



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de réactions à la perfusion IV ou à l'injection SC : intolérance immédiate et retardée ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les perfusions d'abatacept sont susceptibles d'induire des réactions d'intensité le plus souvent modérée. Ces réactions ont été observées chez 6,3% des patients traités par abatacept versus 2% des patients sous placebo (1). De même, les injections sous-cutanées (SC) d'abatacept peuvent occasionner une réaction cutanée bénigne à modérée (érythème, hématome, prurit ...) chez environ 2% des patients traités (2).

### Description des réactions d'intolérance immédiate à la perfusion IV

Les réactions d'intolérance immédiate sont définies par leur survenue dans l'heure suivant le début de la perfusion. Les événements aigus liés à la perfusion (effets indésirables survenus dans l'heure suivant le début de la perfusion) dans les études II, III et IV (phase II, AIM, ATAIN, ATTEST) ont été plus fréquents chez les patients traités par l'abatacept que chez les patients traités par placebo (9,4% pour l'abatacept, 6,7% pour le placebo) (3).

Les événements les plus fréquemment rapportés avec l'abatacept (1 à 2%) étaient :

- des étourdissements
- des céphalées
- une hypertension.

Les événements aigus liés à la perfusion qui ont été rapportés chez > 0,1% et ≤ 1% de patients traités par l'abatacept comprenaient des symptômes cardio-pulmonaires tels que :

- hypotension
- hypertension, baisse de tension et dyspnée.

Les autres symptômes incluaient :

- nausées
- rougeur, urticaire, prurit, éruption cutanée
- hypersensibilité
- toux, respiration sifflante.

La plupart de ces réactions étaient légères à modérées. Les réactions d'hypersensibilité étaient rares.

La survenue d'anaphylaxie est restée rare dans l'expérience en double-aveugle et à long terme en ouvert. L'arrêt du traitement en raison d'une réaction aiguë liée à la perfusion est survenu chez 0,4% des patients recevant l'abatacept et chez 0,2% des patients traités par placebo (3).

La survenue de réactions sévères d'hypersensibilité, conduisant à l'arrêt de l'abatacept, est très rare et s'est produit chez 0,4% des patients recevant l'abatacept et chez 0,2% des patients traités par placebo (4). Chez les patients qui interrompent le traitement par abatacept puis le reprennent à distance, il n'est pas rapporté plus de réactions à la perfusion lors de la réintroduction (5).

### Surveillance des perfusions IV d'abatacept

L'existence de réactions à la perfusion d'abatacept, le plus souvent bénignes, justifie une surveillance médicale au cours de l'administration du produit. En revanche, aucune prémédication n'est nécessaire.

- Mesure du pouls et de la pression artérielle avant perfusion
- Perfusion d'abatacept (100 ml en 30 minutes)
- Mesure du pouls et de la pression artérielle à la fin de la perfusion et 30 minutes plus tard.

### Conduite à tenir en cas d'apparition d'une réaction au cours d'une perfusion IV d'abatacept

La conduite à tenir dépend de la nature et de l'importance de la réaction. Les réactions peuvent être réversibles à la simple diminution de vitesse de perfusion. On proposera donc successivement :

#### Devant des réactions mineures ou modérées

- Diminution par deux du débit de perfusion
- Avec éventuellement administration d'un antipyrétique IV (paracétamol) ou d'un antihistaminique
- Arrêt de la perfusion si la diminution ne suffit pas à faire céder les symptômes
- Reprise de la perfusion à un débit inférieur après sédation complète de la symptomatologie

#### Devant des réactions sévères (choc, réaction anaphylactique, bronchospasme)

- Arrêt immédiat et définitif de la perfusion avec déconnexion de la tubulure issue de la poche de perfusion contenant l'abatacept
- Mesures de réanimation appropriées
- Adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes en cas de réaction anaphylactique
- Appel et avis d'un réanimateur
- Traitement symptomatique (aérosols de bêta2 mimétiques)
- Surveillance appropriée du patient en soins intensifs si nécessaire
- Contre-indication de la reprise ultérieure de l'abatacept.

#### Réactions retardées

Des réactions potentiellement liées à une hypersensibilité au médicament peuvent se produire après le départ du patient de l'hôpital, dans les 24 heures qui suivent la perfusion : hypotension, urticaire, dyspnée. Ceci reste peu fréquent.

Aucune réaction retardée à type de maladie sérique n'a été rapportée à ce jour. Ceci est probablement lié au fait que l'abatacept, protéine de fusion entièrement humaine, est peu immunogène. Les anticorps dirigés contre la molécule d'abatacept ont été recherchés chez 3985 patients atteints de PR et traités jusqu'à huit ans par l'abatacept. 187 patients sur 3877 (4,8%) ont développé des anticorps anti-abatacept pendant le traitement. La présence d'anticorps neutralisants a été recherchée si une liaison au CTLA-4 était confirmée, et a été retrouvée chez 22 des 48 patients évaluables, mais la pertinence clinique de cette présence d'anticorps neutralisants n'est pas connue. D'une manière générale, il n'y avait pas de corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou l'apparition d'événements indésirables (3). Ces anticorps ne sont pas dosés en pratique quotidienne.

### Description des réactions d'intolérance immédiate à l'injection SC

La survenue de réactions au site d'injection suivant l'administration sous-cutanée d'abatacept au cours de la PR a été étudiée dans l'étude ACQUIRE (2). La fréquence globale des réactions au site d'injection était très comparable dans le groupe abatacept sous-cutané et dans le groupe placebo sous-cutané, soit 2,6% (19/736) et 2,6% (19/721), respectivement. A long terme, ce taux se réduit à 2,0%. Toutes les réactions au site d'injection ont été décrites comme légères à modérées (douleur, hématome, prurit, papule ou érythème), et n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement. Une autre étude a montré que l'incidence des réactions cutanées à l'injection décroissait au cours

du temps sous traitement (de 5,59 à six mois contre 0,0 à deux ans) (6).

Des observations de réactions systémiques liées à l'injection (par exemple prurit, sensation de gorge serrée, dyspnée) ont été rapportées depuis la commercialisation d'abatacept SC, suite à son utilisation (3). En conséquence le patient doit être informé de cette possibilité de complication et une conduite à tenir doit lui être expliquée avant traitement. Idéalement, la Commission de la Transparence considère que la 1<sup>ère</sup> injection SC devrait être effectuée dans une structure de soins adaptée afin de vérifier l'absence d'anaphylaxie liée au traitement (7).

### Conduite à tenir en cas d'apparition d'une réaction au cours d'une injection SC

En cas de découverte de réactions cutanées au point d'injection :

- Aucun examen complémentaire n'est nécessaire systématiquement
- Un traitement antihistaminique ou une corticothérapie locale peuvent être utilisés
- Avant les injections suivantes, laisser le produit revenir à température ambiante une heure avant l'injection et l'injecter lentement, mesures pouvant permettre de limiter les réactions cutanées locales
- Ces réactions ne nécessitent pas habituellement l'arrêt du traitement par abatacept.

### Références

1. Scientific discussion for Orencia. EMA, may 2010.
2. Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A, et al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm data from the ACQUIRE trial. J Rheumatol 2014;41:629-39.
3. Résumé des Caractéristiques du produit Orencia®. Avril 2014. Disponible sur [www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/.../WC500048935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/.../WC500048935.pdf)
4. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006;144:865-76.
5. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2010; 62:1792-802.
6. 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 Rheumatol 2014;66:1987-97.
7. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Orencia® 125 mg, solution injectable seringue pré-remplie (verre) avec dispositif de protection de l'aiguille. Avis du 17 juin 2015.