



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Pertinence clinique de la détection précoce des anticorps anti-adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique : étude multicentrique prospective[☆]



Ariela Hoxha^{a,*}, Antonia Calligaro^a, Marta Tonello^a, Roberta Ramonda^a, Antonio Carletto^b, Giuseppe Paolazzi^c, Roberto Bortolotti^c, Teresa Del Ross^a, Chiara Grava^d, Massimo Boaretto^d, Maria Favaro^a, Vera Teghil^a, Amelia Ruffatti^a, Leonardo Punzi^a

^a Unité de rhumatologie, département de médecine, université de Padoue, Via Giustiniani 2, 35128 Padoue, Italie

^b Unité de rhumatologie, département de médecine, université de Vérone, Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Vérone, Italie

^c Unité de rhumatologie, hôpital S. Chiara, Largo Medaglie D'oro 9, 38122 Trente, Italie

^d Département de médecine, hôpital S. Martino, Viale Europa, 22, 32100 Belluno, Italie

INFORMATIONS

Historique de l'article :

Accepté le 15 avril 2015

Disponible sur Internet le 15 décembre 2016

Mots clés :

Anticorps anti-adalimumab
Polyarthrite rhumatoïde
Spondylarthrite ankylosante
Rhumatisme psoriasique

RÉSUMÉ

Objectifs. – Évaluer la pertinence des anti-anticorps, (Ac) anti-adalimumab (ADA) et leur relation avec les caractéristiques cliniques et biologiques dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SpA) et le rhumatisme psoriasique (RP).

Méthodes. – Cinquante-huit patients atteints de PR, SpA et RP ont été inclus de façon prospective. Les caractéristiques cliniques et biologiques, l'activité de la maladie, les anticorps anti-ADA, anti-nucléaires (ANA), anti-ADN double-brin (db), anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) et anti-phospholipides (aPL) ont été évalués à l'inclusion et après 4, 12 et 24 semaines de traitement par l'adalimumab.

Résultats. – Des Ac anti-ADA ont été observés chez 11/58 (19 %) des patients. Ils ont été détectés à partir de la quatrième semaine de traitement chez 90,9 % des sujets positifs. Une réponse anti-ADA positive a été associée de manière significative à des niveaux sériques moyens d'adalimumab plus faibles ($p = 0,028$). L'échec du traitement a été observé chez 20/58 (34,5 %) des patients et a été associé de manière significative à des Ac anti-ADA ($p = 0,035$). Les taux sériques moyens d'adalimumab étaient significativement plus faibles chez les patients présentant un échec de traitement que chez les répondeurs, à la fois dans l'ensemble de la cohorte ($p = 0,005$) et dans le groupe de patients positifs pour les anti-ADA ($p = 0,006$). Des événements indésirables sont survenus plus souvent chez les patients ayant des anti-ADA que chez les patients qui n'en n'avaient pas (27,3 vs. 14,9 %).

Conclusions. – Les Ac anti-ADA pourraient être considérés comme un marqueur précoce d'une mauvaise réponse clinique au traitement par l'adalimumab. Le suivi des ANA/anti-ENA/aPL en routine ne s'est pas révélé comme un outil utile pour prédire le développement des Ac anti-ADA.

© 2016 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les traitements ciblés dirigés contre les anti-TNF- α ont révolutionné le traitement des maladies inflammatoires chroniques,

comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SpA) et le rhumatisme psoriasique (RP). Ils ne donnent cependant qu'un taux de réponse de 60–70 % [1–3]. Par ailleurs, certains patients ne présentent pas de réponse efficace (échec primaire) [2–6] ou peuvent perdre cette efficacité au fil du temps malgré une bonne réponse initiale (échec secondaire) [1–4,7–10]. En outre, des événements indésirables importants peuvent se produire pendant le traitement par anti-TNF- α [2–6].

La génération d'anticorps anti-médicament (AAM) est de plus en plus reconnue comme un mécanisme expliquant l'échec des médicaments anti-TNF- α dans les maladies inflammatoires

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.04.020>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : arielahoxxa@hotmail.com (A. Hoxha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2016.11.007>

1169-8330/© 2016 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

chroniques [11]. Cette absence de réponse clinique chez les patients ayant des AAM peut être expliquée par la formation de complexes immuns entre les inhibiteurs du TNF- α et les AAM, supprimant l'activité du médicament et donc son action thérapeutique. Ceci peut être lié à une augmentation de la clairance du médicament du fait de la formation de complexes immuns, ce qui diminue les concentrations sériques du médicament [12–14] ou à une neutralisation directe en affectant la fixation de ce dernier sur le TNF- α [15]. Malgré les implications cliniques et économiques importantes liées à l'échec primaire ou secondaire des médicaments anti-TNF- α , aucune hypothèse de travail orientant les recherches futures n'a été formulée. Une étude prospective multicentrique recherchant les anticorps dirigés contre l'adalimumab (anti-ADA) chez des patients atteints de PR, SpA et RP traités par l'adalimumab (ADA) a été conçue pour évaluer la pertinence de la détection des Ac anti-ADA et leur relation avec certains paramètres cliniques et biologiques.

2. Méthodes

2.1. Population étudiée

Cinquante-huit patients suivis dans quatre centres de rhumatologie italiens (Belluno, Padoue, Trente et Vérone) ont été inclus de façon prospective entre juillet 2011 et mai 2013. Atteints de PR, SpA et RP, ils ont été diagnostiqués conformément aux critères de l'« American college of rheumatology/European league against rheumatism » [16], aux critères de New York modifiés en 1984 [17] et aux critères de Vasey-Espinosa [18]. Les critères cliniques de sélection des patients étaient un diagnostic de PR, SpA et RP datant d'au moins 6 mois. L'activité de la maladie a été définie respectivement selon un score d'activité de la maladie sur 28 articulations évalué par la protéine C-réactive (DAS28-CRP) $\geq 3,2$, un BASDAI ≥ 4 et un DAS28-CRP $\geq 3,2$. Les critères d'exclusion de l'étude comprenaient des antécédents de tumeurs malignes, un diabète, une insuffisance cardiaque NYHA II-IV, une tuberculose active, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, ou des infections sévères nécessitant une hospitalisation, une maladie démyélinisante du système nerveux central, une grossesse et l'allaitement.

Tous les patients étaient naïfs d'ADA et le médicament a été administré à la dose de 40 mg toutes les deux semaines.

L'étude a été réalisée en conformité avec les principes énoncés dans la déclaration d'Helsinki et tous les participants ont donné leur consentement après information.

2.2. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique de 24 semaines de type « open-label ». L'activité de la maladie a été évaluée à l'inclusion, puis à 4, 12 et 24 semaines. La réponse à l'ADA a été définie selon l'EULAR comme une réponse bonne et modérée (amélioration du DAS28-CRP $> 1,2$ et DAS28-CRP $\leq 3,2$) pour la PR et le RP périphérique selon des critères nationaux et internationaux [19,20] et une amélioration de 50 % ou une amélioration absolue de deux points du BASDAI (échelle : 0–10) [21] pour la SpA et le RP axial.

Des échantillons de sang ont été prélevés avant l'administration de l'ADA (référence), puis à 4, 12 et 24 semaines ; une partie du sérum et du plasma a été stockée à -80°C pour la détection des anticorps anti-ADA, anti-nucléaires (ANA), anti-ADN double-brin (db), anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) et anti-phospholipides (aPL). Le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) ont également été testés.

2.3. Examens biologiques

Les anticorps IgG anti-ADA et les taux sériques d'adalimumab ont été testés en suivant les instructions du fabricant à l'aide

de kits Elisa commerciaux (Immunodiagnostik AG, Bensheim, Allemagne) fournis par Technogenetics (Milan, Italie). La valeur seuil des anticorps anti-ADA a été déterminée comme deux fois la densité optique du contrôle négatif fourni par le fabricant, tandis que les taux sériques d'adalimumab ont été évalués en utilisant un algorithme à 4 paramètres construit à partir de 7 échantillons étalons ; la limite de détection du dosage a été déterminée à $0,04 \mu\text{g/L}$ d'adalimumab. Les ANA et anti-ADN double brin ont été testés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2 et crithidia lucilae, respectivement, les anti-ENA par une contre-immunoelectrophorèse développée au laboratoire. Les anticorps IgG/IgM anti-cardiolipine (aCL) et les IgG/IgM anti- $\beta 2$ Glycoprotéine I (anti- $\beta 2$ GPI) ont été mesurés en utilisant des méthodes ELISA mises au point au laboratoire, comme décrit par ailleurs [22,23]. L'anticoagulant lupique (LA) a été détecté conformément aux lignes directrices mises à jour [24] à l'aide du temps de venin de vipère Russell dilué et du temps de thromboplastine partielle activée diluée comme tests de dépistage. Les FR et les ACPA ont été testés respectivement par néphélométrie et à l'aide de kits Elisa commerciaux.

2.4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le test exact de Fisher pour évaluer l'association entre la présence d'anticorps anti-ADA et la réponse clinique, les effets indésirables, le traitement par méthotrexate (MTX), la présence de FR, d'ACPA et d'autres auto-anticorps ; les *odds ratios* (OR) avec un intervalle de confiance de 95 % (CI 95 %) ont également été calculés. La prévalence des anticorps anti-ADA et des autres auto-anticorps dans les différentes maladies a été évaluée à l'aide d'un test χ^2 ; les comparaisons des valeurs moyennes d'anticorps ont été effectuées en utilisant un test U de Mann-Whitney. Afin d'évaluer si les taux d'adalimumab chez les patients ayant des anti-ADA étaient significativement plus faibles que chez les patients sans anti-ADA, la comparaison des taux moyens d'adalimumab a été réalisée en utilisant un test U de Mann-Whitney. Un test Anova a été utilisé pour l'analyse entre différents groupes. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

3. Résultats

3.1. Relation entre les anticorps anti-ADA et les caractéristiques cliniques et de laboratoire

Cinquante-huit patients, 35 femmes et 23 hommes avec un âge moyen de $45,9 \pm 12,7$ ans, de 18 à 79 ans, et une durée moyenne de la maladie de $89,2 \pm 83,8$ mois ont été évalués. Vingt et un patients étaient atteints de PR (36,2 %), 22 de SpA (37,9 %) et 15 de RP (25,9 %). Les données démographiques et les caractéristiques de base sont présentées dans le **Tableau 1**.

Les anticorps anti-ADA étaient absents à l'inclusion. L'adalimumab était évidemment absent à l'inclusion chez tous les patients. Des anticorps anti-ADA ont été observés chez 11/58 (19 %) des patients ; ils ont été détectés dès la quatrième semaine de traitement chez 10/11 (90,9 %) des sujets positifs. Les anticorps anti-ADA étaient plus fréquemment retrouvés dans le groupe PR que dans les autres groupes. C'est ainsi que 6/21 (28,6 %) des patients étaient atteints de PR, 4/22 (18,2 %) de SpA et 1/15 (6,7 %) de RP. Le **Tableau 2** illustre les caractéristiques cliniques et les analyses biologiques des patients ayant développé des anticorps dirigés contre l'ADA et de ceux n'en ayant pas développé. La comparaison statistique n'a pas montré de différence significative. Les taux sériques d'adalimumab étaient significativement plus

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5670120>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5670120>

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