amélioration d'au moins 40% et d'au moins 20 points en valeur absolue, sur une échelle de 0 à 100 mm, dans au moins trois des quatre domaines, sans détérioration dans les autres domaines. Afin de remplir cinq des six critères ASAS, une amélioration de 20% dans n'importe lequel des cinq domaines parmi les six suivants est nécessaire : les quatre domaines utilisés pour les scores ASAS 20 et 40 et les marqueurs de la phase aiguë [évalués par la protéine C-réactive (CRP) et la mobilité rachidienne mesurée par le score Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)]. Les évaluations globales par le patient et le médecin et la douleur ont été mesurées au moyen d'échelles numériques allant de 0 à 10. Enfin, les paramètres biologiques inflammatoires, comprenant la CRP et la vitesse de sédimentation (VS) ont été

**Tableau 1**

Caractéristiques démographiques et cliniques des 40 patients atteints de spondylarthrite ankylosante et traités par infliximab.

Hommes n (%)	40 (100)
Âge (ans), moyenne (S.D.)	41,3 (10,5)
Durée d'évolution de la maladie (ans), moyenne (S.D.)	15,2 (7,7)
Atteinte articulaire périphérique n (%)	9 (22,5)
Antécédent d'uvéïte n (%)	7 (17,5)
Traitement par MTX n (%)	4 (10)
Traitement par AINS n (%)	35 (87,5)
Corticothérapie (5 mg/j) n (%)	4 (10)
BASDAI, moyenne (S.D.)	62,8 (11,9)
VS (mm/1 h), moyenne (S.D.)	33,2 (18,2)
CRP, moyenne (S.D.)	23,2 (19,2)

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; MTX : méthotrexate ; VS : vitesse de sédimentation ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CRP : protéine C-réactive.

recueillis pour l'ensemble des patients (valeurs normales pour la CRP inférieure à 6 mg/l et pour la VS inférieure à 20 mm à la première heure).

### 2.2. Monitorage

Une numération formule sanguine complète comportant une numération différentielle et plaquettaire, les valeurs sériques des enzymes hépatiques, de la bilirubine, de l'albumine, du glucose et de la créatinine et une analyse urinaire ont été obtenues avant le traitement et à chaque visite du patient. Enfin, 2 ml de sérum par patient (à chaque visite) ont été recueillis et stockés à  $-20^{\circ}\text{C}$  pour mesurer le profil des anticorps.

### 2.3. Analyse statistique

Des méthodes standardisées d'analyse de survie (Kaplan-Meier) ont été utilisées, pour lesquelles les critères ont été l'interruption de l'infliximab en raison d'effets indésirables et/ou d'un manque d'efficacité et/ou d'un échec du traitement. Afin de comparer les différences moyennes aux différents temps (de l'inclusion à six ans), un test *t* à échantillons appariés a été appliqué. En raison d'une distribution non normale, un test non paramétrique (test de Wilcoxon) a été utilisé pour la CRP et la VS. Les critères de jugement primaires, en l'occurrence les critères de réponse BASDAI et ASAS, ont fait l'objet d'une analyse en intention de traiter (ITT).

## 3. Résultats

L'ensemble des 40 patients inclus dans cette étude observationnelle était éligible à un traitement par anti-TNF. Leur test cutané à la tuberculine était négatif et leur radiographie de thorax normale. Une atteinte axiale était présente chez tous, six avaient également une atteinte périphérique et sept un antécédent d'uvéïte. Le **Tableau 1** résume les caractéristiques cliniques et démographiques des patients au moment de l'inclusion. Il s'agissait d'hommes, âgés de 41,3 ( $\pm 10,5$ ) ans en moyenne et dont la maladie évoluait depuis 15,2 ( $\pm 7,7$ ) ans en moyenne. Quatre étaient sous méthotrexate (MTX), quatre sous prednisone (5 mg/j) et une majorité était dépendante aux AINS (35/40, 87,5%). Tous les patients avaient une maladie active avec à l'inclusion un score BASDAI élevé (de 62,8  $\pm 11,9$  en moyenne) et des taux de CRP élevés (23,2  $\pm 19,2$  en moyenne).

### 3.1. Efficacité

Comme le montrent les **Fig. 1 et 2**, les scores BASDAI et ASAS (analysés en ITT), après l'instauration du traitement par infliximab,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3388157>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3388157>

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