



Abatacept dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

La physiopathologie précise des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) n'a pas encore été élucidée. Cependant, de nombreux éléments indiquent que les lymphocytes T (LT) activés jouent un rôle central dans l'immunopathologie des AJI. L'activation des LT repose sur deux événements :

- 1- La reconnaissance spécifique du couple antigène-molécules HLA à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (APC) par le récepteur des LT (TCR),
- 2- Le second signal ou signal de co-stimulation, qui joue le rôle essentiel d'amplificateur du signal, et fait intervenir un ou des couples ligands-récepteurs à la surface des LT et des APC.

Une activation complète du LT aboutit à la production de cytokines, la prolifération clonale du LT, et la différenciation des LT en LT effecteurs puis mémoires. L'absence de second signal induit dans des conditions de stimulation physiologiques un état de tolérance appelé anergie, dans lequel le LT n'est plus apte à se différencier en cellule effectrice.

Le blocage du second signal a été mis en œuvre avec succès dans de nombreux modèles animaux d'auto-immunité, permettant d'empêcher la survenue ou de réduire les phénomènes d'auto-immunité. Il repose principalement sur le blocage du couple co-stimulateur CD28-CD80/CD86 par une molécule de fusion appelée CTLA4-Ig. Le CTLA4-Ig se fixe sur les molécules CD80/CD86 des APC et empêche l'interaction de CD28 sur le LT avec ses ligands CD80/CD86 sur les APC. L'abatacept est une version complètement humanisée recombinante du CTLA4-Ig ; il est composé de la partie extracellulaire du CTLA4 humain et d'une portion du domaine Fc d'une IgG1 humaine (1, 2).

L'abatacept a été testé dans les AJI à l'échelon international, aboutissant à la publication de l'essai pivot en 2008 dans le Lancet (3). Cette publication a permis à abatacept d'obtenir une autorisation de mise sur le marché en 2008 aux USA et en 2010 en Europe pour les AJI d'évolution polyarticulaire, avec cependant des indications différentes de part et d'autre de l'Atlantique.

Quelles indications ?

- L'abatacept est indiqué en Europe à partir de six ans dans les AJI d'évolution polyarticulaire, c'est-à-dire les formes polyarticulaires, oligoarticulaires étendues et les formes systémiques devenues exclusivement polyarticulaires, en association avec le méthotrexate (MTX) et après réponse insuffisante à d'autres traitements de fond (DMARDs) incluant au moins un anti-TNF. Aux USA, la FDA a approuvé l'utilisation de l'abatacept chez les enfants d'au moins six ans souffrant d'AJI modérée à sévère d'évolution polyarticulaire, en monothérapie ou en association avec d'autres DMARDs.

- L'utilisation de l'abatacept dans les uvéites chroniques associées aux AJI a fait l'objet de publications de quelques cas cliniques et d'une série ouverte (voir paragraphe correspondant) ; abatacept n'a pour le moment pas d'AMM dans cette indication chez l'enfant.
- Quatre cas ont été publiés sur l'utilisation hors AMM d'abatacept en combinaison avec l'anakinra dans les AJI systémiques avec signes d'activité systémique (14). Il n'y a toujours pas d'étude comparant directement abatacept aux anti-TNF chez l'enfant, ou de comparaison abatacept en monothérapie versus ABA+MTX. Enfin, le timing optimal d'utilisation de l'abatacept n'a pas été défini (recours à l'abatacept précoce avant les anti-TNF ou tardif après échec d'un anti-TNF).

Les preuves d'efficacité

1- Dans les AJI d'évolution polyarticulaire

- L'essai pivot d'abatacept dans les AJI d'évolution polyarticulaire (comprenant les AJI oligoarticulaires étendues, polyarticulaires FR- et FR+, et systémiques sans manifestation systémique) a été effectué dans 45 centres en Europe et aux USA entre 2004 et 2006 (3). Il s'agissait d'un essai de phase III randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle. Cet essai testait l'efficacité d'abatacept chez des AJI de 6 à 17 ans, actives et répondant insuffisamment ou intolérantes à au moins un DMARD, ou en échec d'anti-TNF. Parmi les traitements de fond des AJI, seul le méthotrexate était admis pendant l'essai. Les patients ayant une uvéite active étaient exclus.

190 patients ont été inclus dans la phase ouverte de « lead-in » où tous recevaient de l'abatacept pendant 4 mois (une perfusion mensuelle). Les AJI polyarticulaires sans FR étaient majoritaire (44%), le nombre moyen d'arthrites actives à JO était de 16 par patient, et la durée moyenne d'évolution de la maladie de 4,2 ans. Plus de 70% des patients étaient sous méthotrexate à JO et 30% étaient en échec d'un anti-TNF. Quelle que soit la forme d'AJI, à la fin de la phase de lead-in, 65% des patients (123/190) ont eu une réponse ACRPédi 30, 50% une réponse ACRPédi 50 et 28% une réponse ACRPédi 70. Le taux de réponse ACRPédi 30 des malades naïfs de biothérapie était 2 fois plus élevé que celui des malades en échec d'anti-TNF.

A l'issue de cette 1^{ère} phase, 47 patients étaient non-répondeurs et 20 patients sont sortis prématurément d'étude dont 17 pour inefficacité, 1 perdu de vue, 1 effet indésirable, et 1 sans raison.

122 patients ont été randomisés pour recevoir du placebo (n=62) ou continuer l'abatacept (n=60) pendant la 2^{ème} phase du protocole durant 6 mois. A la fin de la période randomisée, 53% (33/62) des patients sous placebo ont rechuté contre 20% (12/60) des patients sous abatacept (p=0,0003). Le taux de patients ayant atteint un ACRPédi 50 et 70 était significativement plus élevé dans le groupe abatacept (respectivement 77% sous abatacept vs 52% sous placebo et 53% sous abatacept vs 31% sous placebo). En fin de phase 2, 13% des patients sous abatacept avaient une maladie inactive. Il n'y avait aucune différence de réponse à l'abatacept entre les différentes formes d'AJI. Le délai médian de survenue d'une poussée était de 6 mois sous placebo et non calculable sous abatacept étant donné le nombre trop faible de poussées sous abatacept. Enfin, le taux de réponse à l'abatacept était 2 fois plus

élevé chez les patients naïfs de toute biothérapie comparé aux patients en échec des anti-TNF.

Le taux anormalement élevé de réponse ACRPédi du groupe placebo souligne l'effet rémanent d'abatacept administré en phase de « lead-in » et montre qu'il est important d'attendre au minimum 6 mois pour se prononcer sur le niveau de réponse à l'abatacept. Enfin, ces résultats suggèrent qu'un recours précoce à l'abatacept chez des patients naïfs de biothérapie, serait plus efficace qu'en relais des échecs de traitements par anti-TNF.

- L'effet à long terme d'abatacept a été évalué en ouvert dans la 3^{ème} phase de l'essai sur une période de 7 ans (4).

L'efficacité à 7 ans se maintient d'une manière tout à fait comparable à la publication princeps pour les réponses ACRPédi90 et d'inactivité clinique de la maladie (21-27% et 16-22% respectivement ; résultats en ITT sur les 190 patients initiaux).

Dans cette extension à long terme qui concerne 153 patients (36 initialement non-répondeurs en phase de lead-in, 59 sous placebo durant la phase de randomisation et 58 sous abatacept en continu, les réponses ACRPédi sont comparables entre le groupe ayant reçu l'abatacept en continu et celui sous placebo puis remis sous abatacept en phase d'extension ; seule une partie des patients du groupe non-répondeur va améliorer sa réponse ACRPédi au fil du temps.

Notons une large proportion de patients sortis de l'étude (63.7% en ITT), proportion cependant comparable aux phases d'extension des essais d'etanercept ou infliximab.

Il faut souligner que d'autres mesures d'efficacité que l'ACRPédi plus proches du vécu des patients, comme CHQ, la réduction des douleurs, la normalisation du sommeil, la reprise des activités physiques et la présence à l'école, ont été utilisées dans cette étude et que ces échelles montrent toutes une amélioration sous abatacept, quel que soit le sous-groupe de patients.

La tolérance d'abatacept à long terme est tout à fait favorable et similaire aux autres biothérapies.

Il s'agit du 1^{er} essai d'un biomédicament incluant des patients en échec des anti-TNF, et par conséquent sévères. Les résultats chez ces malades sévères sont moins spectaculaires que pour les patients naïfs de biomédicament, mais permettent de considérer l'abatacept comme une alternative importante aux échecs de traitement par anti-TNF. Actuellement, il n'existe aucun essai thérapeutique comparant de manière directe les anti-TNF et l'abatacept.

- L'effet structural de l'abatacept n'a pas encore été évalué chez l'enfant.
- L'effet d'abatacept sur la qualité de vie, la douleur, le sommeil et les activités quotidiennes des patients AJI a été étudié durant les phases de lead-in et de randomisation de l'essai pivot et comparé aux enfants sains (5). L'abatacept a permis d'améliorer tous les scores à l'issue de chacune des 2 phases du protocole y compris dans la phase de randomisation.

2- Dans les uvéites antérieures chroniques et réfractaires des AJI

- La prévalence des uvéites dans les AJI est assez élevée et varie de 15 à 34%.

Les complications des uvéites antérieures chroniques surviennent chez environ 30% des patients ayant une AJI avec uvéite et conduisent à la cécité dans 10% des cas (6). Le traitement repose en 1^{ère} ligne sur les stéroïdes en gouttes oculaires, en sachant que leur utilisation prolongée est cataractogène et glaucomogène. Les stéroïdes systémiques à forte dose et en traitement prolongé ont chez l'enfant des effets catastrophiques sur la croissance, et doivent de ce fait être évités tant que faire se peut. Dans les cas difficiles, les possibilités thérapeutiques comprennent les DMARDs et les anti-TNF.

- L'utilisation d'abatacept dans les uvéites réfractaires des AJI est très récente, et son effet bénéfique dans des modèles animaux d'uvéites expérimentales a été reconnu il y a plus de cinq ans (7). Une série récente de 7 patients avec un suivi moyen de 9,2 mois, et deux case-reports relatant chacun deux cas, ont montré un effet positif d'abatacept dans des uvéites graves, cortico-dépendantes et réfractaires aux DMARDs et aux anti-TNF (8-11). Dans la majorité des cas, l'efficacité d'abatacept était objectivable vers la 4^{ème} semaine de traitement.

Ces résultats favorables de l'abatacept sur les uvéites des AJI doivent être temporisés : une étude de cas européenne récemment publiée (15) montre un bénéfice prolongé chez seulement 3 des 11 patients avec uvéite réfractaire ayant répondu à l'abatacept, sur un total de 21 patients traités par abatacept pour uvéite avec ou sans arthrite active.

Quelle tolérance ?

L'étude des effets indésirables d'abatacept repose essentiellement sur l'essai pivot et sa phase d'extension, avec un recul actuel de 21 mois (3,4). Le profil de tolérance d'abatacept était globalement bon et est resté le même durant les 3 phases du protocole.

Deux types d'effets indésirables peuvent survenir :

● Effets immédiats

- **Réaction à l'injection** : faible (2 - 4%) ; céphalées, vertiges ; taux équivalent à ce qui a été observé sous placebo
 - céphalées (13%), transitoire
 - troubles digestifs (14%), tendance à disparaître aux perfusions ultérieures
 - fièvre (7%)

● Effets généraux

- **Infections : taux équivalent sous abatacept et placebo (35-45%)** (grippe, bactériurie, rhinopharyngite, infection des voies aériennes supérieures, gastroentérite, sinusite, rhinite)
 - un cas d'érysipèle, une méningite bactérienne et une pyélonéphrite
 - deux cas de varicelle sous abatacept dont une encéphalite varicelleuse réversible et un zona, sans séquelle
 - un cas de dengue, réversible
 - pas d'augmentation du risque de tuberculose
 - pas d'augmentation du risque d'infection opportuniste

- Cancers

- une leucémie aiguë lymphoblastique diagnostiquée à J89. L'analyse rétrospective de ce dossier montre que la leucémie a probablement été prise pour une AJI, comme cela arrive dans les présentations purement rhumatologiques des leucémies aiguës

- Tumeurs bénignes

- quatre cas de tumeurs bénignes

- Maladie auto-immune

- six poussées d'arthrites, toutes chez des patients sous abatacept (4); une poussée d'arthrites chez un patient AJI traité par abatacept en ouvert pour une uvéite, avec rash cutané et mycose orale (8)
- une uvéite
- un cas de sclérose en plaques
- 21% des patients AJI développent des anticorps anti-abatacept (1). Leur présence n'a pas eu de répercussion sur l'efficacité ou la tolérance du traitement. Ces anticorps étaient plus fréquemment présents quand les concentrations d'abatacept étaient en dessous des taux thérapeutiques, et quand les patients ont été sous placebo puis à nouveau sous abatacept

- Fertilité

- effet non déterminé

- Anomalies biologiques

- pas d'anomalie rapportée

Quelles modalités d'administration ? (âge ? dose, fréquence ? voie ?)**Age**

L'abatacept a obtenu une AMM en 2010 pour des enfants souffrant d'AJI à partir de six ans en Europe.

Dose, fréquence

La dose autorisée d'abatacept est de 10mg/kg en perfusion de 30 minutes à S0, S2, S4 puis une perfusion tous les 28 jours ; la demi-vie d'abatacept est de 13,1 jours.

Voie d'administration

Intra-veineuse : aucune prémédication n'est habituellement nécessaire.

Le profil de sécurité et d'efficacité d'abatacept SC n'a pas été démontré chez les patients de moins de 18 ans. Un essai international est actuellement en cours avec abatacept en SC dans les AJI.

Interactions médicamenteuses

Il est contre-indiqué d'associer un traitement par abatacept avec un traitement anti-TNF, car le taux d'effets indésirables graves augmente nettement sans bénéfice clinique avéré (se reporter à la fiche dédiée). Par ailleurs, l'utilisation d'abatacept chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques doit être prudente car l'effet de ces dysfonctions d'organes sur la pharmacocinétique d'abatacept n'a pas été évalué.

Combien ça coûte ?

L'étude d'Ungar et al a porté sur les coûts directs et indirects liés à la prescription d'abatacept, comparé à étanercept (ETN), adalimumab (ADA) et infliximab (IFX) (12). Abatacept était le moins cher des traitements biologiques avec un prix de 16205 dollars canadiens (dc) par an pour induire une réponse ACRPédi 30 chez un enfant atteint d'AJI polyarticulaire réfractaire au MTX. Puis venaient l'ETN avec 26061 dc, l'IFX avec 31209 dc puis l'ADA avec 46711 dc.

Le coût financier d'abatacept plus faible que l'ensemble des autres biothérapies représente un argument fort en faveur de l'abatacept. Il faut tenir compte aussi bien entendu des variations de prix selon les pays et en fonction du temps.

Quel bilan pré-thérapeutique ?

Il faut un examen clinique soigneux comportant :

1. Un interrogatoire adapté à la recherche des contre-indications (infections latentes [tuberculose, contage varicelleux...], infections chroniques, infections récurrentes, infections aiguës (foyers ORL, broncho-pulmonaires, urinaires, dentaires), d'antécédents personnels de cancer, de démyélinisation, d'interaction médicamenteuse néfaste).
2. Une vérification des vaccinations avec mise à jour :
 - la vaccination **anti-pneumocoque** sera systématique chez l'enfant (Pour les schémas vaccinaux, voir fiche « Vaccination »).
 - En l'absence d'antécédent de varicelle déclarée, une sérologie VZV sera demandée et en cas de négativité, une vaccination anti-VZV sera faite si l'état global du patient le permet (le traitement par abatacept ne devra être initié qu'après un délai de quatre semaines après vaccination VZV, trois semaines après vaccination pour la fièvre jaune). Si la vaccination ne peut être effectuée, les parents devront être avertis de la conduite à tenir en cas de contage varicelleux. Les parents seront tenus informés des vaccins contre-indiqués sous abatacept (vaccins vivants atténués).
3. Un examen physique complet recherchant des contre-indications au traitement abatacept et évaluant le degré **d'activité de l'AJI**.
4. Un **bilan biologique** avec NFS VS CRP EPP urée créatininémie bandelette urinaire ASAT ALAT et FAN, FR, ACPA, VHB, VHC, VIH avec accord parental.
5. Un Tubertest 5UI en intradermique ; lecture entre H48 et H72 ; IdR positive
 - (i) si induration > 5 mm chez les enfants non vaccinés par le BCG ou fortement immunodéprimés,
 - (ii) si induration > 10 mm chez les enfants vaccinés par le BCG et faiblement immunodéprimés ; toute lecture litigieuse du tubertest en particulier chez l'enfant vacciné par le BCG, devrait conduire à la demande d'un QuantiFERON® ou d'un T-Spot TB® (attention aux problèmes de remboursement).
6. Chez les adolescents, la question de la contraception doit impérativement être abordée, d'autant que ces patients sont souvent co-traités par le méthotrexate.
7. Une évaluation **ophtalmologique** préthérapeutique indispensable.
8. Un bilan **radiographique** et éventuellement **échographique** des articulations atteintes et des poumons de face.

Comment évaluer la réponse au traitement en Rhumatologie Pédiatrique ?

- L'efficacité d'un traitement se juge sur les critères ACR Pédi30, 50, 70, 90, 100 (13).
- La vérification du degré de tolérance du traitement comprend la recherche de tout effet indésirable sous traitement, en particulier, les infections, et les cancers.
- Le rythme des visites est habituellement d'une consultation à 1 mois du début d'abatacept, puis tous les trois mois et tous les six mois en fonction de l'induction d'une rémission chez le patient.

Références

1. Kuemmerle-Deschner JB, Benseler SM. Abatacept in difficult-to-treat juvenile idiopathic arthritis. *Biologics* 2008;2:865-874.
2. Goldzweig O, Hashkes PJ. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:61-70.
3. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with JIA: A randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-91.
4. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. Long-Term safety, efficacy and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheum* 2015;67(10):2759-70.
5. Ruperto N, Lovell DJ, Li T, et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality and daily participation in subjects with JIA. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1542-51.
6. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2007;56:647-57.
7. Shao H, Woon MD, Nakamura S, et al. Requirement of B7-mediated costimulation in the induction of experimental autoimmune anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2016-21.
8. Zulian F, Balzarin M, Falcini F, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:821-5.
9. Angeles-Han S, Flynn T, Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a case report. *J Rheumatol* 2008;35:1897-98.
10. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, et al. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:297-300.
11. Elhai M, Job-Deslandre C, Kahan A. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: two new cases. Comment on the article by Zulian et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:307-10.
12. Ungar WJ, Costa V, Hancock-Howard R, et al. Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:111-9.
13. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
14. 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 Jan;38(1):180-1.
15. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B, et al. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2015;42(4):706-11.