



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'anomalies hépatiques ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de pathologie hépatique ?

L'abatacept, administré en association avec le méthotrexate, peut être associé à des augmentations des transaminases hépatiques. Aucune étude spécifique n'a été effectuée concernant l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques de l'abatacept et concernant les effets de l'abatacept chez les patients insuffisants hépatiques.

Par conséquent, le Résumé des Caractéristiques du Produit (1) stipule qu'aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été associés à l'utilisation des traitements anti-rhumatismaux comme l'abatacept (1). Des hépatites B, C et E ont été décelées sous traitement, sans que l'on puisse préciser si le traitement immunomodulateur de ces patients a favorisé l'infection virale.

Par conséquent, un test de dépistage des hépatites virales (hépatites B, C et E) doit être effectué avant le début du traitement par abatacept.

Quels sont les signes d'appel d'une pathologie hépatique ?

Sous traitement par abatacept, il n'a pas été rapporté de signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépato-cellulaire. Les anomalies hépatiques ont été généralement découvertes fortuitement par la surveillance biologique.

Quand et comment surveiller les transaminases et que faire en cas de découverte d'une élévation des transaminases ?

● Surveillance des transaminases

Au cours des études cliniques, des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées lors du traitement par abatacept, sans atteinte hépatique clinique.

Dans le RCP, aucune recommandation n'est indiquée concernant la surveillance des transaminases, de la bilirubine ou de la γ GT vis à vis de l'abatacept (1). Toutefois, l'abatacept doit être prescrit selon l'AMM en association avec le méthotrexate qui nécessite à lui seul une surveillance des transaminases.

● Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases

En pratique, on devra tout d'abord rechercher une autre cause d'élévation des transaminases et adapter la posologie du méthotrexate si nécessaire.

Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque d'anomalies hépatiques sous abatacept

● Hépatotoxicité des médicaments en général

Tous les médicaments sont potentiellement hépatotoxiques. Cependant, cette hépatotoxicité est rare, variant de 1% à 1 pour 100 000 en fonction des produits et des mécanismes de toxicité (toxicité directe ou immuno-allergique). Les hépatopathies pré-existantes, qui devront être diagnostiquées avant le traitement, peuvent aggraver le risque d'hépatotoxicité avec des effets synergiques ou additifs qui justifient, dans ces situations, un renforcement de la surveillance. Ainsi, on considère qu'il n'y a pas, en dehors de la cirrhose sévère, de contre-indication formelle à l'utilisation de produits hépatotoxiques sous réserve d'une surveillance bien menée.

● Hépatites virales et abatacept

Le dosage des transaminases et les tests de dépistage des hépatites B, C et E doivent être réalisés avant de débiter l'abatacept ainsi qu'une charge virale si l'un de ces tests est positif (2). Un cas de réactivation d'hépatite B a été décrit sous abatacept (3). Une étude observationnelle incluant 72 patients (incluant 47 hépatites B inactives, 21 hépatites B occultes et 4 hépatites B chroniques actives), vient d'être publiée. Avant traitement par abatacept, tous les patients avaient un bilan hépatique normal et le virus HBV était faiblement détectable ou indétectable à l'exception des patients ayant une hépatite active. Parmi les 72 patients, 13 ont reçu une prophylaxie par lamivudine et 4 ont bénéficié d'un traitement par adefovir or tenofovir. Après 24 mois de suivi, 49 patients recevaient encore de l'abatacept et 23 ont arrêté l'abatacept pour inefficacité, effets secondaires non reliés à l'hépatite ou perte de vue. Aucun patient n'a réactivé son hépatite B (4).

Une seule publication relate l'utilisation de l'abatacept chez deux patients ayant une hépatite C (5).

Un cas d'hépatite E a été rapporté dans les essais thérapeutiques. De même, deux cas ont été rapportés sous abatacept lors d'une étude française rapportant les infections au virus de l'hépatite E des patients atteints de rhumatisme inflammatoire sous immunosuppresseurs (6). Dans l'un des cas l'abatacept était associé au méthotrexate, dans l'autre il était prescrit avec du léflunomide. Un arrêt de ces traitements pendant 15 et 16 semaines a été réalisé au cours du traitement de l'hépatite E (6).

En fonction du statut des patients, un traitement anti-rétroviral doit être discuté pour les patients requérant l'abatacept comme dans le cas du rituximab (2).

Une surveillance régulière tous les 3 à 6 mois doit être effectuée (transaminases, tests hépatiques, Ag HBS et détection de l'ADN viral) (2).

En cas de réactivation virale, le traitement par abatacept sera arrêté et un traitement anti-rétroviral sera débuté (2).

● Élévation des transaminases dans les essais thérapeutiques

Dans le RCP, il est stipulé que dans les essais cliniques contrôlés versus placebo, 1955 patients ont reçu de l'abatacept en association avec du méthotrexate (pour 81,9% d'entre eux). Ces essais cliniques ont montré chez l'adulte que les anomalies des tests hépatiques (dont l'élévation des transaminases) apparaissaient à une plus grande fréquence chez les patients traités par l'abatacept comparés aux patients traités par placebo (différence > 0,2%). La fréquence de telles anomalies était estimée entre 0,1 et 1% des patients. Aucune donnée concernant les taux d'élévation des transaminases n'est disponible.

L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (méthotrexate, AINS, corticoïdes, sulfasalazine ou léflunomide) à l'abatacept ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de l'incidence des cytolyses hépatiques.

● Données hépatiques sous traitement au long cours

Aucune donnée publiée n'est disponible concernant la tolérance hépatique de l'abatacept au long cours. Aucun cas patient n'a été rapporté dans les bases de données bibliographiques internationales.

● Anomalies hépatiques dans les registres

Il n'existe pas à ce jour de données publiées portant sur les suivis dans des registres.

● Anomalies hépatiques dans la base de pharmacovigilance française

Seulement deux cas ont été signalés dans la base française de pharmacovigilance. Le premier était une cholestase (phosphatase alcaline à 4N et γ GT à 20N) associée à une cytolysse hépatique modérée chez une patiente atteinte de PR. L'arrêt de l'abatacept a été suivi d'une normalisation du bilan hépatique. Le deuxième cas concernait une patiente atteinte de maladie de Still qui a présenté une cytolysse hépatique (ASAT à 5N et ALAT à 3N) après une seule perfusion d'abatacept.

En conclusion

En résumé, il n'y a pas d'hépatotoxicité connue de l'abatacept à l'exception d'une augmentation des transaminases (0,1 à 1% des patients). Il n'y a pas de contre-indication hépatique absolue à son utilisation en dehors d'une insuffisance hépatocellulaire sévère, limitant l'utilisation de tous les médicaments et justifiant des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour en préciser les modes d'utilisation éventuelle.

Enfin, comme tout immunosuppresseur, l'abatacept justifie le dépistage des infections virales B, C et E.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du produit Orenia®. Avril 2014. Disponible sur www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/.../WC500048935.pdf
2. Nard FD, Todoerti M, Grosso V, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol* 2015;7(3):344-61.
3. Germanidis G, Hytioglou P, Zakalka M, Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *J Hepatol* 2012;56:1420-1.
4. Padovan M, Filippini M, Tincani A, et al. Safety of abatacept in rheumatoid arthritis with serological evidence of past or present hepatitis B virus infection. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Nov 10. doi: 10.1002/acr.22786.
5. Mahajan TD, Hooker R, Maher L, et al. Abatacept therapy for rheumatoid arthritis in the setting of hepatitis C infection. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(7):332-4.
6. Bauer H, Luxembourger C, Gottenberg JE, et al. Outcome of hepatitis E virus infection in patients with inflammatory arthritides treated with immunosuppressants: a French retrospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e675.