L'obésité, et plus particulièrement l'augmentation de la masse grasse sont-elles associées à des taux sériques d'Infliximab bas dans les rhumatismes inflammatoires chroniques ?

Lorraine Bourdy-Hiebel

▶ **To cite this version:**

Lorraine Bourdy-Hiebel. L'obésité, et plus particulièrement l'augmentation de la masse grasse sont-elles associées à des taux sériques d'Infliximab bas dans les rhumatismes inflammatoires chroniques ?. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01511955

HAL Id: dumas-01511955

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01511955

Submitted on 21 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017 N° 3020

Thèse d'exercice pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 10 avril 2017 par

Lorraine BOURDY-HIEBEL

Née le 11 avril 1987 à Orléans

L'obésité, et plus particulièrement l'augmentation de la masse grasse sont-elles associées à des taux sériques d'Infliximab bas dans les rhumatismes inflammatoires chroniques ?

Directeur de la Thèse
Professeur T. SCHAEVERBEKE

Membres du Jury

Président : Monsieur Christophe RICHEZ, Professeur

Monsieur Thierry SCHAEVERBEKE, Professeur

Monsieur Philippe GOUPILLE, Professeur

Madame Marie-Elise TRUCHETET, Maître de conférences

Madame Cécile CONTIN-BORDES, Maître de conférences

Rapporteur de la Thèse : Monsieur Julien SENESCHAL, Professeur

REMERCIEMENTS

Aux membre du Jury

A mon président de Jury, Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ

Tu me fais l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton sourire permanent. Reçois ici ma respectueuse considération.

A mon Directeur de thèse et Chef de Service, Monsieur le Professeur SCHAEVERBEKE :

Je vous remercie d'avoir eu la patience de diriger mes travaux, et pour votre gentillesse. Votre exigence et votre souci du détail m'ont permis d'améliorer ma réflexion. Veuillez accepter mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur GOUPILLE, Chef de service du CHU de Tours

Vous me faîtes l'honneur de juger mon travail. Merci de m'avoir acceptée 6 mois dans votre service. Veuillez croire en l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A Madame le Dr Marie-Elise TRUCHETET

Merci d'avoir fait partie de mon jury de thèse. Merci de ta bonne humeur, de tes petites blagues qui nous font sourire à la visite comme en cours. Merci pour ton écoute intéressée, pour ton aide et ton soutien quand je me sentais perdue. Accepte, je te prie, toute ma reconnaissance.

A Madame le Dr Cécile CONTIN-BORDES

Merci d'avoir accepté si rapidement de juger ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour l'apport de votre vision d'immunologiste qui permet de l'éclairer. Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A mon rapporteur de thèse, Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL

Je te remercie sincèrement d'avoir pris le temps de relire ce travail, surtout sur tes vacances... Tes remarques sur ce travail m'ont touchée. Merci également de m'avoir fait partager ton savoir de dermatologue le temps d'un semestre. Reçois ici toute ma gratitude et ma reconnaissance.

A mes collègues :

A mes chefs de rhumatologie de Bordeaux comme ceux que j'ai rencontré sur Tours. Un grand merci à Nadia pour ta disponibilité en toute circonstance, et à Nicolas pour ta gentillesse, ton soutien, et tes conseils bienveillants.

A mes chefs d'un semestre, Charles je n'oublierai pas ton exigence hors norme qui m'a fait l'être à mon tour en maladie infectieuse, tout comme Lucile en dermatologie. Merci également à Emmanuel et Anne pour m'avoir transmis leur savoir d'internistes. Et à Alexandre et Alain, mes derniers chefs d'internat, vous m'avez laissé le temps de préparer ce travail, et m'avez soutenue dans les moments difficiles, merci.

A mes co-internes, notamment ma Paupau nationale et sa scoumoune surréaliste ainsi que les fous rires qui nous ont fait du bien (nos BOM pleines de surprises... J'en rigole encore) et ma petite Margaux et son côté foufou. Je regrette de n'avoir pas fait plus de stages avec vous les filles. Un grand merci à Adeline, Léa, Clotilde, Anne-Lise et Gaël qui m'ont dépannée au pied levé lorsque ma fille était malade.

A la meilleure cadre infirmière de tous les temps : Maman Castaing, pour ton efficience et ta bienveillance.

Aux fabuleux ARC de notre service sans qui je ne m'en serais pas sortie. Merci pour votre gentillesse et votre réactivité. Thomas, merci mille fois pour les multiples analyses que je t'ai fait faire, et refaire, et re-refaire pour la thèse, mais surtout pour le mémoire, et jusqu'au dernier moment... Quelle angoisse ! Steeve, mille merci pour m'avoir dépannée de nombreuses fois, t'être occupé de mes sérums quand je suis partie en congés mat, t'être occupé de l'organisation du transport de mes sérums sur Tours, m'avoir aidé pour l'impression de mes consentements... Je ne pourrais jamais assez vous remercier tous les deux.

Aux ingénieures de recherche et laborantines des labos d'immuno de Tours et de Bordeaux : Céline Desvignes, Claire Larmonier et leurs techniciennes. Grâce à vous ce travail a pu voir le jour. Merci d'avoir pris sur votre temps et de m'avoir accueillie pour la réalisation de mes analyses.

Aux IDE, AS, ASH et secrétaires que j'ai rencontré(e)s tout au long de mes stages, pour les échanges qu'on a pu avoir autour d'un café, pour l'aide précieuse que vous apportez aux internes qui débarquent.

A ma famille

A toi, mon merveilleux mari. Tu m'as épaulée et consolée quand j'étais six pieds sous terre, tu es venu avec moi à l'hôpital jusqu'à minuit en semaine pour que j'apprenne l'échographie, tu as veillé jusqu'à 1h du mat pour m'aider à améliorer mon mémoire. Tu t'es fait homme de maison, père au foyer pour me laisser travailler. Merci, merci d'être à mes côtés, de croire en moi quand moi je n'y crois plus, de me soutenir, de me divertir. Je t'ai suivi sur Bordeaux pour ton internat, à ton tour tu me suis sur Chartres pour mon post-internat. L'inconnu fait peur, mais on l'a fait tellement de fois, et cette fois, on va retrouver nos amis et familles, j'ai hâte, hâte qu'on trouve enfin la tranquillité, le bonheur d'une vie équilibrée.

A ma merveilleuse fille, ma Lilie chérie. Mon petit amour, pleine de joie de vivre, de rire, de curiosité, d'intelligence. Je t'ai fait vivre des moments difficiles avec cette thèse, éponge à émotions que tu es. J'ai beau m'emporter quand la fatigue et le stress me font perdre toute patience, je t'aime plus que tout. On va vite laisser tout ça loin derrière nous, à Bordeaux. Je vais à nouveau être avec toi, et tout faire pour être une meilleure maman.

A mes parents. Vous m'avez toujours impressionnée, par vos connaissances sans fin, votre intelligence incroyable. Et vous m'impressionnerez toujours je pense, moi qui suis incapable de participer à une de vos conversations. Merci pour tout l'amour et la confiance que vous me donnez.

A mes grands frères. Flo, mon exilé québécois, merci d'avoir corrigé mon abstract, et désolée de ne pas avoir mentionné qu'ELISA n'était pas une personne ☺, au moins, ça m'a fait rire ! Quand est-ce qu'on se revoit, Tabarnak !? Zou et doudou : on arrive ! Enfin on va pouvoir fêter les anniversaires de nos 3 petites capricornes ensemble.

A ma belle-famille. Thierry et Françoise : quelle gentillesse, quelle générosité, toujours prêts à venir nous aider, même au dernier moment, pour tout et n'importe quoi, et sans compter les kilomètres. Je n'ai pas assez de mots pour vous dire toute ma reconnaissance, ma gratitude. Merci de m'avoir entièrement adoptée. Yo, Delphine, je suis très contente de vous avoir pour beau-frère et belle-sœur, j'apprécie énormément les moments passés avec vous. Delphine, si je calcule bien, dans 2-3 ans, tu arrives sur Chartres ?!!! (Comme dirait ton père : hihihihihi !)

A mes amis chers :

A Camille, mon amie de (quasi) toujours. On s'appelle trop peu, on se voit trop peu. Je me suis éloignée la première au collège, puis on s'est retrouvé pour notre P1 sur Tours, c'était quand même sympa d'habiter le même immeuble. Et me voilà qui repart pour Bordeaux. Enfin je reviens, mais cette fois c'est toi qui part, et tellement loin !!! Prépare la chambre, et les mikados ☺, on viendra te voir ! J'espère qu'à ton retour, on pourra se voir plus régulièrement, ça me manque.

Mes girls du lycée, July, Clems**,** Less et Clairette, et leurs supers moitiés, on forme une jolie bande. Je vais enfin pouvoir venir aussi quand vous vous retrouvez, et arrêter de vous dire « j'peux pas, je travaille... ». Ça fait longtemps maintenant (que le temps passe vite), mais encore merci Clems de m'avoir prêté ton appart quand je suis arrivée sur Bordeaux.

Mes amis de P2-D1 de Tours que je n'ai jamais oublié. Ma ptite Lulu, on a eu bien du mal à se voir ces derniers temps, la thèse, ça nous met tous dedans... Sabine, Mo, Mégaph, l'éloignement aura eu raison de notre petit groupe, merci cependant d'avoir fait le voyage pour un petit temps de retrouvailles à mon mariage, ça m'a fait chaud au cœur. Et enfin, Aurore et Thomas, que j'ai le bonheur de retrouver sur Chartres. Merci de votre gentillesse à tous les deux, merci Aurore d'avoir gardé le contact, ça compte énormément pour moi. Nos déhanchements déjantés des soirées médecine me manquent terriblement.

Mes co-externes navalais. Camille, Sonia, merci de m'avoir intégrée à votre bande alors que j'arrivais en plein milieu de cursus, et que votre bande était déjà très soudée depuis la P1. On a passé de bons moments, c'est fou ce qu'ils me paraissent loin... Dur dur d'être restée toute seule sur Bordeaux après que vous soyez tous partis faire votre internat sur Paris. C'était cool de vous retrouver à Noël. J'espère pouvoir revenir de temps en temps maintenant que je me rapproche...

Aux patients

Sans qui nous n'aurions pas de métier, qui nous font progresser jour après jour, à tous ceux qui nous sont reconnaissants et nous remercient : je vous remercie à mon tour, cela m'aide à continuer. Merci à ceux qui acceptent de participer aux travaux de recherche, pour l'avancée de la médecine.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS 8

TITRE 10

I. **INTRODUCTION** 11

II. **MATERIEL ET METHODES** 13
1. Nombre de sujet à inclure 13
2. Critères d'inclusion 13
3. Critères d'exclusion 13
4. Choix de l'anti-TNF alpha et recueil du sérum 13
5. Critère de jugement principal 13
6. Critères de jugement secondaires 13
7. Mesure du taux sérique de l'Infliximab 14
8. Mesure des ATI 15
9. Composition corporelle 15
10. Etude de la corrélation entre l'IMC et le %MG 16
11. Ethique 16
12. Analyses statistiques 16

III. **RESULTATS** 17
1. Diagramme de flux 17
2. Caractéristiques de la population 17
3. Répartition des patients en classification de poids 19
4. %MG, obésité et IFX 19
   a. *%MG, obésité et posologie d'Infliximab* 19
   b. *%MG, obésité et infliximabémie* 20
5. Facteurs influencés par l'IMC, le %MG et l'obésité 21
   a. *Composition corporelle et type de rhumatisme inflammatoire* 21
   b. *IMC, %MG, obésité et inflammation biologique* 21
   c. *IMC, %MG, obésité et activité de la maladie sous traitement* 22
   d. *IMC, %MG, obésité et traitements adjuvants* 23
6. Facteurs influençant l'infliximabémie 23
   a. *Infliximabémie et dose d'IFX* 23
   b. *Infliximabémie et intervalles des perfusions* 24
   c. *Infliximabémie et intervalles des perfusions en fonction des doses IFX* 24
   d. *Infliximabémie et activité de la maladie sous traitement* 25
   e. *Infliximabémie et inflammation biologique* 26
   f. *Infliximabémie et traitements adjuvants* 27
   g. *Infliximabémie et anticorps anti-IFX* 28
7. ATI et obésité 28

IV. **DISCUSSION** 29

V. **CONCLUSION** 32

ANNEXE Composition corporelle 33

BIBLIOGRAPHIE 35

TABLES DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1. *Caractéristiques de la population* 18

Tableau 2. *Activité des rhumatismes inflammatoires à l'initiation et sous IFX* 18

Figure 1. *Diagramme de Flux*..... 17

Figure 2. *Pourcentage de patients par catégorie de poids selon l'IMC et le %MG* 16

Figure 3. *Répartition des doses d'IFX administrées et de l'espacement entre 2 perfusions entre les sujets obèses-%MG et non obèses dans le sous-groupe SpA* 20

Figure 4. *Infliximabémie en fonction du %MG chez les hommes, et entre les obèses et non-obèses*... 20

Figure 5. *Répartition de l'IMC et du %MG par rhumatisme inflammatoire* 21

Figure 6. *Taux de CRP avant et sous IFX en fonction de l'IMC, et du %MG chez les femmes* 22

Figure 7. *Activité des spondyloarthrites sous IFX en fonction de l'IMC et du %MG chez les femmes*... 23

Figure 8. *Infliximabémie en fonction de la dose d'administration de l'IFX* 24

Figure 9. *Infliximabémie selon l'espacement des perfusions, toutes doses confondues* 24

Figure 10. *Infliximabémie selon la dose d'IFX administrée et l'intervalle des perfusions* 25

Figure 11. *Infliximabémie en fonction du BASDAI et de l'ASDAS-CRP sous IFX*..... 25

Figure 12. *Répartition des doses IFX et des intervalles entre 2 perfusions selon le BASDAI* 26

Figure 13. *Infliximabémie en fonction de la CRP à l'initiation de l'IFX et sous IFX*..... 26

Figure 14. *Infliximabémie en fonction de la présence ou non de Méthotrexate parmi les SA* 27

Figure 15. *Répartition des doses IFX et des intervalles entre 2 perfusions selon la prise de MTX chez les sujets atteints de SA* 27

Figure 16. *Infliximabémie résiduelle selon la présence ou non d'Anticorps anti-IFX* 28

Figure 17. *Modèles de composition corporelle*..... 33

ABREVATIONS

Ac : anticorps

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ASDAS-CRP : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score calculé avec la CRP

ATI : Anticorps anti-Infliximab

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

CCP : Cyclic Citrullinated Peptide

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CRP : C Reactive Protein

DAS 28 CRP : Disease Activity Score pour 28 articulations calculé avec la CRP

DMARDs : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FMI : Fat Mass Index

FFMI : Fat Free Mass Index

FR : Facteur Rhumatoïde

HAQ : Health Assessment Questionnaire

HLA : Human Leucocyte Antigen

IFX : Infliximab

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IV : intraveineux(se)

MG : Masse Grasse (= Body Fat Mass)

%MG : pourcentage de masse grasse

MM : Masse Maigre (= Fat Free Mass)

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MTX : Méthotrexate

NAD : Nombre d'Articulations Douloureuses

NAG : Nombre d'Articulations Gonflées

NS : Non Significatif

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RCH : Rectocolite Hémorragique

RPso : Rhumatisme Psoriasique

TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha

SAPHO : Synovite, Acné, Pustulose palmoplantaire, Hyperostose et Ostéite

SDAI : Simple Disease Activity Score

SpA : Spondyloarthrites

SA : Spondylarthrite Ankylosante

SC : sous-cutané(e)

WHO : World Health Organization

Unités :

Kg : Kilogrammes

m² : mètres (au carré)

mg : milligrammes

mL : millilitres

ng : nanogrammes

µg : microgrammes

S : semaines

L'obésité, et plus particulièrement l’augmentation de la masse grasse sont-elles associées à des taux sériques d’Infliximab bas dans les rhumatismes inflammatoires chroniques ?

INTRODUCTION

Les traitements anti-TNF alpha ont été une avancée majeure dans la prise en charge des formes les plus sévères des rhumatismes inflammatoires chroniques. Cependant, près d'un tiers des patients ne répond pas à ces traitements (1–4).

Plusieurs facteurs ont été associés à une mauvaise réponse aux anti-TNF. Des taux de TNF alpha circulant et une CRP initiale élevés dans les PR sont associés à de moins bons résultats cliniques, d'autant plus quand l'anti-TNF est utilisé en monothérapie (5–7). A l'inverse une CRP élevée dans les SA, RP et MICI est plutôt un facteur de bonne réponse thérapeutique (5–7), et le Méthotrexate n'a pas montré d'amélioration de la réponse thérapeutique parmi les SA (8–10), contrairement aux RP et MICI (11). Enfin, pour l'ensemble de ces pathologies, des intervalles trop espacés et des doses faibles d'anti-TNF, la présence de taux résiduels bas des anti-TNF (taux sériques mesurés avant réinjection du produit) et la présence d'anticorps anti-médicament (ADAb) sont associés à une moins bonne réponse thérapeutique (2,12–17).

Il a également été montré que les taux résiduels bas d'anti-TNF étaient associés à une mauvaise réponse clinique, d'autant plus en absence de MTX (principalement chez les PR, les études étant controversées pour les SA (12,21–23)), lorsque les posologies d'anti-TNF sont faibles et que les intervalles entre 2 doses sont plus espacés (24). Ces taux résiduels bas sont par ailleurs volontiers associés à la présence d'ADAb (25). Par ailleurs, certains auteurs rapportent également des taux sériques bas d'anti-TNF lorsque la CRP initiale est élevée (21,26,27).

Parmi les sujets traités pour une pathologie inflammatoire chronique, il a été démontré à de nombreuses reprises que les sujets obèses sont moins bons répondeurs aux traitements anti-TNF alpha. Pour les doses sous-cutanées uniques comme l'Etanercept ou l'Adalimumab, on peut comprendre que les sujets de poids élevé aient de moins bonnes réponses thérapeutiques que les sujets de poids normal, puisque pour une posologie identique le volume de distribution augmente. Cependant, cette observation demeure vraie pour l'Infliximab, quand bien même ce produit est administré à une posologie adaptée au poids du patient, que ce soit pour les PR (28–30), les SA (31–33) ou les RPso (34,35). Cela se voit également pour d'autres pathologies inflammatoires telles que les MICI (36). Le tissu adipeux est un organe endocrine actif imprégné de macrophages. Ce tissu relargue de nombreuses hormones et adipokines pro-inflammatoires (notamment leptine, résistine, visfatine) entrainant des réactions en cascade aboutissant à la sécrétion d'IL-1, IL-6, et de TNF-alpha par les macrophages activés, responsable d'un état d'inflammation chronique chez les sujets obèses (37–40).

Quelle peut être l'explication de cette influence négative de l'obésité sur la réponse thérapeutique ? L'obésité influe-t-elle négativement via son effet pro-inflammatoire ou par un effet pharmacocinétique en modifiant l'espace de distribution du médicament ? Est-elle associée à un abaissement du taux résiduel de l'anti-TNF ?

Il n'existe que très peu d'études sur le sujet. Une étude prospective de Bond *et al*, publiée en mars 2016, a été réalisée chez des patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique traités par IFX (n=80) et Adalimumab (n=42) et évaluait spécifiquement le lien entre l'IMC et les taux sériques de l'IFX (41). Les auteurs ne retrouvent pas d'influence de l'IMC sur les taux sériques résiduels des deux biologiques, bien qu'il y ait une tendance pour des taux sériques plus bas

d'Adalimumab chez les sujets obèses (7 [6-8,5] chez les sujets IMC < 25 vs 6,2 [5,3-6,7] µg/mL chez les sujets IMC > 30, p = 0,08). Une étude encore plus récente de Rosa *et al*, publiée en février 2017, réalisée chez des patients atteints de spondyloarthrites traitées par Adalimumab, a montré des taux sériques d'Adalimumab significativement plus bas chez les sujets obèses (IMC > 30 Kg/m²) comparés à des sujets de poids normal (IMC < 25 Kg/m²) (5,0 [5,52] mg/L vs. 9,14 [4,3] mg/L, p=0,032) (42).

De nombreuses études d'endocrinologie-nutrition et de cardiologie ont montré que l'IMC est un indicateur imparfait du taux de tissu adipeux d'un sujet, qui est pourtant le principal acteur de l'état d'inflammation chronique associé à la morbidité cardio-vasculaire (43,44). Il y a un véritable sous-diagnostic de personnes ayant un excès de tissu adipeux par la simple mesure de l'IMC, notamment parmi les sujets en surpoids (notion d'obésité à poids normal) (43,45–47). Et plus particulièrement dans la PR qui est fréquemment associée à la cachexie rhumatoïde définie par une diminution de la masse maigre avec augmentation de la masse grasse sans forcément faire varier l'IMC (notion d'obésité cachectique) (48,49). L'examen de référence pour séparer la masse osseuse, la masse grasse et la masse maigre et ainsi obtenir le pourcentage de tissu adipeux (%MG) est la dexamétrie corps entier (50).

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'influence de la masse grasse et de l'obésité sur les taux sériques résiduels d'IFX parmi des sujets atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques. Secondairement, nous avons identifié les facteurs influencés par la MG et l'obésité, puis les facteurs influençant l'infliximabémie.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle, transversale, monocentrique, entre Aout 2014 et Mars 2015, dans le service de rhumatologie du CHU de Bordeaux. En ce qui concerne les dosages du médicament et la recherche d'anticorps anti-médicament, cette étude a été faite en collaboration avec l'équipe du service de pharmacologie-toxicologie du Professeur Paintaud au CHRU de Tours et le Professeur Goupille, chef de service de rhumatologie au CHRU de Tours, ainsi qu'avec le service d'immunologie du Professeur Blanco au CHU de Bordeaux.

Nombre de sujets à inclure

Du fait de multiples variables, le nombre de sujets à inclure n'a pu être calculé. Nous avons donc inclus l'ensemble des sujets du service de Rhumatologie du CHU de Bordeaux, traités par Infliximab pour un rhumatisme inflammatoire chronique, entre aout 2014 et mars 2015.

Critères d'inclusion

- Patients âgés de plus de 18 ans, traités par Infliximab depuis au moins 2 mois (3 perfusions) pour un rhumatisme inflammatoire chronique.

Critères d'exclusion

- Troubles psychiatriques non stabilisés, irrégularités des perfusions, grossesse, rhumatisme inflammatoire chronique remis en question devant l'inefficacité des thérapeutiques, compréhension impossible du protocole du fait d'une barrière de langage.

Choix de l'anti-TNF alpha et recueil du sérum

Nous avons choisi d'étudier l'Infliximab (IFX) car c'est pour l'instant le seul anti TNF alpha dont la dose est adaptée au poids, afin d'éviter un facteur confondant qui serait la baisse du taux sérique lié à l'augmentation du volume de distribution chez les sujets obèses.

Nous avons réalisé une prise de sang veineux sur un tube sec juste avant la nouvelle perfusion d'Infliximab, au moment de la pose du cathéter veineux. Le sang a été centrifugé dans les 24h pour obtenir le sérum qui a été conservé à - 20°C dans au moins 2 aliquots de 5mL minimum.

- Pour les patients débutant l'IFX : le sérum a été recueilli le jour de la 4ème perfusion (S14), correspondant à la phase de plateau après le schéma d'induction J1, J15, J45 (la phase de plateau d'un traitement injecté de façon répété est atteinte en 5 demi-vie. La demi-vie de l'Infliximab étant de 7 à 12j, son plateau est donc atteint vers J45).

- Chez les patients déjà sous IFX depuis plus de 4 perfusions : le sérum a été recueilli le jour d'une nouvelle perfusion. Il était nécessaire que le patient ait eu une posologie identique et un intervalle régulier sur les 2 perfusions précédentes.

Critère de jugement principal **:**

Nous avons relevé l'IMC et le %MG de chaque patient afin de séparer les sujets obèses des non-obèses et pouvoir rechercher une corrélation avec l'infliximabémie.

Critères de jugement secondaires :

Nous avons relevé l'âge, le genre, le statut tabagique, le marqueur d'inflammation biologique CRP à l'initiation de l'Infliximab et au moment du prélèvement sanguin, les scores d'activités des maladies (DAS28CRP et SDAI pour les PR (51) et BASDAI et ASDAS CRP pour les spondyloarthrites (52)) lors du prélèvement ainsi que les thérapeutiques associées (Méthotrexate, corticoïdes PO, AINS). Nous avons également recherché la présence d'anticorps anti-Infliximab (ATI).

Nous avons regardé si ces critères étaient corrélés à l'IMC, le %MG et l'obésité d'une part, puis à l'infliximabémie d'autre part.

Mesure du taux sérique de l'Infliximab

La mesure du taux sérique de l'Infliximab a été réalisée dans le service de pharmacologie du CHRU de Tours, à partir d'un aliquot de sérum, en 11 étapes :

1. Fixation de l'antigène en diluant la solution de TNF-α 50 µg/mL dans un tampon carbonate-bicarbonate (1M, pH 9,6) pour obtenir une solution finale de 0,75 µg/mL. Dépôt de 100 µL de la solution sur une microplaque et incubation pendant une nuit à + 4 °C. Les points de gamme, les contrôles et les échantillons étaient déposés en double sur les lignes TNF-α et tampon.
2. Lavage des microplaques 4 fois avec 300 µL de PBS-Tween 0,05% dans chaque puit.
3. Saturation des puits avec 200 µL de PBS-BSA 1% dans tous les puits des microplaques et incubation pendant 2h à température ambiante.
4. Second lavage des microplaques identique à l'étape 2.
5. Dilution des 8 points de gamme (de 0 à 55 µg/mL), des 3 contrôles (0,2 - 5 - 11 µg/mL) et des échantillons au 1/100ème dans le PBS-BSA 1%. Les échantillons ayant des concentrations supérieures au contrôle haut étaient redilués au 1/5ème (ou + si besoin) dans du SHN. Dépôt de 100 µL de chaque tube dans les puits, puis incubation 2h à 37 °C avec agitation dans un incubateur ELISA.
6. 3ème lavage des microplaques identique à l'étape 2.
7. Dépôt de 100 µL du conjugué (anti-IgG couplé à la peroxydase) dans tous les puits et incubation 1h à température ambiante.
8. 4ème lavage des microplaques identique à l'étape 2.
9. Dépôt de 100 µL de substrat préparé extemporanément dans tous les puits et incubation 13 minutes à l'abri de la lumière.
10. Stoppage de la réaction enzymatique par 50 µL de solution d'acide sulfurique 4N dans chaque puit.
11. Lecture des microplaques avec le lecteur Biotek EL 808 couplé au microordinateur Acer, à 2 longueurs d'onde (490 et 630 nm). Les résultats ont été analysés par le logiciel GEN5. Limite de quantification de l'IFX : 0,103 µg/mL.

Mesure des ATI

Le deuxième aliquot de sérum a été utilisé pour la mesure des ATI, effectuée dans le laboratoire d'immunologie du CHU de Bordeaux, à partir de kit LISA-TRACKER Duo Infliximab, référence LTI 005, constitué de microplaques où est absorbé l'Infliximab.

1. Préparation des échantillons et contrôles positifs : dilution au ½ en tampon TDL.
2. Dépôt des points de gamme (5 puits étalons allant de 0 à 200 ng/mL définissaient la concentration d'Anticorps anti-IFX), des contrôles positifs (1 puit pour chaque dosage correspondant à une concentration de 20 à 60 ng/mL pour l'anticorps anti-IFX) et des échantillons dans les puits des microplaques (100 µL dans chaque puit), puis incubation de 60 mn à température ambiante, et lavage des microplaques 3 fois avec 200 µL de TDL dans chaque puit pour éliminer les éléments non fixés.
3. Dépôt de 100 µL d'IFX biotinylé spécifique, prêt à l'emploi dans tous les puits. Incubation 60 mn à température ambiante et lavage des microplaques 3 fois avec 200 µL de TDL dans chaque puit pour éliminer l'excès d'Ac.
4. Dépôt de 100 µL de conjugué prêt à l'emploi (streptavidine conjuguée à la peroxydase de Raifort) dans tous les puits. Incubation 30 mn à température ambiante : fixation du conjugué au complexe Infliximab absorbé/ATI/IFX biotinylé. Lavage des microplaques 3 fois avec 200 µL de TDL dans chaque puit pour éliminer l'excès de conjugué.
5. Dépôt de 100 µL de substrat de l'enzyme TMB (3,3',5,5' tétraméthylbenzidine) dans tous les puits. Incubation 15 mn à température ambiante, à l'abri de la lumière. Une coloration bleue proportionnelle aux quantités d'ATI présents dans les échantillons se développe.
6. Arrêt de la réaction enzymatique par 100 µL de solution d'acide sulfurique (H2SO4 0,25 M) dans chaque puit.
7. Lecture des densités optiques de chaque puit avec un lecteur de microplaques QUANTA LYSER de INOVADX muni d'un filtre de 450 nm. Les résultats ont été analysés par le logiciel Quanta Lyser. Limites de détection des ATI : 10 ng/mL.

Composition corporelle (cf. ANNEXE 1)

Nous avons relevé le poids et la taille de chaque patient pour pouvoir calculer leur indice de masse corporelle (IMC) à partir de l'équation poids (Kg) / Taille² (m).

Nous avons complété les indices de masse corporelle, pour les patients qui l'acceptaient, par la réalisation d'une dexamétrie corps entier qui est l'examen de référence pour séparer la masse osseuse, la masse grasse (MG) et la masse maigre et obtenir le pourcentage de tissu adipeux par l'équation MG/poids x 100 (%MG) (50). Cet examen a été réalisé sur le même appareil pour tous les patients, ostéodensitomètre HOLOGIC Discovery A, mis en service le 06/10/2009, dans le service de radiologie de Pellegrin au CHU de Bordeaux. Un contrôle qualité a été effectué de façon quotidienne avec un fantôme artificiel de stabilité dédié à la composition corporelle pour s'assurer de la bonne reproductibilité des mesures. La dexamétrie devait être réalisée à plus d'un mois d'examens faisant intervenir un produit de contraste (IRM, Scanner, Tep Scanner ou scintigraphie) et était contre indiquée en cas de grossesse. Tous les éléments absorbants se trouvant dans le champ de mesure ont été retirés (bijoux, agrafes métalliques, fermetures éclaires, boutons). Le patient était installé en décubitus dorsal, les membres supérieurs le long du corps, les mains à plats en pronation et les

membres inférieurs alignés dans l'axe du corps et en rotation interne de 10 à 20°. Les zones d'intérêts étaient l'extrémité céphalique, le tronc, le pelvis et les membres.

Etude de la corrélation entre l'IMC et le %MG

Nous avons regardé s'il existait une bonne corrélation parmi notre population entre l'IMC et le pourcentage de tissu adipeux grâce au test non paramétrique de Spearman.

L'IMC était réparti en 4 groupes selon la WHO 1995 (53) : sous-poids < 18,49 Kg/m², de poids normal entre 18,5-24,99 Kg/m², en surpoids entre 25-29,99 Kg/m², et obèses si > 30 Kg/m².

Pour la répartition des patients en fonction du %MG, sans valeur standard définie clairement (54–57), nous nous sommes basés sur les études de Kyle et Schutz et de la WHO 2004 (58–60) : les sujets masculins étaient estimés de poids normal entre 12-17,99 %MG ; en surpoids entre 18-27,99 % ; et obèses si le %MG était > 28, et respectivement 20-30,99 % ; 31-39,99 % et > 40 % pour les sujets féminins.

Ethique

Ce projet a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes d'Aquitaine et a été déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Le consentement des participants était obligatoire, obtenu par écrit, après information claire et précise sur l'intérêt de l'étude, sur la réalisation de la dexamétrie corps entier et sur l'utilisation du prélèvement sanguin.

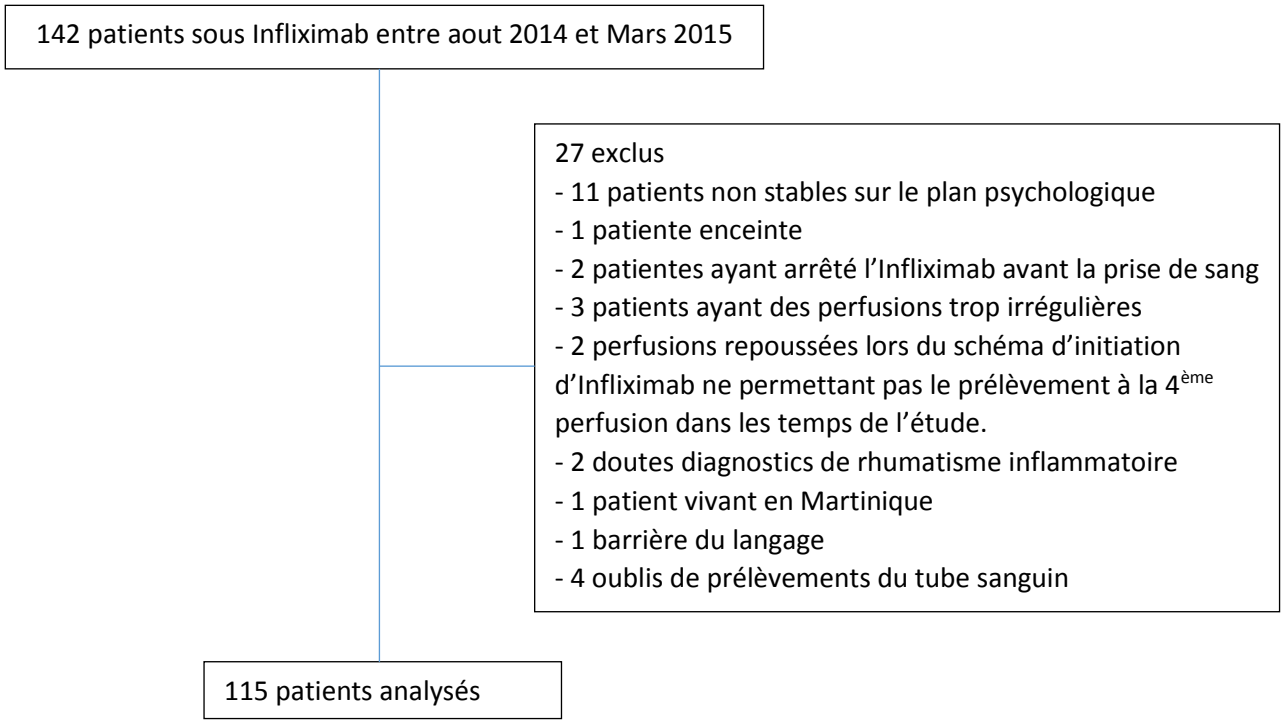
Analyses statistiques

Les variables quantitatives recueillies dans cette étude ont été présentées en moyenne ± écart-type ou en médiane avec le 1er et 3ème quartile quand la répartition des résultats ne suivait pas une courbe gaussienne. Les variables qualitatives ont été présentées en nombre de patients et en pourcentages.
Pour les tests de comparaison, les variables quantitatives ont été comparées avec un test non-paramétrique de Mann-Whitney (comparaison entre deux échantillons de patients indépendants). Les variables qualitatives ont été comparées avec un test de Chi², ou un test exact de Fisher pour les petits effectifs.
Les tests de corrélation ont tous été réalisés avec un test non paramétrique de Spearman, la distribution des variables ne suivant pas une loi normale.

Les analyses ont été réalisées avec les logiciels STATA 13.1 et PRISM 6.0f. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%.

RESULTATS

1. Diagramme de Flux *(Figure 1)*



2. Caractéristiques de l'échantillon (Tableaux 1 et 2)

Nous avons inclus 18 PR, 92 SpA (dont 57 SA, 16 RPso dont un avec MICI, 2 SAPHO dont un avec MICI et 17 SpA associées aux entérocolopathies), 1 maladie de Behçet, 1 sarcoïdose et 3 rhumatismes indifférenciés. La moyenne d'âge était de 50 ans +/- 13 ans. Nous avions 48 % de femmes au sein de notre échantillon, 100 % parmi les PR, et 37 % parmi les SpA. 35 % des sujets étaient fumeur.

17 PR (94,44%) étaient FR +, 15 (83,33%) étaient CCP + et 12 (66,66%) étaient érosives.

Parmi les SpA, 89 (96,73%) avaient des atteintes axiales dont 82 % (n=47) avaient des signaux inflammatoires à l'IRM, prédominant aux sacro-iliaques (n= 41 (87,23 %) contre n=25 (53,19 %) au rachis). 73 patients (79,34 %) avaient une atteinte périphérique, 26 (28,26%) du psoriasis cutané, 28 (30,43%) des antécédents d'uvéites, et 79% des MICI étaient des maladies de Crohn. 68,35 % des SpA étaient HLA B27 +.

La durée médiane des maladies était de 11,5 [6,24 ; 20,17] ans. L'IFX était en majorité le premier traitement biologique des patients. La durée d'exposition médiane à l'IFX était de 4,4 [1,89 ; 9,45] ans. 14 patients venaient de débuter l'IFX et ont été prélevés lors de la 4ème perfusion (9 SA et 5 PR).

Un peu plus de la moitié des patients recevait de façon concomitante du Méthotrexate (16 sujets parmi les PR (88,89%), 10 sujets parmi les RPso (62,50%), 33 patients parmi les SpA (43,59 %) et 4 parmi les autres rhumatismes), avec des doses comprises majoritairement entre 10 et 15 mg/Semaine, et la moitié en injection sous-cutanée. 3 patients prenaient de la Salazopyrine, 3 autres

du Léflunomide et 1 du Plaquenil. 12 personnes (10,43 %) prenaient une corticothérapie avec une dose moyenne de 5,17 +/- 2,17 mg/j, et 36 patients (31,60 %) avaient des AINS.

Tableau 1. Caractéristique de la population	
Age (années), moyenne +/- DS	50,09 +/- 13,38
Sexe féminin, n (%)	55 (47,82)
tabac, n (%)	40 (34,78)
Type de rhumatisme inflammatoire	
• Polyarthrite rhumatoïde, n (%)	18 (15,65)
• Spondyloarthrites, n (%)	92 (80)
- Spondylarthrite ankylosante, n (%)	57 (61,96)
- Rhumatisme psoriasique, n (%)	16 (17,39)
- SAPHO, n (%)	2 (2,17)
- Entérocolopathies, n (%)	19 (20,65)*
> Crohn (vs RCH), n (%)	15 (78,94)
- HLA B27 +, n (%)	54 (68,35)
• Autres, n (%)	5 (4,35)
Durée de la maladie et traitements Biologiques	
Durée d'évolution de la maladie (années), médiane [25 ; 75e pc]	11,48 [6,24 ; 20,17]
Biomédicament(s) antérieur(s), médiane [25 ; 75e pc]	0 [0 ; 2]
Durée exposition IFX (années) médiane [25 ; 75e pc]	4,40 [1,89 ; 9,45]
Traitements adjuvants	
• Méthotrexate, n (%)	63 (54,78)
- dose (mg/semaine), médiane [25 ; 75e pc]	15 [10 ; 15]
- % SC	55,55
• Autres cDMARDs	7 (6,07)
• Corticoïdes PO, n (%)	12 (10,43)
- dose moyenne (mg/j) +/- DS	5,17 +/- 2,17
• AINS, n (%)	36 (31,30)

* 2 patients ayant une maladie de Crohn faisaient partie l'un du groupe RPso, l'autre du groupe SAPHO

Les caractéristiques de l'activité des maladies à l'initiation de l'Infliximab, et lors du prélèvement sanguin sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2. Activité de la maladie	à l'initiation IFX	lors du prélèvement
- CRP (mg/L), médiane [25;75e pc]	5 [2,25 ; 14]	3 [1 ; 5]
• Polyarthrite rhumatoïde		
- DAS 28 CRP, moyenne +/- DS	3,70 +/- 1,42	2,35 +/- 0,88
- SDAI, moyenne +/- DS	15,16 +/- 11,28	7,06 +/- 5,66
• Spondylarthrites		
- BASDAI, moyenne +/- DS	5,00 +/- 1,78	2,54 +/- 1,92
- ASDAS CRP, moyenne +/- DS	2,76 +/- 0,88	1,58 +/- 0,91
• Autres rhumatismes		
- NAD, médiane [25;75e pc]	6,50 [2,5 ; 10,75]	0 [0 ; 0]
- NAG, médiane [25;75e pc]	1 [0 ; 3]	0 [0 ; 0]
- EVA patient, médiane [25;75e pc]	50 [50 ; 80]	30 [10 ; 30]

3. Répartition des patients en classification de poids

8 patients n'ont pas eu la Dexamétrie corps entier : 5 ont refusé l'examen et 3 ont oublié leur rdv. 13 patients avaient un poids supérieur à 100 Kg dont un supérieur à 130 Kg.

3,47% (n=4) des sujets étaient définis en « sous-poids » selon l'IMC, aucun selon le %MG. 40 % (n=46) étaient considérés dans les normes de l'IMC vs 9,35% des patients (n=10) avec le %MG. 34,78% (n=40) étaient en IMC-surpoids contre 53,27% (n=57) au regard du %MG. Et 21,73% (n=25) étaient dits IMC-obèses vs 37,38% (n=40) à partir du %MG *(Figure 2)*.

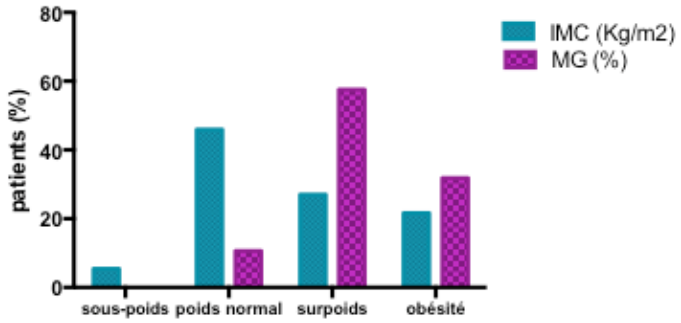


Figure 2. Pourcentage de patients par catégorie de poids selon l'IMC (en vert) et le %MG (en violet).

4. %MG, obésité, IFX

a. %MG, obésité et posologie d'Infliximab

La répartition des doses à 3mg/Kg, 5mg/Kg ou 7,5mg/Kg, ainsi que la répartition des intervalles entre les perfusions étaient équivalentes entre les sujets obèses et les non obèses que ce soit dans le sous-groupe PR ou le sous-groupe SpA, ainsi que dans le sous-groupe hommes et le sous-groupe femmes.

Parmi le sous-groupe PR, 6 patients **obèses**-%MG (85,71 %) avaient des doses de 3 mg/Kg et 1 patient prenait 5 mg/Kg. 4 patients avaient des intervalles de 6, 7, 9 et 10S, les 3 restants (42,86%) avaient des perfusions toutes les 8 semaines. Parmi les sujets **non obèses,** 9 (81,82%) avaient 3 mg/Kg et 2 avaient 5 mg/Kg. 2 de ces patients avaient des perfusions toutes les 6 S, 6 (54,55%) étaient toutes les 8S, 1 toutes les 9S et 2 toutes les 10 semaines ou plus.

Parmi le sous-groupe SpA, 43,33% (n=13) des sujets **obèses**-%MG avaient des doses de 3mg/Kg, 46,66% (n=14) avaient 5 mg/Kg, et 10% (n=3) avaient 7,5 mg/Kg. 30% (n=9) faisaient leur perfusion toutes les 6 semaines, 13,33 (n=4) toutes les 7S, 33,34% (n=10) toutes les 8S, 10% (n=3) toutes les 9S et 13,33% (n=4) toutes les 10S ou plus. Les sujets **non obèses** avaient dans 29,63% des cas (n=16) des doses de 3mg/Kg, 62,96% (n=34) avaient 5 mg/Kg et 7,41% (n=4) avaient 7,5 mg/Kg. 35,19% (n=19) faisaient leur perfusion toutes les 6S, 12,96% (n=7) toutes les 7S, 24,08% (n=13) toutes les 8S, 14,81% (n=8) toutes les 9S et 12,96% (n=7) toutes les 10S ou plus *(Figure 3).*

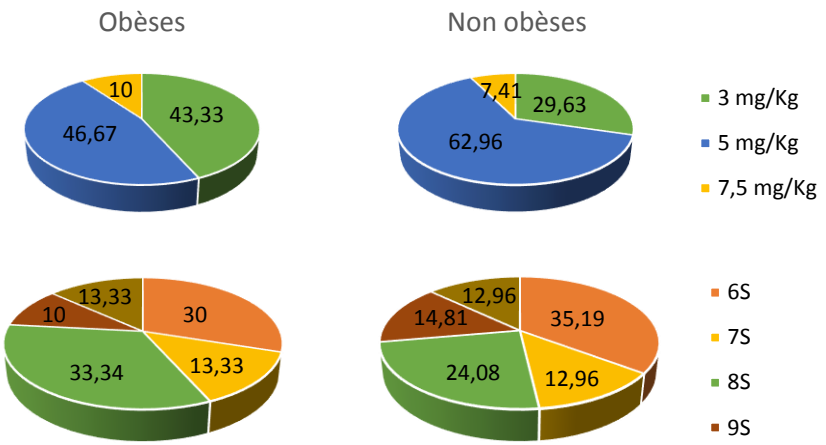


Figure 3. Répartition des doses d'IFX administrées (en haut) et de l'espacement entre 2 perfusions (en bas) entre les sujets obèses %MG (à gauche) et non obèses (à droite) dans le sous-groupe SpA.

De façon logique, la dose globale administrée par patient était plus élevée chez les sujets obèses que les non obèses, avec des différences se creusant d'autant plus que la dose par mg/Kg était élevée (dose moyenne de 209 +/- 41 mg pour 3 mg/Kg administré chez les sujets non obèses vs 268 +/-34 mg chez les sujets obèses-IMC ; 540 +/- 53 mg pour 7,5 mg/Kg chez les non obèses vs 687 +/- 127 mg chez les sujets obèses).

b. %MG, obésité et infliximabémie

En analyse linéaire, l'infliximabémie n'était pas influencée par l'IMC, mais il existait une corrélation positive entre infliximabémie et %MG, chez les hommes uniquement (r = 0,294 [0,023 ; 0,525], p = 0,029) *(Figure 4 gauche)*.
Lors de la comparaison obèses/non-obèses, le taux médian d'infliximabémie était de 3,56 [1,90 ; 9,17] µg/mL chez les obèses-%MG vs 2,79 [1,67 ; 8,43] chez les non obèses-%MG, toutes pathologies confondues, différence non significative (p = 0,41) *(Figure 4 droite)*. Dans le sous-groupe PR, l'infliximabémie médiane était de 1,84 [1,24 ; 3,51] chez les obèses vs 1,74 [0,95 ; 3,20] µg/mL chez les non-obèses. Dans le sous-groupe SpA, l'infliximabémie médiane était de 4,66 [2,09 ; 11,99] chez les obèses vs 3,60 [1,83 ; 9,84] µg/mL chez les non obèses. Les résultats étaient similaires avec l'IMC.

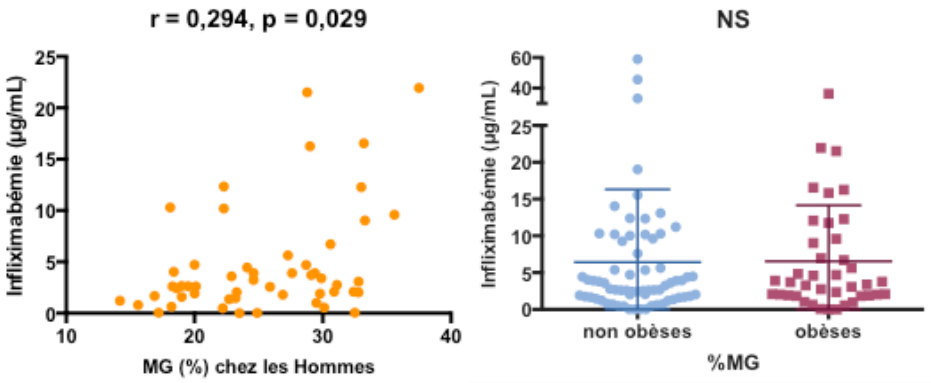


Figure 4. Répartition des taux sériques résiduels d'IFX (µg/mL) en fonction du %MG chez les hommes (à gauche), et entre les obèses et non-obèses tous sexes confondus (médiane [25p ; 75p]) (à droite).

5. Facteurs influencés par l'IMC, le %MG et l'obésité

a. Catégories de poids et type de rhumatisme inflammatoire

Les patients atteints d'un RPso étaient majoritairement en surpoids et obèses que ce soit par le calcul de l'IMC comme du %MG. La répartition des catégories de poids des sujets atteints de SA/MICI ou de PR était plus variée selon le critère utilisé *(Figure 5)*.

Il y avait 2 patients obèses-IMC et 7 obèses-%MG parmi les 18 PR. Parmi les 16 rhumatismes psoriasiques, il y avait 6 patients (37,50%) obèses-IMC et 9 (56,25%) obèses-%MG. Et chez les 74 SA/MICI, il y avait 16 sujets (21,62%) obèses-IMC et 21 (28,37%) obèses-%MG. Il n'y avait pas de différence significative du nombre de sujets obèses entre ces 3 pathologies.

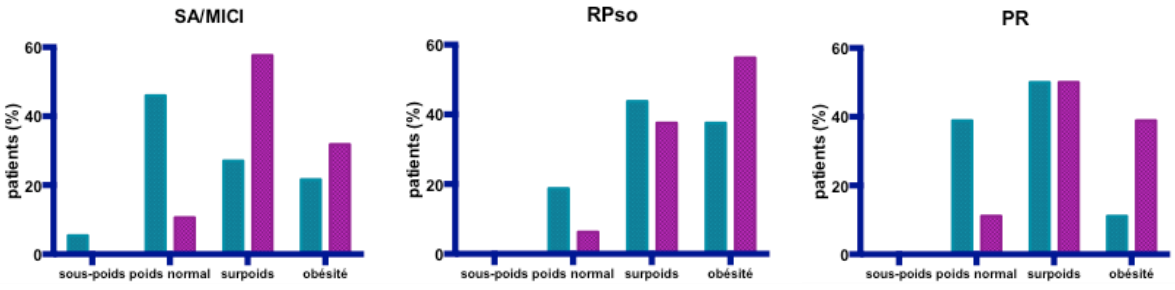


Figure 5. Répartition de l'IMC et du %MG par rhumatisme inflammatoire.

b. IMC, %MG, obésité et inflammation biologique

En analyse linéaire, il existait une corrélation positive entre IMC et taux de CRP avant traitement pour le sous-groupe de patients chez qui cette donnée était disponible (n=62, r = 0,259 [0,002 ; 0,483], p = 0,042) ainsi qu'entre le %MG et taux de CRP initiale chez les femmes (n=38, r = 0,348 [0,082 ; 0,472], p = 0,040). Il existait également une corrélation positive entre les taux de CRP sous IFX et l'IMC (r = 0,226 [0,039-0,397], p = 0,015), ainsi qu'avec le %MG chez les femmes (r = 0,529 [0,291 ; 0,705], p < 10^{-3}). Il n'y avait pas de lien significatif entre CRP et %MG chez les hommes. Plus l'IMC ou le %MG (chez les femmes) augmentait, plus le taux de CRP était élevé.

Lors de la comparaison obèses/non-obèses, la CRP initiale était significativement plus élevée chez les sujets obèses-%MG que les non-obèses (médiane 10 [5 ; 25] vs 4 [1,75 ; 8,50] mg/L, p = 0,01). En revanche, il n'y avait pas de différence entre les obèses et non-obèses-%MG sur le taux de CRP sous IFX (médiane 3,50 [1 ; 5,25] mg/L vs 3 [1 ; 5] mg/L, p = 0,05). Les résultats étaient non significatifs lorsque l'obésité était définie par l'IMC.

A noter qu'il y avait significativement moins de fumeurs parmi les sujets obèses-%MG (17,50 % vs 44,60% parmi les sujets non obèses, p = 0,004). L'écart était moindre, et non significatif lors de la caractérisation de l'obésité par le calcul de l'IMC.

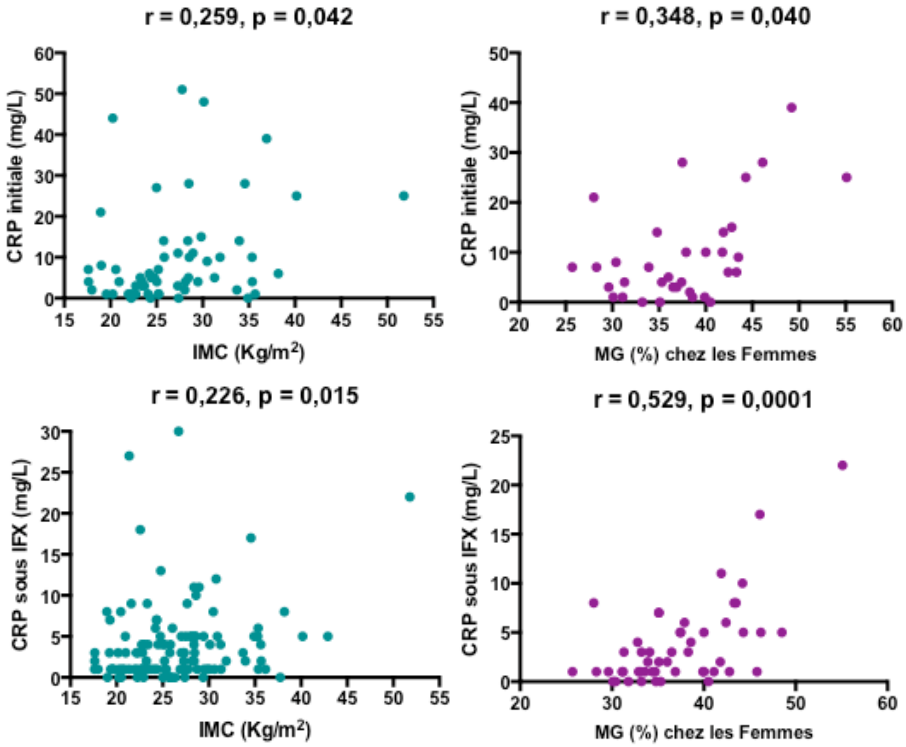


Figure 6. Taux de CRP avant l'initiation de l'IFX (en haut), et sous traitement IFX (en bas) en fonction de l'IMC (à gauche), et du %MG chez les femmes (à droite).

c. IMC, %MG, obésité et activité de la maladie sous traitement

Polyarthrites Rhumatoïdes

Il n'y avait pas de corrélation entre l'activité de la maladie sous IFX, à partir du calcul du DAS28 CRP et du SDAI au moment du prélèvement sanguin, ni avec l'IMC ni avec le %MG.

Spondyloarthrites

En analyse linéaire, il existait une corrélation positive entre le %MG chez les femmes et l'activité des SpA sous IFX, que ce soit par le calcul du BASDAI (r = 0,435 [0,088 ; 0,687], p = 0,003) ou de l'ASDAS-CRP (r = 0,294 [0,023 ; 0,525], p = 0,017) ; ainsi qu'entre l'IMC et l'activité des SpA (r = 0,252 [0,043 ; 0,441], p = 0,015 pour le BASDAI et r = 0,289 [0,082 ; 0,472], p = 0,005 pour l'ASDAS-CRP). Plus l'IMC ou le %MG (chez les femmes) augmentait, plus les scores d'activité des SpA étaient élevés *(Figure 7)*.

Lors de la comparaison obèses/non-obèses, seul l'ASDAS-CRP était significativement plus élevé chez les sujets obèses-IMC (obèses 2,09 +/- 1,16 vs non obèses 1,42 +/- 0,75, p = 0,04).

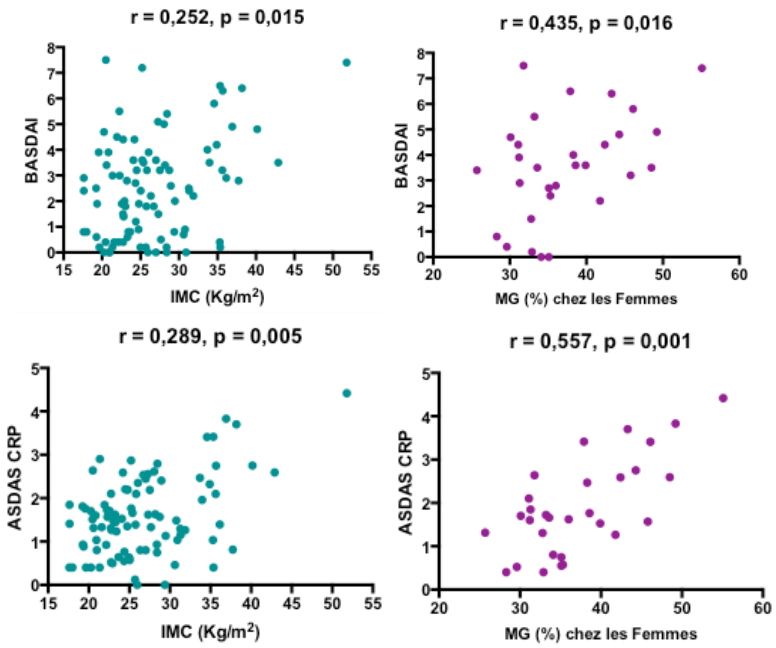


Figure 7. Activité des spondylarthrites sous traitement IFX à partir des scores BASDAI (en haut) et ASDAS-CRP (en bas) en fonction de l'IMC (à gauche) et du %MG chez les femmes (à droite).

d. IMC, %MG, obésité et traitements adjuvants

Corticothérapie

Il n'a pas été mis en évidence de relation linéaire entre la prise de corticoïde et l'IMC, ni avec le %MG. 15% des sujets obèses prenaient des corticoïdes per os vs 8% des sujets non obèses (NS).

Méthotrexate

Il n'y avait pas non plus de relation entre MTX, IMC et %MG, ni de différence sur la présence de MTX entre les sujets obèses et les autres sujets.

6. Facteurs influençant l'infliximabémie

Nos 18 sujets atteints de PR avaient des taux moyens de 1,84 [0,82 ; 3,63] µg/mL. Les 92 sujets ayant des SpA avaient des taux moyens de 3,49 [1,92 ; 9,69] µg/mL.

a. Infliximabémie et dose d'IFX

La majorité des patients traités pour PR (85%) avaient des doses de 3mg/Kg. 57% des patients SpA avaient des doses de 5mg/Kg. 7 patients (4 SA, 2 Maladie de Crohn et 1 RPso) avaient des doses de 7,5mg/Kg.

L'infliximabémie était corrélée positivement à la dose d'IFX administrée : plus la posologie d'IFX était forte, plus les taux sériques d'IFX étaient élevés ($r = 0,340$ [0,162 ; 0,496], $p < 10^{-3}$). La dose médiane d'infliximabémie était de 2,06 [0,99 ; 4,48] µg/mL chez les sujets recevant 3mg/Kg d'IFX ; 3,67 [2,05 ; 10,22] µg/mL chez ceux recevant 5mg/Kg et 5,38 [3,91 ; 19,04] µg/mL lorsque la dose était de 7,5 mg/Kg, tous intervalles confondus *(Figure 8)*.

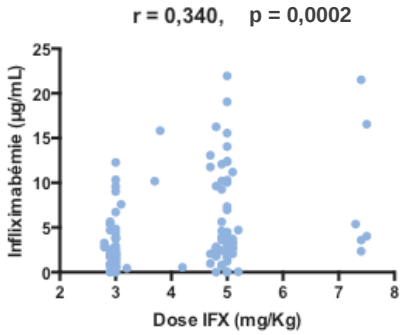


Figure 8. Infliximabémie en fonction de la dose d'administration de l'IFX (médianes [25p ; 75p]).

b. Infliximabémie et intervalles des perfusions

L'infliximabémie était corrélée négativement à l'intervalle entre 2 perfusions : plus l'intervalle augmentait, plus l'infliximabémie résiduelle était basse (r = - 0,536 [- 0,685 ; - 0,387], $p < 10^{-3}$). Le taux résiduel médian d'IFX était de 10,24 [4,47 ; 14,68] µg/mL chez les sujets ayant un intervalle de 6 semaines, vs 3,22 [2,41 ; 4,31] µg/mL lorsque l'intervalle était de 7 semaines, 2,67 [1,86 ; 5,05] µg/mL à 8 semaines, 2,05 [1,44 ; 3,77] µg/mL à 9 semaines et 1,30 [0,75 ; 2,30] µg/mL pour des intervalles entre les perfusions supérieurs ou égaux à 10 semaines, toutes doses confondues *(Figure 9)*.

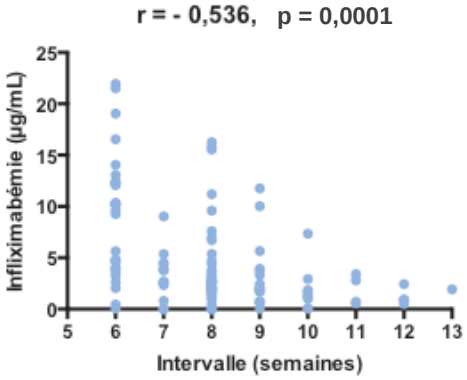


Figure 9. Infliximabémie selon l'espacement des perfusions, toutes doses confondues (médiane [25p;75p]).

c. Infliximabémie et intervalle des perfusions en fonction des doses IFX administrées

On s'est intéressé à la répartition des taux sériques IFX en fonction des intervalles rapportés aux posologies administrées *(Figure 10)*. Les effectifs étant très faibles du fait des sous-groupes, aucune analyse statistique n'a pu être réalisée.

L'infliximabémie diminuait avec l'augmentation des intervalles principalement à la dose de 3mg/Kg (taux sérique IFX médian à 7,51 [4,7 ; 10,29] µg/mL à 6 semaines ; 3,90 [3,75 ; 5,37] µg/mL à 7 semaines ; 2,51 [1,81 ; 4,26] µg/mL à 8S ; 1,68 [0,63 ; 1,97] à 9S et 1,20 [0,83 ; 1,86] µg/mL à 10 semaines et plus).

A 5mg/Kg et 7,5 mg/Kg d'IFX, les taux sériques résiduels d'IFX apparaissaient nettement plus élevés lorsque les perfusions étaient réalisées toutes les 6 semaines, avec des taux médians de 10,24 [4,08 ; 13,81] µg/mL à 5mg/Kg, et 19,04 [13,43 ; 24,44] µg/mL à 7,5 mg/Kg, comparés aux taux sériques des patients ayant des perfusions > à 6 semaines (taux médians entre 2 et 5 µg/mL).

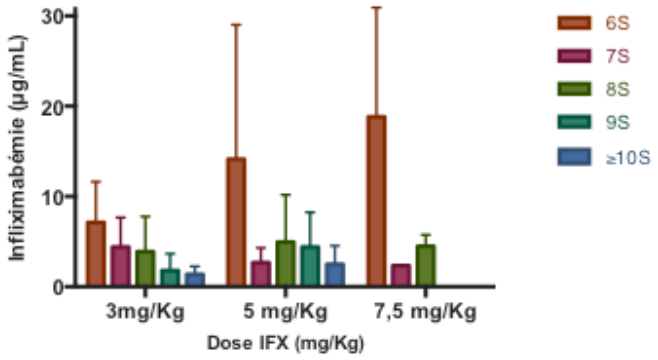


Figure 10. Infliximabémie selon la dose d'IFX administrée et l'intervalle des perfusions (médiane [25p ; 75p]).

d. Infliximabémie et activité de la maladie sous traitement

Polyarthrites Rhumatoïdes

Sur nos 18 patients PR, 13 étaient en rémission avec un DAS28CRP moyen de 1,93 +/- 0,62 contre 3,44 +/- 0,25 pour les 5 autres patients. Le taux sérique médian parmi les patients en rémission était de 2,05 [1,66 ; 3,75] contre 0,64 [0,45 ; 1,84] µg/mL parmi les activités modérées. Dans le groupe rémission, 1 seul patient avait une dose de 5 mg/Kg, tous les autres prenaient 3mg/Kg d'IFX. La majorité avaient des intervalles de 8 semaines, 1 était à 6S, 1 autre à 7S et 4 à 9S ou plus. Dans le groupe activité modérée, 2 patients avaient des doses de 5 mg/Kg, les 3 autres avaient des doses de 3 mg/Kg. 2 avaient des intervalles de 6 semaines, 2 de 8S et 1 de 9S.

Il n'y avait pas de corrélation entre l'infliximabémie et le DAS28CRP, ni le SDAI.

Spondyloarthrites

Le BASDAI était corrélé significativement à l'infliximabémie : plus il était élevé, plus les taux sériques IFX étaient bas (r = 0,381 [0,184 ; 0,549], p < 10^{-3}). Il n'y avait pas de corrélation entre ASDAS-CRP et infliximabémie (r = 0,165 [- 0,048 ; + 0,364], p = 0,117) *(Figure 11).*

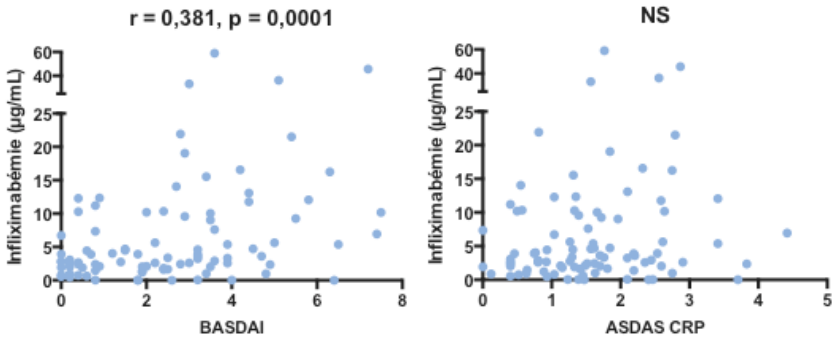


Figure 11. Infliximabémie en fonction du BASDAI (à gauche) et de l'ASDAS-CRP (à droite) sous IFX.

29 patients avaient un BASDAI < 1, soit une maladie très bien contrôlée. La moitié avait des doses de 3 mg/Kg et l'autre moitié de 5 mg/Kg. Aucun ne recevait une dose de 7,5 mg/Kg. 3/4 des patients avaient des perfusions espacées d'au moins 8 semaines, et la moitié avait des espacements de 9 semaines ou plus. Leur infliximabémie résiduelle médiane était de 2,42 [0,92 ; 3,93] µg/mL.

19 patients avaient un BASDAI > 4, soit une maladie non contrôlée. 2/3 des patients avaient des doses de 5 mg/Kg d'IFX, et près d'un quart avait des doses élevées de 7,5 mg/Kg. Ils étaient traités pour plus de la moitié d'entre eux toutes les 6 semaines. 1 seul patient avait des perfusions toutes les 9 semaines et aucun n'en avait de 10 semaines ou plus. Leur infliximabémie résiduelle médiane était de 9,27 [4,16 ; 14,67] µg/mL *(Figure 12)*.

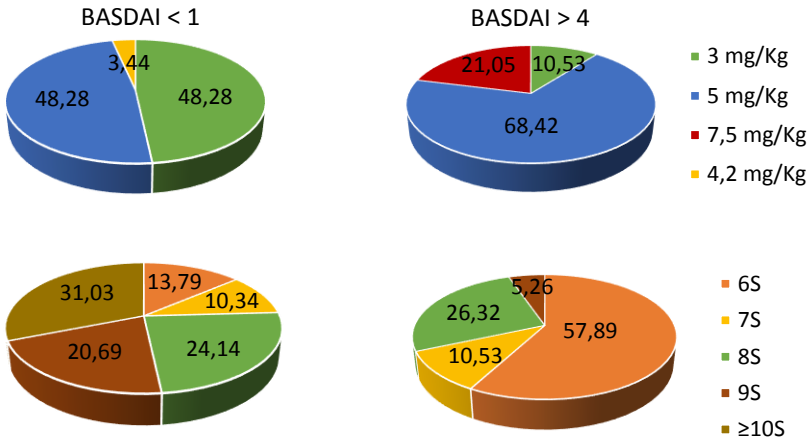


Figure 12. Répartition des doses IFX (en haut) et des intervalles entre 2 perfusions (en bas) chez les patients ayant un BASDAI < 1 (à gauche) et > 4 (à droite).

e. Infliximabémie et inflammation biologique

Il existait une corrélation négative entre infliximabémie et CRP avant traitement par IFX : plus les taux de CRP initiaux étaient élevés, plus les taux sériques de l'IFX étaient bas (r = - 0,392 [- 0,540 ; - 0,079], p < 10^{-2}). Aucun lien n'a été retrouvé avec la CRP sous traitement (r = - 0,09 [- 0,274 ; + 0,099], p = 0,33) *(Figure 13)*.

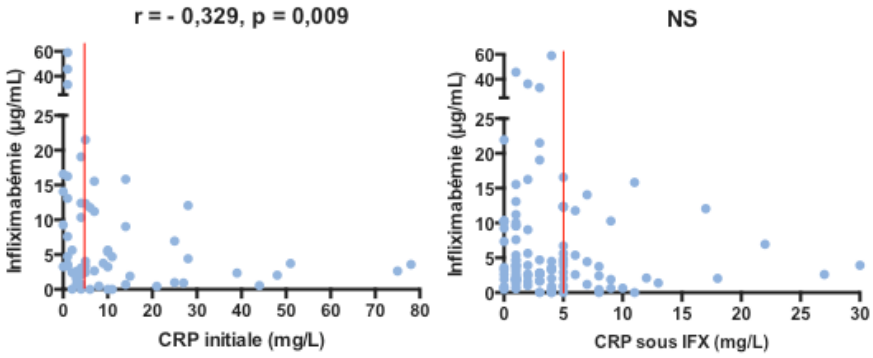


Figure 13. Infliximabémie en fonction de la CRP à l'initiation de l'IFX (à gauche), et sous IFX (à droite). Le trait vertical rouge représente le seuil de significativité de la CRP > 5 mg/L.

Les taux de CRP initiaux médians étaient plus élevés chez les patients ayant des BASDAI < 1 que ceux ayant des BASDAI > 4 au moment du prélèvement (5 [4 ; 31] vs 2 [1 ; 7] mg/L). En revanche, ils étaient plutôt bas parmi les PR en rémission comparées aux PR d'activité modérée, mais nous n'avions que 2 données de CRP initiale dans ce dernier groupe (8,00 [3 ; 11,5] vs 15,50 [12,75 ; 18,25] mg/L).

f. Infliximabémie et traitement adjuvants

Méthotrexate

Les taux médians d'IFX étaient légèrement plus élevés chez les sujets traités par Méthotrexate (3,40 [1,92 ; 10,10] µg/mL vs 2,65 [1,16 ; 4,70] µg/mL), mais la différence était non significative (p = 0,09). Dans le sous-groupe SA, les patients prenant du MTX avaient des infliximabémies significativement plus élevées que ceux n'en prenant pas (après exclusion de 2 patients prenant du Léflunomide et d'un patient prenant de la Salazopyrine) (taux médian de 5,37 [2,73 ; 11,42] vs 2,43 [1,10 ; 4,59] µg/mL, p = 0,005) *(Figure 14)*. Dans le sous-groupe PR, seuls 2 patients ne prenaient pas de MTX, l'un avait une infliximabémie de 1,81 µg/mL et l'autre de 0,019 µg/mL, ce dernier, qui était sous Salazopyrine, présentait des ATI (le seul parmi les PR).

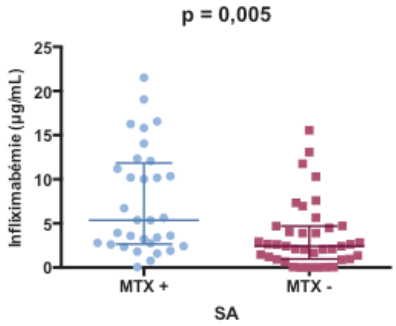


Figure 14. Infliximabémie en fonction de la présence ou non de Méthotrexate parmi les SA (médianes [25p-75p]).

Parmi les SA MTX +, 21,88% (n=7) recevaient des doses de 3 mg/Kg, 62,50% (n=20) de 5 mg/Kg et 15,62% (n=5) de 7,5 mg/Kg. 40,62% (n=13) avaient des perfusions toutes les 6 semaines, 9,38% (n=3) toutes les 7S, 25% (n=8) toutes les 8S, 18,75 % (n=6) toutes les 9S et 6,25% (n=2) toutes les 10 semaines et plus.
Parmi les SA MTX -, 48,72% (n=19) des patients recevaient une dose de 3 mg/Kg, 48,72% (n=19) de 5mg/Kg et 1 patient recevait 7,5 mg/Kg. 12,82% (n=5) avaient des doses toutes les 6 semaines, 12,82% (n=5) toutes les 7S, 35,90% (n=14) toutes les 8S, 15,38% (n=6) toutes les 9S et 23,08% (n=9) toutes les 10 semaines ou plus *(Figure 15).*

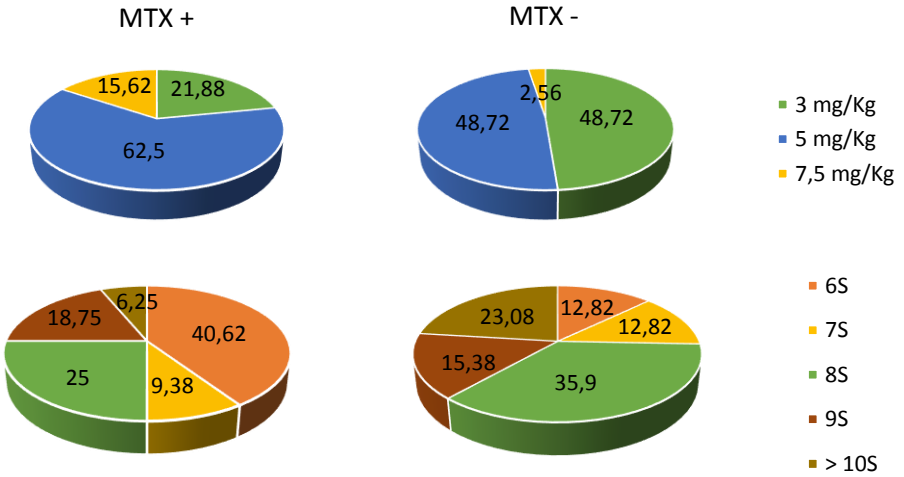


Figure 15. Répartition des doses IFX (en haut) et des intervalles entre 2 perfusions (en bas) chez les sujets atteints de SA prenant du MTX (à gauche), ou non (à droite).

Autres

Il n'a pas été mis en évidence de relation entre infliximabémie et prise de corticoïde, ni prise d'AINS.

g. Infliximabémie et anticorps anti-IFX (ATI)

9 patients présentaient des anticorps anti-IFX (1 PR et 8 SA), dont 8 ayant des taux sériques d'IFX < 0,06 µg/mL. La 9ème personne avait un taux sérique de 2 µg/mL. 1 seul de ces 9 patients prenait du Méthotrexate, il avait une infliximabémie de 0,05 µg/mL, alors que 58,49% patients (n=62) prenaient du MTX dans le groupe ATI -.

Les patients qui avaient des ATI + présentaient des infliximabémies significativement plus basses (taux sérique médian d'IFX résiduel chez les ATI + de 0 [0,006 ; 0,055] µg/mL vs 3,495 [1,959 ; 9,207] µg/mL chez les sujets n'ayant pas ATI détectés, $p < 10^{-4}$) *(Figure 16)*.

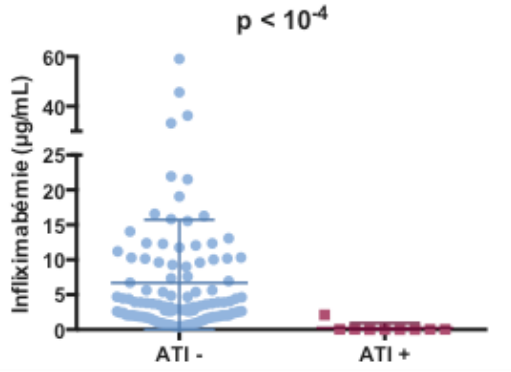


Figure 16. Infliximabémie résiduelle en fonction de la présence ou non d'anticorps anti-IFX (médianes [25p-75p]).

7. ATI et obésité

Il y avait 3 patients obèses-IMC et 4 patients obèses-%MG parmi les 9 patients présentant des ATI, la différence entre les sujets obèses et non obèses n'était pas significative (p = 0,406).

DISCUSSION

Notre étude n'a pas retrouvé de relation négative entre masse grasse/obésité et infliximabémie. Nous avions plus de personnes classées obèses avec le %MG qu'avec l'IMC. Plus l'IMC et le %MG chez les femmes augmentaient, plus les taux de CRP étaient élevés et moins bons étaient les scores ASDAS-CRP et BASDAI. Les taux sériques résiduels d'IFX étaient d'autant plus bas que les doses d'IFX administrées étaient basses, que les intervalles entre 2 perfusions étaient élevés, et lorsqu'il y avait des anticorps anti-IFX.

On sait que les sujets obèses sont moins bons répondeurs aux anti-TNF. Et que les sujets moins bons répondeurs aux anti-TNF ont des taux sériques plus bas que les bons répondeurs. Le seuil du taux sérique d'Infliximab retenu pour les patients non répondeurs est inférieur à 1 µg/mL. La moyenne des répondeurs est aux alentours de 2-3 µg/mL pour les Polyarthrites Rhumatoïdes, et 4-7µg/mL pour les Spondyloarthrites (6,15,20,61). Dans notre étude, on montre que les scores d'activité BASDAI et ASDAS-CRP augmentent parallèlement à l'augmentation de l'IMC et du %MG. Cependant, notre population de sujets obèses avait des infliximabémies médianes de 1,84 [1,24 ; 3,51] dans le sous-groupe PR et de 4,66 [2,09 ; 11,99] dans le sous-groupe SpA. Peut-on donner une explication à cette moins bonne réponse clinique malgré des taux résiduels d'Infliximab tout à fait corrects ?

Dose IFX, infliximabémie et obésité

Nous retrouvons une forte corrélation positive entre la dose administrée et le taux sérique résiduel d'IFX. En effet, plus la dose est élevée et plus l'infliximabémie l'est également (infliximabémie médiane de 2,06 [0,99 ; 4,48] à 3 mg/Kg vs 3,67 [2,05 ; 10,22] à 5mg/Kg et 5,38 [3,91 ; 19,04] µg/mL à 7,5mg/Kg). La répartition des doses d'IFX administrées était tout à fait similaire entre le groupe obèse et le groupe non-obèse, il y avait même une proportion un peu plus importante de sujets obèses à 3 mg/Kg par rapport aux non-obèses dans le sous-groupe SpA (43,33% vs 29,63% chez les non-obèses). L'infliximabémie n'est donc pas faussement augmentée par l'utilisation de doses plus élevées chez les sujets obèses du fait de la non-réponse thérapeutique. En revanche, les doses étant adaptées au poids, les sujets de poids élevé reçoivent des quantités plus importantes. Cela permet de faire face à l'augmentation du volume de distribution qui existe chez les sujets obèses, contrairement à l'Adalimumab utilisé en seringue unique de 40mg, où l'on peut voir dans l'étude de Rosa *et al.* que les taux sériques d'Adalimumab sont significativement plus bas chez les sujets obèses (IMC > 30 Kg/m²) comparés aux sujets en surpoids et de poids normaux (42).

Intervalles IFX, infliximabémie et obésité

On montre également un lien fort entre infliximabémie et durée de l'intervalle entre 2 perfusions. La demi-vie de l'IFX étant de 7 à 12 jours (62), le produit est éliminé à 97% au bout de 8,5 semaines environ (5 demi-vie), et à plus de 99% vers 12 semaines (7 demi-vie). On comprend donc que plus on s'éloigne d'un intervalle de 6 semaines, plus le taux résiduel d'IFX est bas (10,24 [4,47 ; 14,68] à 6 semaines vs 2,67 [1,86 ; 5,05] à 8 semaines et 1,30 [0,75 ; 2,30] µg/mL à 10 semaines et plus). Comme pour les doses d'IFX administrées, les intercures sont similaires entre le groupe de sujets obèses et le groupe de non-obèses. Il n'y a pas de rapprochement plus important des perfusions à 6S chez les sujets obèses malgré leur moins bonne réponse thérapeutique, qui aurait pu expliquer des infliximabémies plus hautes dans ce groupe.

MTX, ATI, infliximabémie et obésité

Il existe un effet synergique du MTX avec l'IFX sur l'atteinte articulaire périphérique qui permet d'améliorer la réponse à l'anti-TNF alpha dans les PR, RPso, et SA périphériques (11,13,14,63). Il a également été montré que l'adjonction de MTX permet de diminuer la clairance de l'IFX, principalement dans les PR (12,21,24) et qu'il limite la formation d'ATI (19,64). L'utilisation de MTX peut donc retentir sur les taux sériques d'IFX puisque les ATI saturent le site actif de l'anticorps monoclonal, ce qui empêche la fixation de la cible thérapeutique, le TNF alpha, et augmente la clairance de l'IFX par la formation d'immun complexes, et ce quelle que soit la pathologie inflammatoire (18,23,25,65). Nous n'avons pas de différence entre notre groupe de sujets obèses et notre groupe de non-obèses sur la présence de MTX en association à l'IFX. Nous n'avons pas non plus de différence entre les 2 groupes sur la présence d'ATI. Il n'y a donc pas de lien entre la mauvaise réponse thérapeutique de nos sujets obèses et l'absence de prise de MTX ou la présence d'ATI, ce qui concorde, pour ce dernier, avec les résultats de Ducourau pour l'IFX (19) et Rosas pour l'Adalimumab (42).

A noter que le fait que nous trouvions des taux sériques plus élevés chez les patients SA prenant du MTX par rapport à ceux ne prenant aucun DMARD conventionnel (taux médian de 5,37 [2,73-11,42] vs 2,43 [1,10-4,59] µg/mL, p = 0,005) peut s'expliquer par un nombre plus important, en proportion, de sujets sans MTX ayant de faible doses d'IFX de 3 mg/Kg et ayant des perfusions espacées ≥ à 10 semaines alors que dans le groupe avec MTX, il y a, en proportion, plus de sujets avec des doses élevées de 7,5 mg/Kg et des perfusions rapprochées à 6 semaines.

Inflammation, infliximabémie et obésité

Nos résultats confirment la présence d'un état d'inflammation chronique chez les sujets ayant des IMC ou %MG élevés, puisqu'il existe une corrélation positive entre CRP et IMC ainsi qu'avec le %MG chez les femmes, qui est plus importante sous traitement IFX lorsque l'inflammation liée au rhumatisme inflammatoire est contrôlée. Wolbink *et al.* dans une population de PR, ont montré qu'une CRP élevée en prétraitement est fortement corrélée à des taux sériques IFX plus bas. Ternant *et al.* ont ensuite montré, toujours chez des PR, que la clairance de l'IFX est augmentée lorsque la CRP avant traitement est élevée. Ces auteurs supposent, à partir des études de Takeuchi et Edrees, qu'il y a une saturation du site actif de l'IFX par le TNF alpha circulant, marqueur de l'inflammation systémique, qui augmente la clairance du Biologique et diminue la réponse thérapeutique concomitamment (5,6,21,27). Les taux sériques élevés que nous retrouvons chez nos sujets obèses rendent peu probable l'hypothèse d'une diminution de l'efficacité des anti-TNF chez les sujets obèses par augmentation de la clairance du biologique du fait d'une saturation de l'IFX liée à la sécrétion de cytokines inflammatoires par le tissu adipeux. Cependant, pour vérifier cette hypothèse, il faudrait analyser la clairance de l'IFX chez les sujets obèses en comparaison aux non-obèses.

Certains auteurs montrent une augmentation des marqueurs subjectifs et non objectifs des scores d'activités de PR ainsi que du score fonctionnel HAQ (48). D'autres suspectent un surdiagnostic de rhumatismes inflammatoires chez les sujets obèses du fait de multiples comorbidités (66). Cependant, ces explications ne sont pas entièrement satisfaisantes puisque quelques études montrent l'absence de différence de réponse entre les sujets obèses et non obèses avec l'Ac anti-IL6R Tocilizumab comme avec l'Ac anti-CTLA-4 Abatacept chez les PR (67–71). L'inflammation sous-jacente des sujets obèses est peut-être plus liée à la sécrétion d'IL-6 que de TNF alpha (IL-6 qui est d'ailleurs la cytokine stimulant la production hépatique de la CRP), ce qui pourrait expliquer une meilleure réponse au Tocilizumab qu'aux anti-TNF alpha ?

A noter que nous retrouvons également des taux sériques plus bas d'IFX lorsque la CRP initiale est élevée. Cependant, contrairement aux études citées ci-dessus, notre population était constituée de patients traités depuis plus ou moins longtemps, avec des posologies différentes, notamment avec des espacements entre les perfusions parfois importants du fait d'une rémission clinique.
Parmi notre sous-groupe SpA, les taux de CRP à l'initiation de l'IFX étaient plus élevés chez les très bons répondeurs BASDAI < 1 que chez les mauvais répondeurs BASDAI > 4 le jour du recueil du sérum (5 [4 ; 31] vs 2 [1 ; 7] mg/L). Or nos patients bien contrôlés ont des taux sériques plus bas que les non contrôlés du fait de la réduction de posologie de l'Infliximab (la moitié des SpA très bien contrôlées a de faibles doses de 3 mg/Kg, espacées d'au moins 9 semaines avec un taux sérique médian de 2,42 [0,918 ; 3,93] µg/mL, alors que les patients non contrôlés ont pour la plupart des doses de 5mg/Kg voire de 7,5 mg/Kg avec des intervalles plus courts de 6 à 8 semaines et un taux sérique médian de 9,27 [4,16 ; 14,67] µg/mL). Il ne s'agit donc pas, dans notre étude, d'une clairance augmentée de l'IFX chez les sujets ayant une CRP élevée en pré-infusion, mais d'un effet de la réduction de posologie chez des sujets en rémission, qui avaient initialement un facteur prédictif de bonne réponse au traitement anti-TNF. On peut d'ailleurs se poser la question de l'intérêt de la poursuite du traitement lorsque la posologie est réduite au point de n'avoir quasiment plus de médicament actif circulant avant la prochaine perfusion (maladie éteinte ?), d'autant plus que des taux sériques d'IFX bas sont à risque d'immunisation (19,72), et possiblement encore plus lorsque ces taux bas sont répétés dans le temps (théorie de la discontinuité) (73).

Limites

Classifications par catégories de poids imparfaites

Alors que nous trouvons des corrélations entre taux de CRP ou BASDAI/ASDAS et IMC et %MG en tant que variables linéaires, nous ne retrouvons pas toujours de différence entre le groupe de sujets obèses et les non obèses. 3 explications sont possibles. D'une part, nous avons choisi de comparer notre population d'obèses à l'ensemble des autres sujets, mélangeant ainsi les sujets estimés de poids normal aux sujets en surpoids. Dans notre étude, les sujets en surpoids ont des taux de CRP et des scores BASDAI et ASDAS-CRP intermédiaires à ceux des sujets catégorisés obèses et de poids normal. Cela a pu annihiler une potentielle différence entre les sujets obèses et les sujets de poids normal. Dans les études sur l'évaluation de la réponse clinique en fonction de l'IMC, certains auteurs évaluent plutôt le surpoids IMC > 25 comparés aux « poids normal » IMC < 25 (29,74), d'autres comparent les sujets obèses aux sujets de poids normal (42), et d'autres encore évaluent la variable linéaire IMC, en extrapolant le résultat à l'Obésité (28). D'autre part, la classification des patients obèses, que ce soit par le calcul de l'IMC ou par celui du %MG n'est pas parfaite. Plusieurs études ont montré que l'IMC a une bonne spécificité de 90% mais une mauvaise sensibilité d'environ 50% pour le dépistage de l'Obésité, lorsque l'on se base sur les chiffres de %MG (45–47). Cependant, la classification en catégorie de poids à partir du %MG est très complexe car elle dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge (75), le sexe (76), et l'ethnie (77,78), et aucune définition claire n'existe pour l'adapter à ces différents facteurs ni définir les catégories de poids. De plus, les intervalles de pourcentage de tissu adipeux se chevauchent fréquemment entre 2 catégories contiguës (54–57). Enfin, la classification en sous-groupe de patient par catégorie de poids a pu entrainer un manque de puissance statistique lors de la comparaison des sujets obèses par rapport aux non-obèses.

Différence hommes/femmes

Nous avons d'importantes différences entre les hommes et les femmes sur la variable %MG qui peuvent s'expliquer par une répartition différente du tissu adipeux selon le genre. Les hommes ont une répartition de la graisse plutôt androïde, c'est à dire viscérale, qui est associé au risque cardiovasculaire et à l'inflammation mais qui n'est pas correctement dépistée par les mesures anthropométriques (excepté le tour de taille) et la dexamétrie corps entier, alors que les femmes ont

une répartition de la masse adipeuse plutôt gynoïde, c'est à dire sous-cutanée, diffuse et donc plus facilement relevable (79–81). De plus il existe un lien entre les hormones sexuelles œstrogènes et progestérone et l'inflammation systémique, démontré par une élévation des taux de CRP sous traitement hormonal substitutif (82,83). D'autres auteurs retrouvent des variations des facteurs biologiques de l'inflammation en lien avec la masse adipeuse plus marquées chez les femmes (84).

Posologies IFX variables

Une des principales limites de cette étude est le fait d'avoir une population très hétérogène en termes de posologie de l'IFX (potentiel facteur de confusion). Nous avons plus de sujets traités au long cours par IFX que de patients initiant le traitement. Plusieurs mauvais répondeurs à l'IFX ont arrêté le traitement avant le début de notre étude et n'ont pas pu être inclus. Les patients traités au long cours sont plutôt bons répondeurs. Effectivement, certains de nos sujets étaient en rémission avec des doses réduites, entrainant de fait une diminution de l'infliximabémie, qui n'est pas en lien avec l'activité de la maladie, ni la présence d'ATI ou l'absence de MTX. Toutefois, ce biais est relativement bien contrôlé pour l'analyse de notre critère de jugement principal puisque nous montrons que les posologies d'IFX sont similaires entre les sujets obèses et non-obèses.

Plusieurs pathologies analysées

Enfin, nous avons choisi de prendre l'ensemble des patients traités par Infliximab dans notre service, quelle que soit la pathologie, puisque notre objectif principal était de regarder le lien entre obésité et infliximabémie. Néanmoins, il existe des physiopathologies différentes entre PR et SpA qui peuvent engendrer des difficultés d'interprétations des résultats de nos analyses secondaires. Par exemple, une CRP initiale élevée est plutôt un facteur de mauvais réponse à l'IFX dans les PR, alors qu'elle est de bon pronostic pour la réponse thérapeutique aux anti-TNF alpha dans les SpA (10,27). Nous avons donc réalisé des sous-groupes en fonction de la pathologie, mais la taille du sous-groupe PR était très petit, inférieur à 20 patients. Aucun résultat de ce sous-groupe n'était significatif, probablement par manque de puissance statistique lié au petit effectif.

CONCLUSION

L'obésité, qu'elle soit définie par un IMC élevé, ou une masse grasse élevée, n'est pas associée à des taux sériques résiduels bas d'Infliximab. L'adaptation des doses au poids permet d'éviter une diminution de l'infliximabémie liée à l'augmentation du volume de distribution chez les obèses. Il n'est donc pas nécessaire d'augmenter les doses d'IFX chez les sujets obèses en cas de non réponse. L'hypothèse d'une saturation du site actif de l'anti-TNF par le TNF circulant sécrété par le tissu adipeux parait peu probable puisque cela augmenterait la clairance du produit, et devrait donc entrainer une diminution de l'infliximabémie résiduelle. De nouvelles études sont nécessaires pour définir ce lien, éventuellement en corrélant la masse grasse, les taux d'adipokines, de TNF alpha et IL-6 circulant et la réponse clinique, ou en étudiant la clairance de l'IFX chez les sujets obèses en comparaison aux sujets de poids normaux, chez des patients ayant des doses administrées similaires.

ANNEXE Composition corporelle

Définitions

La **composition corporelle** est la représentation de l'organisme humain selon différents modèles *(Figure 17*) (85). Le modèle anatomique, séparant le corps en différents tissus (tissus musculaire, adipeux, osseux, organes…), exploré par la tomodensitométrie et l'IRM. Le modèle biologique, séparant les composants de l'organisme en fonction de leurs propriétés chimiques (eau, lipides, protéines, glucides, minéraux...). Et les modèles physiologiques, introduisant la notion de compartiments. Le modèle à 2 compartiments oppose la masse grasse à la masse non grasse (appelée abusivement masse maigre), évalué par l'impédancemétrie. Le modèle à 3 compartiments inclus la masse grasse, la masse maigre, et la masse osseuse ; il est évalué par la dexamétrie corps entier.

La masse grasse (MG = Fat Mass (FM)) correspond aux triglycérides stockés dans les adipocytes, quelle que soit leur localisation anatomique ; ce compartiment est virtuellement dépourvu d'eau. Elle représente 10 à 30% du poids corporel, et a une densité moyenne de 0,9 g/mL.

La **masse maigre (MM = Fat Free Mass (FFM))** correspond à la somme de l'eau, des os, des organes, en excluant la partie grasse. Elle est séparée en **masse cellulaire active** qui correspond à l'ensemble des cellules des différents organes et muscles et en **eau extracellulaire** qui correspond à l'ensemble des liquides interstitiels et au plasma. Elle représente 70 à 90% poids corporel et a une densité de 1,1 g/mL.

La **masse minérale osseuse** correspond aux cristaux de phosphates tricalciques du squelette. Elle est parfois intégrée à la masse maigre. Elle représente 5% du poids corporel et a une densité de 3 g/mL.

Les valeurs de MG et MM sont rapportées à la taille² pour calculer le **Fat Mass Index** (FMI) et le **Free Fat Mass Index** (FFMI) qui sont moins dépendants de l'âge (86).

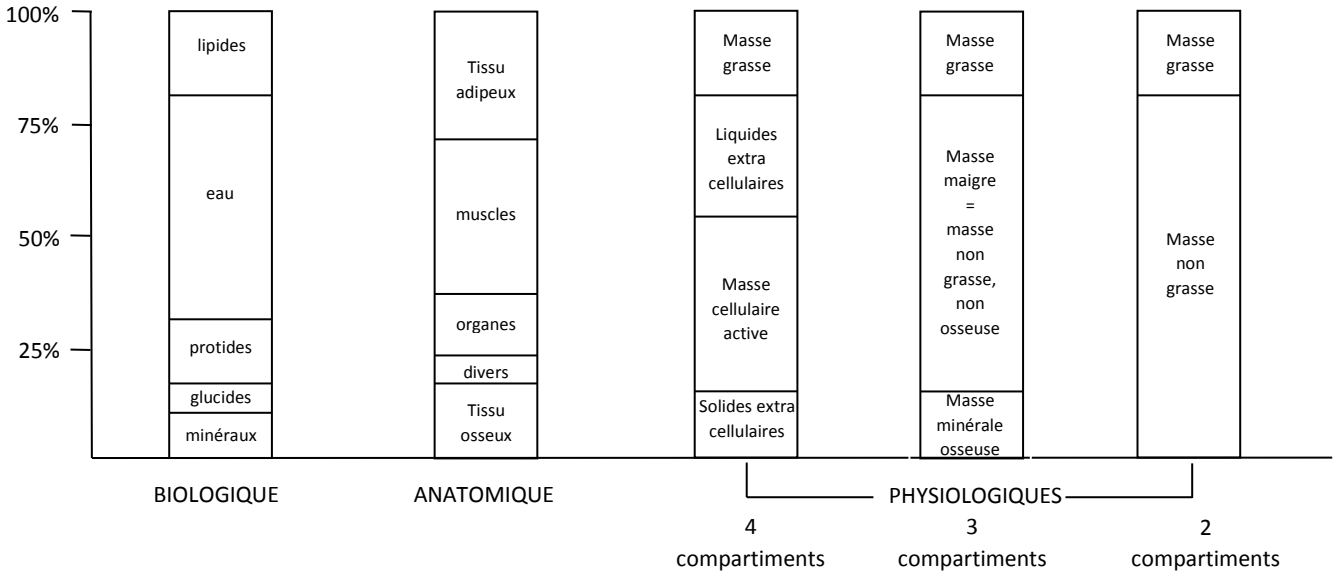


Figure 17. Modèles de composition corporelle

Appareil de mesure de la composition corporelle

L'**absorptiométrie biphotonique à rayons X** (Dual x-ray absorptiometry = DEXA) consiste à balayer l'ensemble du corps avec un faisceau de rayons X à deux niveaux d'énergie (40 et 100 Kev). Le rapport des atténuations de ces deux rayonnements est fonction de la composition de la matière traversée. La calibration est effectuée avec des fantômes artificiels contenant des triglycérides et du calcium. La DEXA permet de séparer trois compartiments (masse grasse, masse maigre et contenu minéral osseux) par un traitement informatique des mesures physiques. La précision est excellente. Le balayage du corps entier et le traitement d'images permettent une approche régionale (bras, tronc, jambes) des trois compartiments mesurés. Elle est la méthode de référence pour l'étude de la composition corporelle. En revanche, les résultats ne sont pas analysables en cas d'obésité massive.

Valeurs de référence chez les sujets caucasiens

Les valeurs d'IMC, de %MG et de FMI augmentent avec âge, de façon significative au-delà de 60 ans avec une diminution concomitante de la FFMI (58,59,86).

Masse grasse

Le FMI est d'environ 5,8 +/- 2,1 Kg/m² pour les hommes et 8,4 +/- 2,8 Kg/m² pour les femmes tous âges confondus (59,86).

Ces valeurs peuvent être décomposées selon l'IMC (58,59) :

- *entre 20 et 25 Kg/m²,* les valeurs de FMI sont comprises entre 1,8 et 5,2 kg/m^2 et entre 3,9 et 8,2 kg/m^2 respectivement.

- *Pour les sujets obèses*, les valeurs de FMI se situent au-delà de 8,3 Kg/m² pour les hommes et de 11,8 kg/m^2 pour les femmes.

Pourcentage de tissu adipeux (%MG = %BF)

Le %MG est plus précis que l'IMC pour indiquer la proportion de graisse dans l'organisme et pour prédire le risque cardiovasculaire qui lui est associé (43,46). Il varie en fonction de l'âge, du genre et de l'ethnie (74–77).

Il n'y a aucune référence universelle pour la définition des catégories de poids.

La WHO en 2004 évoque "If obesity in white people is defined as a BMI of 30 kg/m^2 or higher, the corresponding percentage of body fat in white people can be calculated with the equation for white people (Europeans). The percentage of body fat, which depends on age and sex, was in the range 37–45% (mean 41%) for females and 25–36% (mean 28%) for males. Similarly, overweight (≥25 kg/m^2) corresponded to 31–39% (mean 35%) body fat in females and 18–27% (mean 22%) body fat in males" (60).

Mais de nombreux auteurs parlent plutôt de seuil d'obésité à partir de 25 % pour les hommes et 35% chez les femmes (56,57).

BIBLIOGRAPHIE

1. Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. Ann Rheum Dis. 2010 Nov 1;69(11):2002–8.

2. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis Rheum. 2010 Jan;62(1):22–32.

3. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2005 Feb;64(2):229–34.

4. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. Arthritis Res Ther. 2011;13(3):R94.

5. Edrees AF, Misra SN, Abdou NI. Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. Clin Exp Rheumatol. 2005 Aug;23(4):469–74.

6. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, et al. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011 Jul 1;70(7):1208–15.

7. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM, The BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF- therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology. 2006 Aug 18;45(12):1558–65.

8. Au S-C, Ramirez-Fort MK, Gottlieb AB. Analysis of trial data for infliximab and golimumab: baseline C-reactive protein level and prediction of therapeutic response in patients with psoriatic arthritis. Arthritis Care Res. 2014 Jul;66(7):1114–8.

9. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2004 Sep;10(5):661–5.

10. Arends S, van der Veer E, Kallenberg CGM, Brouwer E, Spoorenberg A. Baseline predictors of response to TNF-α blocking therapy in ankylosing spondylitis: Curr Opin Rheumatol. 2012 May;24(3):290–8.

11. Mulleman D, Lauféron F, Wendling D, Ternant D, Ducourau E, Paintaud G, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. Arthritis Res Ther. 2011;13(3):R82.

12. Ternant D, Mulleman D, Lauféron F, Vignault C, Ducourau E, Wendling D, et al. Influence of methotrexate on infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics in ankylosing spondylitis: Infliximab in spondylitis. Br J Clin Pharmacol. 2012 Jan;73(1):55–65.

13. Landewé RBM. Conventional DMARDs in axial spondyloarthritis: wishful—rather than rational—thinking! Ann Rheum Dis. 2015 Jun 1;74(6):951–3.

14. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. Arthritis Rheum. 2008 Feb 15;59(2):234–40.

15. St.Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: Results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2002 Jun;46(6):1451–9.

16. Dannepond C, Maruani A, Machet L, Ternant D, Paintaud G, Samimi M. Serum infliximab concentrations in psoriatic patients treated with infliximab: a systematic review. Acta Derm Venereol. 2015 Apr;95(4):401–6.

17. Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis. J Dermatol. 2013 Jan;40(1):39–42.

18. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor α inhibitor infliximab. Arthritis Rheum. 2006 Dec 1;54(12):3782–9.

19. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin DC, Lauféron F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2011;13(3):R105.

20. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, García-Carazo S, Lojo L, Nuño L, Villalba A, et al. The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. Arthritis Res Ther. 2013;15(4):R79.

21. Ternant D, Ducourau E, Perdriger A, Corondan A, Le Goff B, Devauchelle-Pensec V, et al. Relationship between inflammation and infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis: Infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol. 2014 Jul;78(1):118–28.

22. Mori S. A relationship between pharmacokinetics (PK) and the efficacy of infliximab for patients with rheumatoid arthritis: characterization of infliximab-resistant cases and PK-based modified therapy. Mod Rheumatol. 2007 Apr 20;17(2):83–91.

23. Xu Z, Seitz K, Fasanmade A, Ford J, Williamson P, Xu W, et al. Population Pharmacokinetics of Infliximab in Patients With Ankylosing Spondylitis. J Clin Pharmacol. 2008 Jun;48(6):681–95.

24. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1998 Sep;41(9):1552–63.

25. Schaeverbeke T, Truchetet M-E, Kostine M, Barnetche T, Bannwarth B, Richez C. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. Rheumatology. 2016 Feb 1;55(2):210–20.

26. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2006 Oct;4(10):1248–54.

27. Wolbink GJ. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005 May 1;64(5):704–7.

28. Gremese E, Carletto A, Padovan M, Atzeni F, Raffeiner B, Giardina AR, et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: An approach to a personalized medicine. Arthritis Care Res. 2013 Jan;65(1):94–100.

29. Sandberg MEC, Bengtsson C, Källberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014 Nov;73(11):2029–33.

30. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2011 Feb 1;63(2):359–64.

31. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF-α blockers in axial spondyloarthritis. Rheumatology. 2014 May 1;53(5):875–81.

32. Ottaviani S, Allanore Y, Tubach F, Forien M, Gardette A, Pasquet B, et al. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):R115.

33. Maas F, Arends S, van der Veer E, Wink F, Efde M, Bootsma H, et al. Obesity Is Common in Axial Spondyloarthritis and Is Associated with Poor Clinical Outcome. J Rheumatol. 2016 Feb;43(2):383–7.

34. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Scarpa R, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: A prospective study in psoriatic arthritis. Arthritis Care Res. 2013 Jan 1;65(1):141–7.

35. Højgaard P, Glintborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor-α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. Rheumatol Oxf Engl. 2016 Dec;55(12):2191–9.

36. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2013 Sep;19(10):2118–24.

37. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2009 Jun;6(6):399–409.

38. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003 Dec;112(12):1796–808.

39. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? J Endocrinol Invest. 2007 Mar;30(3):210–4.

40. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest. 1995 May;95(5):2409–15.

41. Bond A, Asher R, Jackson R, Sager K, Martin K, Kneebone A, et al. Comparative analysis of the influence of clinical factors including BMI on adalimumab and infliximab trough levels. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016 Mar;28(3):271–6.

42. Rosas J, Llinares-Tello F, Senabre-Gallego JM, Barber-Vallés X, Santos-Soler G, Salas-Heredia E, et al. Obesity decreases clinical efficacy and levels of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2017 Feb;35(1):145–8.

43. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. Eur Heart J. 2010 Mar 1;31(6):737–46.

44. Abbasi F, Brown Jr BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol. 2002 Sep 4;40(5):937–43.

45. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes. 2010;34(5):791–9.

46. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. Int J Obes. 2008 Feb 19;32(6):959–66.

47. Wellens RI, Roche AF, Khamis HJ, Jackson AS, Pollock ML, Siervogel RM. Relationships between the Body Mass Index and body composition. Obes Res. 1996 Jan;4(1):35–44.

48. George MD, Baker JF. The Obesity Epidemic and Consequences for Rheumatoid Arthritis Care. Curr Rheumatol Rep. 2016 Jan;18(1):6.

49. Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. Rheumatol Oxf Engl. 2008 Aug;47(8):1124–31.

50. Elder SJ, Roberts SB, McCrory MA, Das SK, Fuss PJ, Pittas AG, et al. Effect of Body Composition Methodology on Heritability Estimation of Body Fatness. Open Nutr J. 2012 Apr 5;6:48–58.

51. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, Pedersen R, Szumski A, Marshall L, et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? Ann Rheum Dis. 2015 Jun;74(6):1132–7.

52. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment

Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). Arthritis Care Res. 2011 Nov 1;63(S11):S47–58.

53. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization [Internet]. 1995 [cited 2017 Feb 12]. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

54. Snitker S. Use of Body Fatness Cutoff Points. Mayo Clin Proc. 2010 Nov;85(11):1057.

55. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, De Schutter A, Romero-Corral A. Use of Body Fatness Cutoff Points–Reply–I. Mayo Clin Proc. 2010 Nov;85(11):1057–8.

56. Ho-Pham LT, Campbell LV, Nguyen TV. More on Body Fat Cutoff Points. Mayo Clin Proc. 2011 Jun;86(6):584.

57. Oreopoulos A, Lavie CJ, Snitker S, Romero-Corral A. More on Body Fat Cutoff Points–Reply–I. Mayo Clin Proc. 2011 Jun;86(6):584–5.

58. Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation: Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. Nutrition. 2003 Jul;19(7–8):597–604.

59. Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002 Jul;26(7):953–60.

60. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet Lond Engl. 2004 Jan 10;363(9403):157–63.

61. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Vrieze H, van Denderen JC, Dijkmans BAC, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1252–4.

62. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. Clin Pharmacokinet. 2007;46(8):645–60.

63. Witte T. Methotrexate as combination partner of TNF inhibitors and tocilizumab. What is reasonable from an immunological viewpoint? Clin Rheumatol. 2015;34(4):629–34.

64. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. Ann Rheum Dis. 2012 Dec;71(12):1955–60.

65. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. Ther Drug Monit. 2008 Aug;30(4):523–9.

66. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015 Nov;41(4):545–68.

67. Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, Berenbaum F, Lioté F, Meyer A, et al. Body mass index and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis: a real life study. Clin Rheumatol. 2016 Apr;35(4):857–61.

68. Pers Y-M, Godfrin-Valnet M, Lambert J, Fortunet C, Constant E, Mura T, et al. Response to tocilizumab in rheumatoid arthritis is not influenced by the body mass index of the patient. J Rheumatol. 2015 Apr;42(4):580–4.

69. Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, Berenbaum F, Lioté F, Fautrel B, et al. Body mass index and response to abatacept in rheumatoid arthritis. Eur J Clin Invest. 2016 Dec;46(12):1048–52.

70. Iannone F, Courvoisier DS, Gottenberg JE, Hernandez MV, Lie E, Canhão H, et al. Body mass does not impact the clinical response to intravenous abatacept in patients with rheumatoid arthritis. Analysis from the "pan-European registry collaboration for abatacept (PANABA). Clin Rheumatol. 2016 Dec 14;

71. Mariette X, Alten R, Nüßlein HG, Galeazzi M, Lorenz H-M, Cantagrel A, et al. The effect of body mass index on clinical response to abatacept as a first-line biologic for rheumatoid arthritis: 6-month results from the 2-year, observational, prospective ACTION study. Jt Bone Spine Rev Rhum. 2016 Dec 30;

72. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2011 Aug 1;50(8):1445–52.

73. Pradeu T, Jaeger S, Vivier E. The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity? Nat Rev Immunol. 2013 Oct;13(10):764–9.

74. Heimans L, van den Broek M, le Cessie S, Siegerink B, Riyazi N, Han KH, et al. Association of High Body Mass Index With Decreased Treatment Response to Combination Therapy in Recent-Onset Rheumatoid Arthritis Patients. Arthritis Care Res. 2013 Aug 1;65(8):1235–42.

75. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. Int J Obes 2005. 2008 Jun;32(6):949–58.

76. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. Br J Nutr. 1991 Mar;65(2):105–14.

77. Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes. 1998 Dec;22(12):1164–71.

78. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2002 Aug;3(3):141–6.

79. Schreiner PJ, Terry JG, Evans GW, Hinson WH, Crouse JR, Heiss G. Sex-specific associations of magnetic resonance imaging-derived intra-abdominal and subcutaneous fat areas with conventional anthropometric indices. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol. 1996 Aug 15;144(4):335–45.

80. Thorand B, Baumert J, Döring A, Herder C, Kolb H, Rathmann W, et al. Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. Atherosclerosis. 2006 Jan;184(1):216–24.

81. Clasey JL, Bouchard C, Teates CD, Riblett JE, Thorner MO, Hartman ML, et al. The use of anthropometric and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) measures to estimate total abdominal and abdominal visceral fat in men and women. Obes Res. 1999 May;7(3):256–64.

82. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. Circulation. 1999 Aug 17;100(7):717–22.

83. Lakoski SG, Herrington DM. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal women: a review article. Climacteric J Int Menopause Soc. 2005 Dec;8(4):317–26.

84. Festa A, D'Agostino R, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes. 2001 Oct;25(10):1407–15.

85. Barbe P, Ritz P. Composition corporelle. Cah Nutr Diététique. 2005 Jun;40(3):172–6.

86. Coin A, Sergi G, Minicuci N, Giannini S, Barbiero E, Manzato E, et al. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20–80 year-old Italian population. Clin Nutr. 2008 Feb;27(1):87–94.

Abstract

BACKGROUNG Obesity is associated with a lower clinical response to TNF inhibitors in rheumatic diseases. This fact is also true for Infliximab (IFX), whereas the dosage is adapted to weight. It was demonstrate that trough serum infliximab (TSI) are negatively correlate with therapeutic response. We examined the relationship between obesity, more particularly body fat percentage (%BF) and TSI. Then, we examined on the one hand variables influenced by %BF and obesity, and on the other hand variables influencing TSI.

MATERIELS AND METHODS In an observational-monocentric and cross-sectional study, we included consecutive patients treated by IFX for 2 months and more. We collected BMI and %BF from dual-energy X-ray absorptiometry. Serum samples were collected for assay of TSI and anti-IFX antibody (TSI) titer by ELISA.

RESULTS 115 patients were included between August 2014 and March 2015 (18 RA and 92 SpA). Neither %BF nor BMI were associated with low levels of TSI. Median TSI was 2.79 [1.67; 8.43] among non-obese vs 3.56 [1.90; 9.17] µg/mL among obese subjects (p=0.41). We found a positive correlation between %BF and BASDAI (r=0.435 [0.088; 0.687], p=0.003) as well as ASDAS-CRP (r=0,294 [0,023; 0,525] p=0.017). TSI were positively correlated with IFX dosage (r=0.340 [0.162; 0.496], $p < 10^{-3}$), negatively correlated with infusion spacing (r=-0.536 [-0.685; -0.387], $p < 10^{-3}$), in particular after 6 weeks (10.24 [4.47-14.68] vs 2.67 [1.86-5.05] at 8 weeks and 1.30 [0.75-2.30] µg/mL at 10 weeks and more) and with the 3 mg/Kg dose (2.06 [0.99-4.48] vs 3.67 [2.05-10.22] at 5mg/Kg and 5.38 [3.91-19.04] µg/mL at 7.5mg/Kg)), and negatively correlated with the presence of ATI, (median TSI of ATI + 0 [0.006-0.055] vs 3.495 [1.959-9.207] µg/mL for ATI -, $p < 10^{-4}$).

CONCLUSION TSI changes with IFX dose, spacing interval between 2 infusions and ATI +. %BF hasn't negatively influence on TSI thanks to the dosage weight adaptation.

Key words: body mass index, body fat percentage, obesity, Infliximab, trough serum levels, rheumatic diseases, spondyloarthritis

CONTEXTE L'obésité est associée à une moins bonne réponse thérapeutique aux anti-TNF dans le traitement des rhumatismes inflammatoires. Cette observation est retrouvée y compris pour l'Infliximab (IFX), bien que la posologie de ce produit soit ajustée au poids du patient. Il a par ailleurs été montré que les taux sériques résiduels d'IFX (infliximabémie) sont inversement corrélés à la réponse thérapeutique. Notre objectif principal était d'évaluer la relation entre obésité, ou plus particulièrement pourcentage de masse grasse, et infliximabémie. Secondairement nous avons évalué les facteurs influencés par la masse grasse puis les facteurs influençant l'infliximabémie.

MATERIEL ET METHODES Etude monocentrique observationnelle, transversale, sur une série consécutive de patients traités par infliximab depuis plus de 2 mois. Nous avons relevé l'IMC et le pourcentage de tissu adipeux (%MG) à partir d'une dexamétrie corps entier. L'infliximabémie et la recherche d'anticorps anti-IFX (ATI) ont été réalisés par ELISA à partir des sérums de chaque patient.

RESULTATS 115 patients sous Infliximab ont été analysés entre aout 2014 et Mars 2015 dont 18 PR et 92 SpA. Ni le %MG ni l'IMC n'étaient associés à des taux sériques bas d'IFX. Le taux médian d'infliximabémie était de 2,79 [1,67 ; 8,43] chez les non obèses vs 3,56 [1,90 ; 9,17] µg/mL chez les obèses (p = 0,41). Nous avons trouvé une corrélation positive entre %MG chez les femmes et BASDAI (r = 0,435 [0,088 ; 0,687] $p < 10^{-2}$) ainsi qu'avec l'ASDAS-CRP (r = 0,294 [0,023 ; 0,525] p = 0,017). L'infliximabémie était corrélée positivement à la dose d'IFX administrée (r = 0,340 [0,162 ; 0,496] $p < 10^{-3}$), inversement à l'intervalle de perfusion (r = -0,536 [-0,685 ; -0,387] $p < 10^{-3}$), principalement au-delà de 6 semaines d'intervalle (10,24 [4,47 ; 14,68] vs 2,67 [1,86 ; 5,05] à 8 semaines et 1,30 [0,75 ; 2,30] µg/mL à 10 semaines et plus) et à la dose de 3 mg/Kg (2,06 [0,99 ; 4,48] vs 3,67 [2,05 ; 10,22] à 5mg/Kg et 5,38 [3,91 ; 19,04] µg/mL à 7,5mg/Kg)), et inversement corrélé à la présence ATI, (infliximabémie médiane des ATI + 0 [0,006 ; 0,055] vs 3,495 [1,959 ; 9,207] µg/mL, $p < 10^{-4}$).

CONCLUSION L'infliximabémie varie en fonction de la dose, de la durée de l'intervalle entre deux perfusions d'IFX, et de la présence d'ATI. La masse grasse n'influe pas négativement sur l'infliximabémie grâce à l'adaptation des doses au poids.

Title: Obesity, more particularly increase body fat, are they associated with low trough serum levels of Infliximab in rheumatic diseases?

Mots clés : Indice de masse corporelle, pourcentage de masse grasse, obésité, Infliximab, taux sérique résiduel, infliximabémie, rhumatismes inflammatoires chroniques, spondyloarthrites

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine, DES de Rhumatologie

UFR : Faculté de Médecine Bordeaux Segalen - Université Bordeaux