



Que faire en cas d'apparition d'affections hématologiques et lymphomes ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent d'affection hématologique ?

Le RCP de l'abatacept, les recommandations ACR 2008 ou EULAR 2010 ne font état d'aucune contre-indication ou précaution d'emploi concernant l'utilisation de l'abatacept chez les patients aux antécédents d'affections hématologiques (1-3).

Les voies de co-stimulation jouent un rôle important dans la régulation des réponses cellulaires T anti-tumorales. Des stratégies d'immunomodulation visant à renforcer l'immunité anti-tumorale, en bloquant la voie inhibitrice CTLA-4/B7, grâce à des anticorps monoclonaux anti-CTLA4 (ipilimumab et tremelimumab), ont d'ailleurs été évaluées chez des patients atteints de tumeurs solides (mélanomes malins notamment) et d'hémopathies malignes (lymphomes malins non hodgkiniens) (4-6). A ce jour, l'ipilimumab est indiqué dans le traitement des mélanomes avancés (non résecables ou métastatiques) chez les patients adultes ayant déjà reçu des traitements antérieurs. Le blocage de la voie activatrice CD28/B7, grâce à l'abatacept, chez des patients atteints de PR dont le risque de lymphome apparaît deux à trois fois plus élevé que dans la population générale, nous a conduit à nous interroger sur l'impact d'un ou d'antécédent(s) personnel(s) d'affections hématologiques sur la décision de l'instauration d'un traitement par abatacept.

1. En cas d'antécédent de leucémie aiguë

Les patients connus pour des antécédents de leucémies aiguës n'ont pas été inclus dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept dans la PR. Les leucémies aiguës ne font pas partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés avec une plus grande fréquence (différence > 0,2%) chez les patients traités par abatacept comparés aux patients traités par placebo dans ces essais cliniques (1).

En pratique, en l'état actuel des connaissances, dans le cas d'un antécédent récent (moins de 5 ans) de leucémie aiguë, il est conseillé de ne pas initier un traitement par abatacept. Toute décision d'instauration d'un traitement par abatacept chez un patient ayant un antécédent de leucémie aiguë doit être prise en concertation avec un hématologue.

2. En cas d'antécédent de lymphome

Les patients connus pour des antécédents de lymphomes n'ont pas été inclus dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept dans la PR.

Lors des essais cliniques en double aveugle et en ouvert chez 4149 patients traités par l'abatacept IV avec 11658 patient-années (dont 1000 ont été traités par l'abatacept pendant plus de 5 ans), le taux d'incidence des hémopathies malignes était de 0,13 pour 100 patient-années. Les hémopathies malignes les plus fréquentes étaient les lymphomes, avec un taux d'incidence de 0,06 pour 100 patient-années. Les taux d'incidence des hémopathies malignes et des lymphomes sont restés stables pendant la période en double aveugle, puis pendant la période en ouvert. Ils sont considérés comme cohérents avec ceux attendus dans une population de PR comparable pour l'âge et le sexe (1,7-9). Les données récentes montrent que l'incidence annuelle des hémopathies

malignes et des lymphomes est stable (avec un recul de 8 ans de traitement) et que le taux d'apparition de ces types de cancer dans la période à long terme ou cumulative n'est pas augmenté par rapport aux essais menés à court terme (10).

Plus récemment, les données de tolérance issues des essais cliniques en double aveugle et en ouvert chez 1879 patients atteints de PR traités par l'abatacept SC, correspondant à 4215 patient-années, ne font état que d'un cas de lymphome B, avec un taux d'incidence de 0,02 pour 100 patient-années (11). Un cas de lymphome T pilotrope (ou mycosis fongoïde pilotrope) survenant sous abatacept et disparaissant à l'arrêt de ce traitement a été décrit (12).

En pratique, en l'état actuel des connaissances, dans le cas d'un antécédent récent (moins de 5 ans) de lymphome, il est conseillé de ne pas initier un traitement par abatacept. Toute décision d'instauration d'un traitement par abatacept chez un patient ayant un antécédent de lymphome doit être prise en concertation avec un hématologue.

3. En cas d'antécédent d'autre syndrome lymphoprolifératif

Les patients connus pour des antécédents d'autres syndromes lymphoprolifératifs (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström et leucémies lymphoïdes chroniques) n'ont pas été inclus dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept dans la PR. Ces syndromes lymphoprolifératifs ne font pas partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés avec une plus grande fréquence (différence > 0,2%) chez les patients traités par abatacept comparés aux patients traités par placebo dans ces essais cliniques (1).

En pratique, en l'état actuel des connaissances, dans le cas d'un antécédent récent (moins de 5 ans) de syndrome lymphoprolifératif chronique, il est conseillé de ne pas initier un traitement par abatacept. Toute décision d'instauration d'un traitement par abatacept chez un patient ayant un antécédent de syndrome lymphoprolifératif chronique doit être prise en concertation avec un hématologue.

4. En cas d'antécédent de gammopathie monoclonale apparemment bénigne (ou MGUS : *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* (voir fiche "Affections hématologiques et lymphomes")) ou de plasmocytome solitaire.

Les MGUS ou les plasmocytomes solitaires ne font pas partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés avec une plus grande fréquence (différence > 0,2%) chez les patients traités par abatacept comparés aux patients traités par placebo dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept dans la PR (1).

En l'absence de données cliniques suffisantes, il est recommandé d'utiliser l'abatacept avec prudence en cas de MGUS, en distinguant différentes situations :

- S'il s'agit d'une gammopathie monoclonale uniquement détectable sur l'immunofixation des protéines sériques (immunoglobuline monoclonale habituellement <1 g/l), survenant en dehors de tout contexte de syndrome lymphoprolifératif, on peut considérer cette anomalie comme bénigne et engager si besoin un traitement par abatacept, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines sériques (trimestrielle ou semestrielle).
- S'il s'agit d'une gammopathie monoclonale détectable à l'électrophorèse des protéines sériques (immunoglobuline monoclonale habituellement >1 g/l), on peut schématiquement différencier 2 cas de figure :

- celui d'une gammopathie connue et stable, suggérant qu'il s'agit d'une véritable MGUS. Dans ce cas, un traitement par abatacept peut être envisagé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines sériques (trimestrielle ou semestrielle). La progression de la gammopathie et/ou l'apparition d'une anomalie associée (baisse des autres immunoglobulines, cytopénie, protéinurie...) justifie l'arrêt du traitement par abatacept et des explorations complémentaires à la recherche d'un syndrome lymphoprolifératif ;
- celui d'une gammopathie découverte lors du bilan pré-thérapeutique, sans que l'on en connaisse l'ancienneté et l'évolutivité. Dans ce cas, il est d'abord indispensable de rechercher des éléments en faveur d'un syndrome lymphoprolifératif. Si cette recherche s'avère négative, un traitement par abatacept peut être utilisé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines sériques, initialement trimestrielle, puis semestrielle. En cas d'aggravation et/ou d'apparition d'une autre anomalie biologique, l'arrêt du traitement par abatacept est justifié.

5. En cas d'antécédents de syndrome myélodysplasique

Les patients connus pour des antécédents de syndromes myélodysplasiques (SMD : anémie réfractaire, anémie réfractaire sidérobastique idiopathique, anémie réfractaire avec excès de blastes, anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation et leucémie myélomonocytaire chronique) n'ont pas été inclus dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept dans la PR.

Les SMD ne font pas partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés avec une plus grande fréquence (différence > 0,2%) chez les patients traités par abatacept comparés aux patients traités par placebo dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept dans la PR (1).

En pratique, en l'état actuel des connaissances, dans le cas d'un antécédent récent (moins de 5 ans) de SMD, il est conseillé de ne pas initier un traitement par abatacept. Toute décision d'instauration d'un traitement par abatacept chez un patient ayant un antécédent de SMD doit être prise en concertation avec un hématologue.

6. En cas d'antécédents de syndrome myéloprolifératif chronique

Les patients connus pour des antécédents de syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMC : leucémie myéloïde chronique, leucémie chronique à neutrophiles, leucémie chronique à éosinophiles, polyglobulie primitive, myélofibrose idiopathique chronique et thrombocytopénie essentielle) n'ont pas été inclus dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept dans la PR.

Les SMC ne font pas partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés avec une plus grande fréquence (différence > 0,2%) chez les patients traités par abatacept comparés aux patients traités par placebo dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept dans la PR (1).

En pratique, en l'état actuel des connaissances, dans le cas d'un antécédent récent (moins de 5 ans) de SMC, il est conseillé de ne pas initier un traitement par abatacept. Toute décision d'instauration d'un traitement par abatacept chez un patient ayant un antécédent de SMC doit être prise en concertation avec un hématologue.

7. En cas d'antécédents d'anomalie de la numération formule sanguine

Les leucopénies et les thrombocytopénies font partie de la liste des effets indésirables qui ont été rapportés avec une plus grande fréquence (différence > 0,2%) chez les patients traités par abatacept comparés aux patients traités par placebo dans les essais cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept dans la PR. Ces cytopénies ont été qualifiées de peu fréquentes (fréquence comprise entre 0,1% et 1%) (1). Le traitement par abatacept ne s'est pas accompagné d'une augmentation du taux d'auto-anticorps (anticorps antinucléaires et anti-ADNdb) comparativement au placebo (1).

Une étude pilote a démontré *in vitro* l'impact positif de l'abatacept sur les mécanismes auto-immuns conduisant à un purpura thrombopénique idiopathique chronique (13).

En pratique, en l'état actuel des connaissances, l'existence d'une cytopénie préalable doit constituer une précaution d'emploi à un traitement par abatacept. Elle impose une enquête étiologique, à l'issue de laquelle se dégagent plusieurs cas de figure :

- En cas de cytopénie révélant une hémopathie associée à la PR, on appliquera les recommandations spécifiques à cette hémopathie.
- En cas de cytopénie révélant une affection auto-immune associée à la PR, on s'orientera préférentiellement vers le rituximab, qui peut avoir un impact positif sur certaines cytopénies auto-immunes.
- En cas de cytopénie révélant une infection (bactérienne, mycobactérienne, virale ou parasitaire) compliquant la PR, on s'orientera vers le traitement spécifique de l'agent infectieux avant d'envisager l'instauration d'un traitement par abatacept.

La discussion de l'initiation du traitement par abatacept se fera au vu des résultats de l'enquête étiologique en accord avec l'hématologue.

8. Vis-à-vis des affections hématologiques, le bilan pré-thérapeutique de l'abatacept doit être le même que celui fait avant tout traitement biologique de la PR et doit comporter :

- Un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique.
- Un hémogramme à la recherche d'une cytopénie concernant une ou plusieurs lignées ou d'un excès de cellules sanguines normales ou anormales.
- Une électrophorèse des protéines sériques à la recherche d'une gammopathie monoclonale ou d'une hypogammaglobulinémie (justifiant alors de la réalisation d'un dosage pondéral des immunoglobulines et des chaînes légères sériques et d'une immunofixation des protéines sériques et urinaires).

Quels sont les signes d'appel d'une hémopathie ?

1. Les signes cliniques et biologiques dépendent de l'affection en cause.

● Les signes cliniques les plus fréquents sont :

- Altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, fièvre persistante),
- Pâleur, dyspnée,
- Infections récidivantes,
- Purpura (pétéchies, ecchymoses,...), hémorragies muqueuses (saignements de nez, des gencives),
- Adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie,

- Douleurs osseuses, fractures pathologiques,
- Sueurs nocturnes.

- **Les signes biologiques en faveur d'une leucémie aiguë sont :** une cytopénie, une présence de blastes circulants.
- **Les signes biologiques en faveur d'un syndrome lymphoprolifératif sont :** l'apparition d'une lymphocytose T ou B circulante, une gammapathie monoclonale ou une anomalie évoquant un myélome (cytopénie, hypercalcémie, insuffisance rénale, protéinurie de Bence-Jones).
- **Les signes biologiques en faveur d'une myélodysplasie sont :** une anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative, une macrocytose isolée, une neutropénie, une thrombopénie, plus rarement une hyperleucocytose avec monocytose (leucémie myélomonocytaire chronique) ou une thrombocytose.
- **Les signes biologiques en faveur d'un syndrome myéloprolifératif sont :** une polyglobulie, une hyperleucocytose avec myélémie, une thrombocytose ou une pancytopénie (en cas de myélofibrose).

2. Le bilan de suivi d'un traitement par abatacept, doit comporter de façon régulière :

- Un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique.
- Un hémogramme à la recherche d'une cytopénie concernant une ou plusieurs lignées ou d'un excès de cellules sanguines normales ou anormales.
- Une électrophorèse des protéines sériques trimestrielle ou semestrielle uniquement chez les patients porteurs d'une gammapathie monoclonale.

Conduite à tenir en cas de découverte d'une atteinte hématologique sévère sous abatacept

- Arrêter le traitement par abatacept.
- Arrêter le méthotrexate et les autres traitements immunosuppresseurs.
- Effectuer les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic, préciser l'étiologie (ex. : cytopénie), la sévérité et l'extension de l'affection hématologique en cause.
- Faire une déclaration à la pharmacovigilance.

Quand peut-on reprendre un traitement par abatacept ?

En l'absence de recommandation, la décision de réintroduction d'un traitement par abatacept chez un patient ayant un antécédent d'affection hématologique doit être prise en concertation avec un hématologue. Les règles suivantes peuvent être proposées :

1) En cas d'apparition d'une hémopathie maligne lymphoïde ou myéloïde (leucémie aiguë, myélome, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique T ou B, leucémie myéloïde chronique), le traitement par abatacept ne doit pas être repris sauf cas très particulier en l'absence d'alternative thérapeutique.

2) En cas d'apparition d'une gammopathie monoclonale apparemment bénigne (confirmée par plusieurs électrophorèses des protéines sériques) détectée par la réalisation d'examen complémentaires demandés en dehors de la surveillance biologique habituelle de l'abatacept, la poursuite du traitement par abatacept doit être discutée en raison du risque de transformation en myélome. Ce type de transformation est de l'ordre de 1% par an. Compte tenu de la fréquence de détection d'une gammopathie monoclonale apparemment bénigne après 50 ans (2 à 3% de la population), cette découverte n'empêche pas la poursuite du traitement par abatacept avec une surveillance trimestrielle puis semestrielle de l'électrophorèse des protéines sériques, à condition qu'une hémopathie ait été éliminée et que le taux de l'immunoglobuline monoclonale reste stable. En cas de progression quantitative, le traitement doit être arrêté.

3) En cas de syndrome myéloprolifératif apparu au cours d'un traitement par abatacept, il est préférable d'arrêter l'abatacept, même s'il n'existe actuellement aucun argument en faveur de son imputabilité dans le déclenchement de ces affections.

4) En cas de syndrome myélodysplasique apparu au cours d'un traitement par abatacept, il est préférable d'arrêter l'abatacept, même s'il n'existe actuellement aucun argument en faveur de son imputabilité dans le déclenchement de ces affections.

5) En cas de cytopénie, la décision de reprise du traitement par abatacept dépendra de la cause, de la sévérité et de la réversibilité de la cytopénie.

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

Au vu des données issues des phases précliniques du développement de l'abatacept, aucune mutagénicité ou clastogénicité n'a été observée dans une batterie d'études *in vitro* menées avec l'abatacept (1). Dans une étude de carcinogénicité chez la souris, des augmentations de l'incidence des lymphomes et des tumeurs des glandes mammaires (chez les femelles) ont été observées. L'augmentation de l'incidence des lymphomes et des tumeurs mammaires observées chez des souris traitées avec l'abatacept peut avoir été associée à un contrôle moins important, respectivement du virus de la leucémie murine et du virus de la tumeur mammaire de la souris, due à une immunomodulation prolongée (1).

Dans une étude de toxicité de un an chez des singes cynomolgus, l'abatacept n'a été associé à aucune toxicité hématologique significative. Les effets pharmacologiques réversibles allaient de légères diminutions passagères des IgG sériques et minimales à une déplétion lymphoïde sévère des centres germinaux dans la rate et/ou dans les ganglions lymphatiques. Au cours de cette étude, aucun signe de lymphome ou de changement morphologique prénéoplasique n'a été observé malgré la présence du virus lymphocryptovirus, connu pour causer de telles lésions chez les singes immunodéprimés. L'extrapolation de ces résultats à l'utilisation clinique d'abatacept n'a pas été étudiée (1).

Les données issues des phases contrôlées et des phases d'extension à long terme des études ayant évalué l'abatacept IV ou SC dans la PR ne montrent pas d'augmentation de l'incidence des hémopathies malignes avec un recul allant jusqu'à 8 ans pour l'abatacept IV (10, 11).

En conclusion

Les recommandations concernant l'utilisation de l'abatacept en cas d'affections hématologiques (malignes ou bénignes) peuvent se résumer en 4 points :

- Compte-tenu du mécanisme d'action de l'abatacept, il faut rester prudent en cas d'antécédent d'hémopathie maligne car il n'y a pas, pour l'instant, de données suffisantes pour autoriser ce traitement, sauf cas particulier, après concertation avec un hématologue.
- Il faut rester prudent en cas d'antécédent de SMD ou de SMC car il n'y a pas, pour l'instant, dans les 5 années précédentes, de données suffisantes pour autoriser ce traitement, sauf cas particulier, après concertation avec un hématologue.
- En cas de gammopathie monoclonale apparemment bénigne, un traitement par abatacept est possible, associé à une surveillance rigoureuse. La découverte d'une immunoglobuline monoclonale sous abatacept n'empêche pas forcément la poursuite du traitement par abatacept à condition qu'une hémopathie ait été éliminée et que le taux de l'immunoglobuline reste stable.
- En cas de cytopénie, la possibilité d'un traitement par abatacept dépend de la cause, de la sévérité et de la réversibilité de la cytopénie.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du produit Orencia®. Avril 2014. Disponible sur www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/.../WC500048935.pdf
2. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(5):625-39.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):492-509.
4. Cesco-Gaspere M, Morris E, Stauss H. Immunomodulation in the treatment of haematological malignancies. *Clin Exp Med* 2009;9:81-92.
5. Ansell S, Hurvitz S, Koenig P, et al. Phase I Study of Ipilimumab, an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody, in Patients with Relapsed and Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:6446-53.
6. Callahan M, Wolchok J, Allison J. Anti-CTLA-4 Antibody Therapy: Immune Monitoring During Clinical Development of a Novel Immunotherapy. *Semin Oncol* 2010;37:473-84.
7. Simon T, Smitten A, Franklin J, et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment *Ann Rheum Dis* 2009;68:1819-26.
8. Becker J, Westhovens R, Hochberg M, et al. The long-term safety of abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses from the abatacept clinical trial program. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):377.
9. Smitten A, Westhovens R, Hochberg M, et al. Serious infections and malignancies during long-term exposure to abatacept. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):541.
10. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol* 2013;40:787-97.
11. Alten R, Kaine J, Keystone E, et al. Long-term safety of subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis: integrated analysis of clinical trial data representing more than four years of treatment. *Arthritis Rheum* 2014;66(8):1987-97.
12. Le Lay K, Manet MP, Franck N, et al. Un cas de lymphome T « pilote » sous abatacept régressant à l'arrêt de la biothérapie. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 35, Supplement 2, December 2014, Page A119.
13. Zhang X-L, Peng J, Sun J-Z, et al. Modulation of immune response with cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 immunoglobulin-induced anergic T cells in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2008;6:158-65.