



Conduite à tenir en cas de... Situations particulières

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Dialyse

Que faire avant le traitement par abatacept IV chez un patient dialysé ?

Un traitement par abatacept IV n'est pas contre-indiqué en cas de dialyse mais il y a différentes mesures à prendre :

- Il convient de s'assurer avant de débuter un traitement par abatacept que la fistule artériovoineuse permettant la dialyse est saine et ne nécessitera pas d'intervention à court terme car il existe un risque de retard de cicatrisation et un sur-risque infectieux.
- Le risque de surcharge vasculaire et de décompensation cardiaque suite à une perfusion IV d'abatacept est faible chez le patient hémodialysé car le volume de sérum physiologique reçu avec l'abatacept est de 100 ml et la perfusion d'abatacept contient peu de sodium (0,375 mmol / 8,625 mg par flacon, soit 1,5 mmol / 34,5 mg de sodium pour 4 flacons perfusés). Il convient cependant d'en tenir compte chez les patients ayant un régime pauvre en sel.
- En l'absence de donnée sur la dialysance de l'abatacept, il est recommandé de l'administrer après la séance les jours d'hémodialyse (1). Le risque de soustraire une partie du produit lors de l'épuration sanguine est quasi-nul en cas d'hémodialyse mais est certain en cas d'échange plasmatisque.

La prescription concomitante d'un traitement de fond conventionnel (méthotrexate, léflunomide...) avec l'abatacept sera à discuter au cas par cas en cas de dialyse en raison des risques accrus d'effets indésirables chez ces patients. L'accumulation du médicament immunosuppresseur et/ou de ses métabolites doit impérativement en faire adapter sa posologie chez le patient dialysé (1).

Conduite à tenir en cas d'indication à une dialyse chez un patient traité par abatacept IV

Un patient hémodialysé est déjà de par l'hémodialyse et la néphropathie immunodéprimé. Quand il a besoin en plus d'un traitement par abatacept, il ne peut être considéré que comme un patient immunodéprimé, à risque accru d'infection. Selon les recommandations de l'HAS, il peut bénéficier soit d'une hémodialyse, technique d'épuration extra-rénale de référence, soit d'une dialyse péritonéale. Le risque infectieux est peut-être plus important en cas de dialyse péritonéale. Une coordination optimale entre le néphrologue et le rhumatologue du patient est nécessaire. Enfin, l'abatacept n'ayant pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale (2), aucune recommandation de dose ne peut être faite.

Quand reprendre le traitement par abatacept chez un patient dialysé ?

Chez un patient ayant été dialysé, la reprise du traitement par abatacept sera à poursuivre en fonction de l'activité du rhumatisme inflammatoire ayant conduit à sa prescription.

Etat des connaissances

Le blocage de la co-stimulation des lymphocytes T est utilisé en néphrologie depuis plusieurs années dans la prévention du rejet des greffes de reins et repose sur le belatacept, molécule différant de l'abatacept par deux acides-aminés, dont l'action est rendue ainsi plus puissante (3), et qui possède une bonne tolérance à cinq ans (4).

A ce jour, il n'existe aucune étude ayant rapportée l'utilisation de l'abatacept chez des patients atteints de PR et dialysés au long cours. Seule une étude cas-patient (5) rapporte l'utilisation de l'abatacept chez 3 patients en hémodialyse et traités pour une PR. Pour ces patients, il semble que le traitement par abatacept a été bien toléré et efficace ou modérément efficace pour 2 des 3 cas (5).

Cette situation rare d'hémodialyse nécessite donc une attitude prudente en raison du risque infectieux associé.

Qu'en est-il du traitement par abatacept SC chez un patient dialysé ?

Aucune étude n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance rénale (ou hépatique) sur la pharmacocinétique d'abatacept SC (2).

Chez le patient hémodialysé, la plus grande vigilance devra être observée vis à vis du risque infectieux potentiel. Comme pour le traitement abatacept IV, aucune recommandation de dose ne peut être faite.

Hémoglobinopathie

A ce jour, il n'y a pas de recommandation spécifique ni d'avis d'experts publié.

Que faire avant le traitement par abatacept en cas d'antécédent d'hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie...) ?

Il n'y a pas de donnée qui suggère soit une aggravation, soit une amélioration des manifestations (aiguë ou chronique) d'une hémoglobinémie associée à un rhumatisme inflammatoire traité par abatacept.

En cas d'hémoglobinopathie, il est nécessaire de contrôler au mieux l'anémie et ses éventuels facteurs déclenchant (déshydratation...) avant de démarrer le traitement par abatacept.

L'utilisation de l'abatacept IV ou SC chez un patient atteint de drépanocytose sévère pourrait accroître le risque infectieux en raison d'un fréquent asplénisme fonctionnel.

- Une antibioprofylaxie au long cours par oracilline (2.000.000 UI/j) est alors recommandée.

- Une vaccination par vaccins conjugués contre le pneumocoque (Prevenar 13[®]), *Haemophilus influenzae* de type b (act HIB[®]) et le méningocoque (Méningitec[®]). Un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé comprenant, chez les patients non encore vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans, une dose de vaccin conjugué 13-valent PCV13 suivi deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent PSV23. Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans nécessité (selon nos connaissances actuelles) de rappel vaccinal dans cette indication (6, 7).

Le vaccin conjugué 13-valent est aujourd'hui recommandé chez les patients âgés de 50 ans et plus traités par immunosuppresseurs, biothérapie et /ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique (7), voir fiche « Vaccination ».

- La vaccination antigrippale annuelle est également souhaitable et peut se faire le même jour que celle contre le pneumocoque en deux points d'injection différents.
- Une éventuelle carence en folates dont les réserves sont consommées lors des crises hémolytiques devra être corrigée, à plus forte raison en cas de traitement associé par méthotrexate.

Conduite à tenir en cas de découverte d'hémoglobinopathie sous abatacept

En cas de découverte fortuite d'une hémoglobinopathie, le contrôle régulier de la NFS avec cet aspect en plus est souhaitable sous abatacept.

Le risque infectieux doit être réévalué notamment en raison de l'asplénisme fonctionnel souvent associé à la drépanocytose.

Etat des connaissances

La drépanocytose et la thalassémie sont des hémoglobinopathies héréditaires, à transmission autosomique récessive. Elles sont dues à une mutation du gène d'une des chaînes de la globine (β pour la drépanocytose, α ou β pour la thalassémie). L'électrophorèse de l'hémoglobine en assure le diagnostic.

La drépanocytose entraîne une anémie falciforme, particulièrement en cas d'hypoxie. Elle peut se compliquer d'asplénie fonctionnelle en cas de micro-infarctus spléniques répétés. Des cas de patients drépanocytaires atteints de PR, d'arthrite juvénile idiopathique et de lupus érythémateux systémiques ont été décrits avec exacerbation des épisodes hémolytiques au décours de la survenue du rhumatisme (8, 9). Des stratégies d'épargne cortisonique sont préconisées chez ces patients dont le taux d'infections et la mortalité sous corticoïdes et/ou méthotrexate sont élevés.

A ce jour, il n'y a pas de description de patients atteints de PR avec drépanocytose et traités par abatacept.

L'exploration de la physiopathologie des crises vaso-occlusives (CVO) des patients drépanocytaires (10) a montré des niveaux discordants des cytokines anti-inflammatoires (élevés pour l'IL-4 mais diminués pour l'IL-10) lors des CVO, ainsi qu'une diminution significative des lymphocytes T CD4+ et un plus faible ratio CD4+/CD8+ (0,7 vs 1,1 (NS) entre les patients drépanocytaires avec et sans CVO ; 0,7 versus 1,4 ($p < 0,05$) entre des patients atteints de CVO et des sujets sains contrôles).

Le taux d'IL-2 était aussi significativement plus élevé chez les patients drépanocytaires, avec ou sans CVO, que chez les sujets sains.

De plus, il a été rapporté dans des modèles murins de drépanocytose un rôle majeur des lymphocytes T natural killer (NK) dans la survenue et la pérennisation des lésions vasculaires d'ischémie/reperfusion, via principalement l'IFN- γ et la production de CXCR3 (11). Chez l'homme, les patients drépanocytaires ont un taux augmenté de cellules NK circulantes exprimant CXCR3.

Cependant, les données disponibles sont trop peu nombreuses actuellement pour permettre une appréciation raisonnable du risque d'induire ou de la possibilité de prévenir une éventuelle CVO chez un patient drépanocytaire qui serait traité par abatacept. Un suivi clinique et biologique (NFS) systématique et rapproché s'impose donc actuellement par précaution dans cette situation.

La β thalassémie est la forme la plus fréquente de thalassémie, conduisant à une réduction (forme dite « bêta + ») ou une absence totale (« bêta 0 ») de synthèse de celle-ci. La thalassémie conduit à une anémie hémolytique chronique qui peut être sévère dans les formes homozygotes (thalassémie « majeure ») dont le traitement repose sur la triade transfusion, chélation du fer, et éventuellement splénectomie. L'association PR / thalassémie est rare (12, 13).

Au cours de modèles murins expérimentaux de drépanocytose, l'utilisation avec succès de l'abatacept a été décrite lors de pré-conditionnement non myélo-ablatif d'allogreffe de moelle osseuse (14, 15). Les souris présentaient ensuite un chimérisme cellulaire sanguin donneur/receveur, et une amélioration significative de l'activité de leur maladie était observée. L'avantage de l'utilisation de la modulation de la co-stimulation des lymphocytes T dans le conditionnement pré-allogreffe de ces modèles murins reposait sur son efficacité clinique et sa moindre toxicité en comparaison de celle induite par une ablation complète de moelle par irradiation. Il n'y a pas de description de patient atteint de PR traité par abatacept et souffrant d'une thalassémie majeure ou mineure. Là encore, un suivi clinique et biologique (NFS) systématique et rapproché s'impose donc actuellement par précaution dans cette situation.

Splénectomie

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

En cas d'antécédent de splénectomie, un traitement par abatacept IV ou SC n'est pas contre-indiqué. Cependant, la splénectomie expose à un risque accru d'infection et il conviendra donc d'être très vigilant sur deux points principaux :

- **L'antibioprophylaxie au long cours.**

Son but est de limiter le risque infectieux du patient combinant la splénectomie et l'utilisation de l'abatacept. La pénicilline V (Oracilline, 2 000 000 UI/j) est le traitement le plus souvent utilisé, au moins dans les 2 ans suivant la splénectomie. En l'absence d'allergie, cette antibioprophylaxie devrait être poursuivie ou reprise en cas de traitement par abatacept. Attention, le recours au cotrimoxazole est contre-indiqué si le patient est déjà sous méthotrexate (augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate).

- **Les vaccinations par vaccins conjugués.**

La réponse aux vaccins à base de polysaccharides des bactéries encapsulées est altérée (vaccin polysaccharidique de type PSV23 Pneumo 23®) et n'induit pas de formation d'anticorps

chez le patient splénectomisé (16). Dans ce cas particulier, l'utilisation de vaccins conjugués est vivement recommandée :

- Prévenar 13[®] contre le pneumocoque (cf. supra)
- Act HIB[®] contre *Haemophilus influenzae* de type b
- Méningitec[®], Menjugatekit[®] ou Neisvac[®] contre le méningocoque (*Neisseria meningitidis*).

- **La vaccination antigrippale annuelle est également souhaitable (17).**

Conduite à tenir en cas de splénectomie sous abatacept

Les patients traités par abatacept devant subir une splénectomie sont en théorie à haut risque d'infection post-interventionnelle.

La splénectomie peut s'envisager dans deux circonstances :

- **En cas d'urgence (traumatisme...)** : l'arrêt de l'abatacept est alors justifié dès que l'indication de splénectomie est posée. Les patients encore sous l'effet de l'abatacept lors de l'intervention seront considérés à haut risque infectieux.
- **De façon différée** : ceci nécessitera d'arrêter l'abatacept avec un délai qui dépendra de sa demi-vie.

Les infections potentielles sont dues à des « bactéries cibles » de l'antibioprophylaxie habituellement recommandée dans ce type de chirurgie par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

Une attention particulière devra être apportée au décours immédiat de l'opération car il existe une majoration du risque infectieux et un possible retard de cicatrisation. Ainsi, une antibioprophylaxie par céfazoline (2g IV avant l'intervention suivie d'une réinjection d'1g si l'intervention dure plus de 4h) est recommandée pour prévenir les complications infectieuses immédiates (18). En cas d'allergie à la céfazoline, l'association d'une dose unique de gentamicine (5mg/kg) associée à la clindamycine (600mg, à réinjecter si l'intervention dure plus de 4h) est recommandée.

Quand reprendre le traitement par abatacept ?

Le traitement par abatacept pourra être repris après cicatrisation complète. Une antibioprophylaxie au long cours par oracilline (2 000 000 UI/j) associée aux vaccinations par vaccins conjugués est alors recommandée.

Etat des connaissances

En France, 9 000 nouveaux patients sont splénectomisés tous les ans. L'ensemble des patients splénectomisés est estimé à 250 000 patients. Le taux d'incidence est de l'ordre de 10 à 15 pour 100 000 habitants (19).

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est responsable de plus de 50% des cas d'infections invasives sévères ("écrasantes") post-splénectomie (OPSI pour *overwhelming postsplenectomy infection*) souvent à point de départ respiratoire et qui évoluent rapidement vers une défaillance multi-viscérale avec CIVD et sont associées à une mortalité précoce élevée (20).

Dans un modèle expérimental murin d'infection invasive à pneumocoque, il a été observé que les souris déficientes en lymphocytes T CD4+ avaient un taux de survie supérieur aux souris normales, leur moindre réaction inflammatoire à l'infection entraînant moins de mortalité (21). Dans ces

modèles expérimentaux, l'inhibition des lymphocytes T par la ciclosporine, de même que la modulation de leur stimulation par l'abatacept s'accompagnait d'une meilleure survie des souris infectées. Ces essais doivent être confirmés et plus documentés, mais ils pourraient alors conduire à envisager une stratégie de modulation de la co-stimulation des lymphocytes T lors des phases précoces d'invasion massive à pneumocoque des patients splénectomisés.

Cependant, à ce jour, il n'existe aucune donnée ayant rapportée l'utilisation d'abatacept chez des patients atteints de PR et splénectomisés. Cette situation rare nécessite donc une attitude prudente en raison du risque infectieux associé.

Références

1. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal (GPR Immunosuppresseurs). 2006.
2. Résumé des Caractéristiques du produit Orencia®. Avril 2014. Disponible sur www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/.../WC500048935.pdf
3. Wéclawiak H, Kamar N, Ould-Mohamed A, et al. Biological agents in kidney transplantation: belatacept is entering the field. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:1501-8.
4. Vincenti F, Blanco G, Durrbach A, et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1587-96.
5. Ueki K, Tsukida M, Kinoshita M, et al. Abatacept for patients with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Int J Rheum Dis* 2014;17(Suppl.1):88.
6. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Avis du 25 Avril 2013.
7. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13®. Avis du 10 juillet 2013.
8. Michel M, Habibi A, Godeau B, et al. Characteristics and outcome of connective tissue diseases in patients with sickle-cell disease: report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:228-40.
9. Nistala K, Murray KJ. Co-existent sickle cell disease and juvenile rheumatoid arthritis. Two cases with delayed diagnosis and severe destructive arthropathy. *J Rheumatol* 2001;28:2125-8.
10. Musa BO, Onyemelukwe GC, Hambolu JO, et al. Pattern of serum cytokine expression and T-cell subsets in sickle cell disease patients in vaso-occlusive crisis. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:602-8.
11. Wallace KL, Marshall MA, Ramos SI, et al. NKT cells mediate pulmonary inflammation and dysfunction in murine sickle cell disease through production of IFN-gamma and CXCR3 chemokines. *Blood* 2009;114:667-76.
12. Caporali R, Bugatti S, Rossi S, et al. Rheumatoid arthritis in beta-thalassemic trait: clinical, serologic and immunogenetic profile. *Joint Bone Spine* 2004;71:117-20.
13. Giakoumi X, Tsironi M, Floudas C, et al. Rheumatoid arthritis in thalassemia intermedia: coincidence or association? *Isr Med Assoc J* 2005;7:667-9.
14. Adams AB, Durham MM, Kean L, et al. Costimulation blockade, busulfan, and bone marrow promote titratable macrochimerism, induce transplantation tolerance, and correct genetic hemoglobinopathies with minimal myelosuppression. *J Immunol* 2001;167:1103-11.
15. Kean LS, Durham MM, Adams AB, et al. A cure for murine sickle cell disease through stable mixed chimerism and tolerance induction after nonmyeloablative conditioning and major histocompatibility complex-mismatched bone marrow transplantation. *Blood* 2002;99:1840-9.
16. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003;197:939-45.
17. Di Carlo I, Primo S, Pulvirenti E, et al. Should all splenectomised patients be vaccinated to avoid OPSI? Revisiting an old concept: an Italian retrospective monocentric study. *Hepatogastroenterology* 2008;55:308-10.
18. Société Française d'anesthésie et de Réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (Patients adultes). Actualisation 2010.
19. Legrand A, Bignon A, Borel M, et al. Perioperative management of asplenic patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:807-13.
20. Jones P, Leder K, Woolley I, et al. Postsplenectomy infection - strategies for prevention in general practice. *Aust Fam Physician* 2010;39:383-6.
21. LeMessurier K, Häcker H, Tuomanen E, et al. Inhibition of T cells provides protection against early invasive pneumococcal disease. *Infect Immun* 2010;78:5287-94.