



Conduite à tenir en cas de sujet âgé de plus de 75 ans

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le seuil pour parler de sujets âgés est désormais plutôt 75 ans. Sur les données actuelles, il n'y a pas lieu d'envisager une contre-indication à l'abatacept, IV ou SC, du seul fait de cet âge supérieur de 75 ans et au-delà.

Comme pour les autres biomédicaments, la décision d'instaurer ou de maintenir ce traitement doit reposer surtout sur le rapport bénéfices-risques, les complications potentielles de l'abatacept pouvant être plus importantes que chez les sujets plus jeunes. Ce rapport bénéfices-risques doit être comparé à celui escompté lors de l'usage d'autres alternatives thérapeutiques comme le recours à de faibles doses de prednison. Une attention particulière doit donc être portée lors de l'instauration du traitement, en respectant strictement les contre-indications et les précautions d'emploi (voir fiche « Bilan pré-thérapeutique »), et en assurant un dépistage précoce et une prise en charge adaptée des éventuelles infections (voir fiches « Infections »).

Pharmacocinétique

Pas plus que le sexe, l'âge n'affecte pas la pharmacocinétique d'élimination de l'abatacept, que ce soit sous forme IV ou SC, après ajustement pour le poids pour la forme IV (1). Il n'y a donc pas lieu de modifier la posologie d'abatacept en fonction de l'âge du patient.

Données des essais thérapeutiques

Il n'a pas encore été rapporté d'études *in extenso* comparant l'efficacité et la toxicité de l'abatacept chez les personnes âgées, tant dans le contexte des essais cliniques que dans celui des registres.

Le RCP mentionne qu'un total de 323 patients âgés de 65 ans ou plus (dont 53 patients âgés de 75 ans ou plus) ont reçu de l'abatacept dans le cadre des essais cliniques (1). Tout effet indésirable confondu, il n'a pas été observé de différences significatives en termes de réponses cliniques et de tolérance par rapport aux patients plus jeunes, dans le cadre de ces essais. Ces chiffres étaient cependant trop faibles pour permettre d'exclure un surcroît de complications, qui pourrait se préciser au fil du temps. Par ailleurs, le risque d'infections sévères et de cancers était tout de même plus élevé chez les patients âgés de plus de 65 ans que ceux âgés de moins de 65 ans. Il n'est pas précisé si, dans cette tranche d'âge, une différence avait été observée à cet égard chez les sujets ayant été regroupés dans les bras abatacept ou placebo.

Les données manquent encore pour les patients de la « vraie vie » dont le profil pourrait chez les plus de 75 ans encore plus différer de celui des « essais cliniques » que chez des patients plus jeunes. En effet, dans une étude sur le risque d'hospitalisations pour infections, il apparaît que dans le cadre des essais cliniques, seulement 3% des 4134 patients atteints de PR sous abatacept avaient plus de 75 ans, alors que le pourcentage de patients avec PR de plus de 75 ans était compris (dans des cohortes de la vraie vie) de 9% (cohorte de 523 PR débutantes), à 11%

(cohorte de 1409 PR canadiennes), et 14% (cohorte de 1438 PR américaines, et cohorte de 500 PR débutantes suédoises), soit des pourcentages trois à cinq fois supérieurs (2). Ceci suggère que dans le cadre des essais cliniques le recrutement des patients de plus de 75 ans a été limité, les patients avec les risques les moindres ayant été préférentiellement sélectionnés. Toutefois ce biais ne devrait pas être supérieur à celui survenu dans le contexte des études consacrées aux autres biomédicaments, dont les anti-TNF α .

La prudence s'impose donc chez les personnes âgées. Il est en particulier souhaitable d'éliminer au mieux avant institution du traitement, soit un cancer, soit une infection latente, dont le développement sous traitement pourrait être à tort attribué ensuite à l'institution de l'abatacept.

Une étude réalisée entre 1999 et 2007, comportant 212 patients atteints de PR, a conclu que le taux de maintien des biomédicaments, toutes molécules confondues, dont l'abatacept, était moins bon chez les patients âgés de plus de 65 ans, que chez les sujets plus jeunes (3). Le taux d'arrêt d'un premier biomédicament avait été de 47%, du fait d'un effet indésirable présumé dans 48% des cas, ou d'une inefficacité dans 43% des cas. Parmi les 48 cas d'effets indésirables, la survenue d'un cancer (23%) était plus fréquemment citée que la survenue d'une infection (19%) ou d'une pathologie cardiaque (19%) (3).

Une autre étude ayant comparé le taux de maintien de divers traitements biologiques chez 428 vétérans (en moyenne 59 ans \pm 12) entre 1999 et 2007 a conclu que l'étanercept avait un meilleur taux de maintien que les autres biomédicaments, dont l'abatacept, mais cette étude est limitée par le mélange de diverses indications des biomédicaments (spondyloarthrites) (4).

En regroupant et mélangeant les résultats des 5 principales études randomisées comparant l'abatacept à un placebo (soit 1.879 patients et 4.214,6 patient-années d'exposition), Alten et al (5) ont précisé fin 2014 que la durée d'exposition ne variait pas selon les tranches d'âge : 25,2 mois \pm 13,9 chez les plus de 75 ans (n = 46), versus 26,1 mois \pm 11,3 entre 65 et 75 ans (n = 270), et 27,5 mois \pm 9,7 chez les patients de moins de 65 ans (n = 1.609).

Par contre le taux d'effets indésirables (pour 100 patient-années) (intégrant ceux survenus dans les 2 mois suivant l'arrêt éventuel du traitement) était plus élevé chez les patients âgés : 214,30 [IC 95% : 156,58-293,31] chez les plus de 75 ans, versus 188,21 [IC 95% : 166,10-213,26] chez ceux entre 65 et 75 ans, et seulement 129,81 [IC 95% : 123,19-136,80] chez les moins de 65 ans. Il en était de même pour le taux d'effets indésirables sérieux : 32,79 [IC 95% : 21,79-49,34] chez les plus de 75 ans, versus 21,74 pour ceux entre 65 et 75 ans [IC 95% : 17,94-26,34], et seulement 8,30 [IC 95% : 7,39-9,34] chez ceux de moins de 75 ans. Ceci a induit un arrêt pour effet indésirable chez 9,52 [IC 95% : 4,96-18,31] des plus de 75 ans, versus 6,28 [IC 95% : 4,53-8,70] chez ceux entre 65 et 75 ans, et seulement 1,79 [IC 95% : 1,44-2,29] chez ceux de moins de 65 ans.

Le taux d'effets indésirables sérieux était donc dans les essais cliniques 4 fois plus élevé sous abatacept après 75 ans par rapport aux taux observés avant 65 ans, et l'abatacept y était 5 fois plus souvent stoppé au motif d'un événement indésirable par rapport aux sujets de moins de 65 ans. Ceci a été attribué à la plus grande fréquence et sévérité des comorbidités avec l'âge, la comparaison avec les groupes placebo n'étant pas possible, et les patients de ces groupes ayant, après la phase initiale en double-insu reçu, d'autres traitements en ouvert.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du produit Orencia®. Avril 2014.
Disponible sur www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/.../WC500048935.pdf
2. Simon TA, Asklingh J, Lacaille D, et al. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program : an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R67.
3. Oei HB, Hooker RS, Cipher DJ, Reimold A. High rates of stopping or switching biological medications in veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:926-34.
4. Tran S, Hooker RS, Cipher DJ, Reimold A. Patterns of biologic agent use in older males with inflammatory diseases: an institution-focused, observational post-marketing study. *Drugs Aging* 2009;26:605-15.
5. 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.