



## Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'initiation d'un traitement par abatacept, qu'il soit associé à des traitements de fond conventionnels ou utilisé après d'autres agents biologiques, suscite encore des questions sur d'éventuelles interactions médicamenteuses. Les données issues des essais thérapeutiques ont abouti à la recommandation d'utiliser l'abatacept IV ou SC en association avec le méthotrexate (MTX). Cependant, l'analyse de ces données montre que l'association de l'abatacept avec un autre traitement de fond conventionnel est efficace et ne pose pas de problème majeur de tolérance. De plus, différentes données montrent que le MTX, les AINS et les corticoïdes ne modifient pas la pharmacocinétique de l'abatacept. En revanche, l'association de l'abatacept à un autre agent biologique, et en particulier un anti-TNF, est contre-indiquée en raison de la majoration du risque d'effets indésirables sévères.

### Association de l'abatacept avec les traitements de fond conventionnels (DMARD)

- Plusieurs études, et notamment l'extension de l'étude AIM (*Abatacept in Inadequate responders to MTX*), ont démontré l'efficacité et la bonne tolérance de l'abatacept associé au méthotrexate (MTX) à une posologie moyenne de 15 mg/semaine (1, 2). En cas d'intolérance ou de contre-indication au MTX, se pose la double question de l'efficacité et de la tolérance d'un autre traitement de fond classique en association avec l'abatacept.
- Dans l'étude ASSURE (*Abatacept Study of Safety in Use with other Rheumatoid arthritis therapies*) (3), les patients recevaient soit de l'abatacept, soit un placebo, alors que les traitements de fond conventionnels ou biologiques étaient poursuivis. Une analyse en sous-groupe prenant en compte le traitement de fond utilisé (MTX, hydroxychloroquine, sulfasalazine, léflunomide, ou azathioprine) a montré globalement une bonne tolérance des différents traitements conventionnels associés à l'abatacept. Seul le groupe léflunomide a été associé à des événements indésirables graves plus fréquents (23,6% dans le groupe abatacept contre 15,3% dans le groupe placebo). Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient des infections sévères et des symptômes concernant les muscles et le tissu conjonctif.

● **Tableau 1 - Événements indésirables graves rapportés entre les patients traités par abatacept et ceux sous DMARD seuls dans l'étude ASSURE (3)**

	placebo + DMARD n=418	abatacept + DMARD n=856
<b>Événements indésirables graves</b>	12,2%	11,7%
<b>Infections graves</b>	1,7%	2,6%
• Infections respiratoires graves	1,0%	1,1%
• Infections urinaires graves	0,2%	0,5%
<b>Cancers solides</b>	3,8%	3,2%
• Carcinome baso-cellulaire	0,7%	0,4%

**Recommandations abatacept et traitements de fond classiques**

Chez les patients atteints de PR, il a été montré que l'association MTX/abatacept était plus efficace sur l'activité de la maladie et la prévention de l'atteinte structurale à cinq ans que le MTX seul (4). Il est donc recommandé d'associer plutôt le MTX à l'abatacept. Cependant, en cas d'intolérance ou de contre-indication au MTX, un autre traitement de fond conventionnel peut être associé en privilégiant ceux qui ont démontré une efficacité structurale. Dans l'état actuel des connaissances, en cas d'association à un traitement de fond, il n'existe pas d'argument pour conseiller une adaptation posologique du traitement de fond conventionnel. Pour le MTX, une posologie de départ de 15 mg/semaine est conseillée et pourra être diminuée en cas de rémission prolongée et en l'absence d'évolution structurale.

**Utilisation de l'abatacept en monothérapie**

En cas d'intolérance à l'ensemble des traitements de fond conventionnels, une monothérapie par abatacept pourra être envisagée. En effet, dans une étude pilote (5), l'abatacept a été administré un mois après l'arrêt du traitement de fond à la dose de 0,5 ; 2 ou 10 mg/kg. Les pourcentages de répondeurs à J85 (3 mois) étaient plus importants dans les groupes traités par abatacept, en particulier pour la posologie habituellement prescrite de 10 mg/kg, que pour le groupe placebo (Tableau 2).

● **Tableau 2 - Pourcentages de répondeurs ACR20, 50 et 70 dans les groupes traités par abatacept en monothérapie aux posologies de 0,5 ou 2 ou 10 mg/kg versus placebo à J85 (5)**

% Répondeurs ACR à J85	placebo n=32	abatacept 0,5 mg/kg n=26	abatacept 2 mg/kg n=32	abatacept 10 mg/kg n=32
<b>ACR20 (critère principal)</b>	31%	23%	44%	53%
<b>ACR50</b>	6%	0	19%	16%
<b>ACR70</b>	0	0	12%	6%

### Association de l'abatacept à un anti-inflammatoire et/ou un antalgique

A ce jour, il n'existe aucune donnée publiée rapportant une intolérance accrue à l'abatacept en cas d'association à une corticothérapie, à un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) ou un antalgique.

### Interactions pharmacocinétiques

Les données de pharmacocinétique ont montré que le MTX, les AINS et les corticoïdes ne modifiaient pas la pharmacocinétique de l'abatacept. En conséquence, les AINS, les corticoïdes, les antalgiques peuvent être prescrits avec un traitement par abatacept.

### Abatacept en association avec un autre agent biologique

Des études ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept avec d'autres agents biologiques, anti-TNF ou IL-1Ra (anakinra) (3, 6). Leurs résultats montrent que l'utilisation de l'abatacept avec un autre agent biologique, et notamment un anti-TNF, est contre-indiquée en raison d'une majoration significative du risque infectieux et néoplasique, comme l'atteste le tableau 3. En revanche, il n'a pas été rapporté d'infection opportuniste chez ces patients.

#### ● **Tableau 3 - Événements indésirables graves rapportés dans l'étude ASSURE entre les groupes traités par abatacept seul ou associé à un autre traitement biologique (3)**

	placebo + biothérapie* n=64	abatacept + biothérapie n=103
<b>Événements indésirables graves</b>	12,5%	22,3%
<b>Infections graves</b>	1,6%	5,8%
• Infections respiratoires graves	1,6%	2,9%
• Infections urinaires graves	0%	1,9%
<b>Cancers solides</b>	1,6%	6,8%
• Carcinome baso-cellulaire	0%	1,9%

\*biothérapie = anti-TNF ou anakinra

#### ● **Abatacept/anti-TNF**

L'étude ARRIVE (7) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'abatacept prescrit directement après arrêt d'un anti-TNF ou en respectant une période d'attente d'au moins deux mois. La fréquence des événements indésirables était comparable entre les deux groupes, qu'il y ait eu ou non un délai entre l'arrêt de l'anti-TNF et le début de l'abatacept. En pratique, après arrêt de l'anti-TNF, l'abatacept pourra être débuté, sauf cas exceptionnels, à la date qui était prévue pour la prochaine dose d'anti-TNF. Chez un patient ayant un risque infectieux élevé, une période d'attente correspondant à 5 demi-vies de l'anti-TNF pourra être discutée avant d'initier l'abatacept.

#### ● **Abatacept/anakinra**

Les données de l'étude ASSURE (3), de même que celles de la littérature (8), qui rapportent quatre cas d'enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique tirant un net bénéfice de

l'association abatacept/anakinra, sont actuellement insuffisantes pour en évaluer l'efficacité et la tolérance. Cette association n'est donc pas recommandée.

#### ● **Abatacept/rituximab**

Il existe peu de données sur cette association (9), et elle pose la question des effets indésirables que peut entraîner l'inhibition concomitante des deux populations lymphocytaires T et B. Dans l'état actuel des connaissances, il est contre-indiqué d'associer l'abatacept et le rituximab.

##### **- Après un traitement par rituximab**

Si un traitement par abatacept est envisagé chez un patient qui a déjà été traité par rituximab, il faudra bien en évaluer le rapport bénéfices/risques. Un dosage pondéral des immunoglobulines et un phénotypage lymphocytaire vérifiant la restauration du taux de lymphocyte B aideront à apprécier le risque infectieux. Il est recommandé de ne pas introduire une nouvelle biothérapie autre que les anti-TNF avant la 24<sup>ème</sup> semaine suivant la perfusion de rituximab.

179 patients préalablement traités par rituximab ont été inclus de façon prospective dans le registre ORA et ont été traités par abatacept. Le délai médian entre la dernière perfusion de rituximab et l'administration d'abatacept a été de huit mois. Après un suivi médian de 28 semaines (86 patient-années) sous abatacept, 40 patients ont arrêté leur traitement (7,7%) pour effets indésirables graves, 71,8% pour inefficacité et 20,5% pour une autre raison (événement indésirable et inefficacité, souhait du patient...) (10).

##### **- Rituximab après un traitement par abatacept**

L'initiation du rituximab pourrait être envisagée 8 semaines après la dernière perfusion d'abatacept. Il n'y a pas de test pratique permettant d'évaluer l'éventuelle récupération immunitaire après abatacept.

#### ● **Abatacept/tocilizumab**

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'efficacité et la toxicité de cette association, qui est par argument d'experts contre-indiquée.

#### ● **Abatacept/denosumab**

Les ostéoclastes interagissent avec les lymphocytes T via le système RANK (*Receptor activator of nuclear factor kappa B*)/RANK-Ligand qui prodigue alors un signal stimulant leur différenciation. Il a été montré que le CTLA4 peut se lier directement aux cellules précurseurs des ostéoclastes et inhibe ainsi la différenciation des monocytes en ostéoclastes (11). La possibilité pour le CTLA4-Ig d'être une molécule anti-ostéoclastique pourrait expliquer la prévention des érosions osseuses observées sous traitement au cours de la PR. Cependant, l'utilisation concomitante de l'abatacept et du dénosumab est non documentée à ce jour. Elle pourrait entraîner une perturbation du métabolisme calcique (risque d'hypocalcémie ?). On ne peut pas la recommander en l'absence de données.

### Références

1. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008;58:953-63.
2. Goëb V, Buch MH, Vital EM, et al. Costimulation blockade in rheumatic diseases: where we are? *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:244-50.
3. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.

4. Genant HK, Peferty CG, Westhovens R, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1084-9.
5. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4lg and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470-9.
6. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228-34.
7. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1708-14.
8. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. *J Rheumatol* 2011;38:180-1.
9. Mishra R, Singh V, Pritchard CH. Safety of biologic agents after rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31:481-4.
10. Gottenberg JE, Flipo RM, Cantagrel A, et al. Switching from rituximab to abatacept: tolerance data of 179 patients prospectively followed up in the "Orencia and Rheumatoid Arthritis" (ORA) registry. EULAR 2010. Abstr. FRI0210.
11. Axmann R, Herman S, Zaiss M, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1603-9.