

15

Exemple de lettre d'information
au rhumatologue traitant

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

....., le

Cher Ami,

Nous vous remercions de nous avoir adressé votre patient, M. (Mme)
..... né(e) le pour un traitement par inhibiteur
des Janus Kinases (JAKi)

baricitinib (Olumiant®)

tofacitinib (Xeljanz®)

Vous suivez ce patient (cette patiente) pour une polyarthrite rhumatoïde.

Le dernier traitement de fond du/de la patient(e) était le suivant :

Et a été arrêté, pour la raison suivante :

Ou est poursuivi à la dose suivante :

● **L'évaluation clinique du patient avant la 1^{ère} prise** d'un JAKi était la suivante :

- DAS 28 (Disease Activity Score) fait le non fait

- HAQ (Health Assessment Questionnaire) fait le non fait

● **L'évaluation para-clinique du patient avant la 1^{ère} prise** d'un JAKi était la suivante :

- CRP fait le non fait

- ASAT/ALAT fait le non fait

- lymphocytes fait le non fait

- polynucléaires neutrophiles fait le non fait

- hémoglobine fait le non fait

- bilan lipidique fait le non fait

● **Nous avons vérifié les vaccinations** (en particulier anti-tétanique, anti-poliomyélitique, antigrippale et anti-pneumococcique) du patient.

La vaccination annuelle antigrippale est conseillée ainsi que la vaccination contre le pneumocoque (vaccination initiale par vaccin conjugué 13-valent Prevenar13® suivi 2 mois plus tard du vaccin polysaccharidique 23-valent PPV23 Pneumovax® puis rappel par PPV23 à 5 ans). Les vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique peuvent être pratiquées le même jour en deux points d'injection différents.

*Si une vaccination ou une revaccination par **vaccin non vivant** était nécessaire (grippe par exemple), elle pourrait être réalisée sans arrêter les inhibiteurs des JAK. Il a été montré que ces traitements (surtout le tofacitinib) modifient peu la réponse vaccinale, que ça soit pour la grippe ou pour le pneumocoque. Si le patient est sous méthotrexate, un arrêt temporaire du MTX pendant les 2 semaines suivant la vaccination améliore la réponse vaccinale sans risque majeur de poussée.*

*La vaccination par un **vaccin vivant inactivé** doit toujours être précédée d'une évaluation de la balance bénéfices (protection vaccinale)/risques (infection vaccinale ou risques liés à une possible réactivation de la maladie en cas d'arrêt des traitements). Un arrêt des immunosuppresseurs, 3 mois avant la vaccination avec un vaccin vivant, est recommandé par le haut conseil de la santé publique (HCSP). En dehors des vaccins vivants atténués contre la fièvre jaune, la poliomyélite orale, ROR et le BCG, en raison de la demi-vie courte des JAKi, un délai **d'une semaine** apparaît suffisant **avant** la réalisation d'un vaccin vivant varicelle/zona.*

Pour le vaccin contre la **fièvre jaune**, la poliomyélite par voie orale, le ROR, la grippe par voie orale et le BCG, en l'absence de données, des risques liés à ces vaccins et des motivations personnelles liées au patient lui-même, les experts recommandent un arrêt des JAKi, **3 mois avant** la réalisation de ces vaccins. **La reprise du traitement** pourra intervenir au plus tôt **2 semaines après** la vaccination, et au mieux **1 mois plus tard**.

Nous avons réalisé :

- Aucune revaccination
- Une ou des vaccinations :
- Il faudra le vacciner de nouveau :

● **Le patient a eu une recherche de tuberculose latente.**

Chez votre patient(e), le statut pré-traitement était le suivant :

- Notion de contagage oui non non recherché
- Anomalie de la Rx du thorax oui non non recherché
- Tubertest* oui non non recherché
- Quantiféron Gold* ou T-Spot-TB* oui non non recherché
- Antécédent d'antibioprophylaxie tuberculeuse oui non non recherché

De ce fait,

- Le patient a reçu un traitement antibioprophylaxique : traitement :
- Date J1 : Durée prévue du traitement :
- Le patient ne présente pas de risque de tuberculose latente, nous n'avons pas pris de mesures particulières.

● **Nous avons évalué :**

- L'absence de risque infectieux majeur, en tenant compte des facteurs classiques (âge, diabète, corticoïdes, comorbidités...) et de facteurs iatrogènes liés à un traitement par une biothérapie préalable.
- L'absence d'antécédent néoplasique récent (<5 ans)

● **Nous avons vérifié** si le patient recevait un traitement pouvant présenter **des interactions avec les JAKi** ou si sa **fonction rénale ou hépatique** nécessitait une adaptation de posologie.

- TOFACITINIB : métabolisme essentiellement hépatique

*Le tofacitinib est contre-indiqué dans l'insuffisance hépatique sévère et sa posologie doit être diminuée à 5 mg/j en cas d'insuffisance hépatique modérée ou d'insuffisance rénale sévère. La majorité du métabolisme du tofacitinib passe par le cytochrome P450 (CYP3A4 et dans une moindre mesure CYP2C19) ce qui implique une interaction forte avec les médicaments **inhibant ces cytochromes** ce qui implique une interaction avec les **inhibiteurs puissant** du cytochrome CYP 3A4 (ex : kétoconazole) ou avec un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition **modérée** du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition **puissante** du CYP2C19 (ex : fluconazole).*

*L'utilisation du tofacitinib est également déconseillée chez les patients prenant du tacrolimus ou de la ciclosporine. Les **inducteurs du CYP3A4** tels que **la rifampicine, le phéno-barbital, la carbamazépine** vont au contraire augmenter le métabolisme du tofacitinib et diminuer son exposition. L'atorvastatine est néanmoins efficace et bien tolérée chez les patients traités par tofacitinib.*

- BARICITINIB : élimination essentiellement rénale

L'élimination du baricitinib est essentiellement rénale (75 %), moins de 10 % sont métabolisés par le foie. Le baricitinib est contre-indiqué dans l'insuffisance rénale avec clairance

<30 ml/min et l'insuffisance hépatique sévère. En cas de clairance entre 30 et 60 ml/min, le baricitinib sera utilisé à la posologie de 2 mg/j. In vitro, le baricitinib est un substrat pour le transporteur d'anions organiques (OAT) de type 3. L'administration concomitante avec les **inhibiteurs de l'OAT3 (probénécide)** et à un moindre degré, léflunomide, ibuprofène et diclofénac peut augmenter théoriquement l'exposition au baricitinib. L'utilisation concomitante de probénécide nécessite de diminuer la dose du baricitinib à 2 mg/j. L'utilisation de léflunomide dans les études n'a été associée à aucun problème particulier.

- Le patient n'a pas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale nécessitant une adaptation de posologie
- Le patient présente une insuffisance rénale modérée nécessitant une adaptation de posologie du baricitinib
- Le patient présente une insuffisance hépatique modérée nécessitant une adaptation de posologie du tofacitinib

- Le patient n'est pas traité par l'un des traitements interférant avec le cytochrome P450 ou inhibiteur de l'OAT3
- Le patient est traité par le(s) traitement(s) suivant(s) (.) et nous avons adopté l'attitude suivante :
 - pas d'adaptation posologique
 - adaptation posologiqueSi oui, nouvelle(s) posologie(s) :

● **Comment a été prescrit le traitement ?**

- Le traitement par baricitinib a été prescrit à la dose de [2 ou 4] mg, 1 fois par jour.
- Ou Le traitement par tofacitinib a été prescrit à la dose de 5 mg [1 ou 2] fois par jour.

Ce traitement par JAKi :

- est associé au méthotrexate à la dose de
- ou au traitement de fond suivant
- ou a été administré en monothérapie.

Les prises orales seront à poursuivre à la même posologie, en l'absence d'effet indésirable.

● **Comment évaluer la réponse clinique et biologique aux JAKi ?**

- Votre objectif est d'évaluer la réponse thérapeutique et d'assurer la surveillance en collaboration avec son médecin traitant. L'objectif thérapeutique est d'obtenir une réponse thérapeutique, définie par exemple par une baisse du DAS28 d'au moins 0,6 points à 3 mois et d'obtenir la rémission clinique (ou un faible niveau d'activité) à 6 mois.

- La surveillance de la réponse des JAKi justifie une évaluation au minimum tous les 3 mois de l'activité clinique et de l'activité biologique inflammatoire.

● **Comment évaluer la tolérance ?**

- **Le risque infectieux sous JAKi** est globalement comparable à celui observé sous traitements de fond biologiques comme les anti-TNF, à l'exception du risque de zona qui serait 2 fois plus fréquent avec les inhibiteurs de JAK. Etant donné les risques infectieux des JAKi, il est important de surveiller la CRP, les marqueurs de l'inflammation et l'hémogramme. Et si nécessaire, rechercher ces infections par des prélèvements

à visée microbiologique et/ou par imagerie afin de débiter rapidement un traitement adapté. En cas d'infection, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et le **traitement doit être temporairement interrompu** si le patient ne répond pas à un traitement standard. Le traitement ne doit pas être réinstauré avant guérison de l'infection. L'EMA (European Medicine Agency) propose de réduire la dose initiale de baricitinib à 2 mg pour les patients âgés de >75 ans et éventuellement pour ceux avec des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes.

- Des **cytopénies** ont été décrites sous JAKi. Une lymphopénie (<500/ml pour le baricitinib, <750/ml pour le tofacitinib), une neutropénie <1 000/ml et une hémoglobine (<8 g/dL pour le baricitinib, <9 g/dL pour le tofacitinib) devront faire discuter l'arrêt du traitement par JAKi.
 - ▶ Une surveillance de la NFS avant la fin du 1^{er} mois, à 3 mois, puis tous les 3 mois est recommandée.
- Les JAKi modifient le **bilan lipidique** (augmentation du cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides).
 - ▶ Une surveillance du bilan lipidique (avec instauration d'un traitement par statine si nécessaire) à 8-12 semaines est recommandée.
- Les JAKi peuvent modifier le **bilan hépatique**.
 - ▶ Une surveillance des transaminases avant la fin du 1^{er} mois, à 3 mois, puis tous les 3 mois est recommandée.
- De rares **perforations digestives** ont été décrites avec les JAKi et sont survenues chez des patients présentant d'autres facteurs de risque (corticothérapie, AINS, diverticulaire/diverticulite et comorbidités).
- Une **augmentation du risque de survenue d'événements thromboemboliques veineux** ne peut pas être exclue avec les JAKi. Au vu de son incidence faible, ce sur-risque éventuel est difficile à évaluer. Par précaution, le bénéfice/risque du traitement doit bien être évalué chez les patients présentant des facteurs de risque. Si des signes cliniques de TVP/EP apparaissent, le traitement par JAKi doit être temporairement interrompu et une évaluation médicale des patients doit être effectuée rapidement suivie d'une prise en charge thérapeutique appropriée.
- **Que faire en cas de situation particulière ?**
 - **Voyage** : Les patients peuvent voyager à condition qu'une vaccination par virus vivant ne soit pas nécessaire (fièvre jaune), la réalisation de cette vaccination nécessitant la suspension du traitement par inhibiteur de JAK **3 mois avant la vaccination**. Le traitement sera **repris au moins 2 semaines après la vaccination** et idéalement 1 mois après.
 - **Grossesse** :
 - En l'absence de données suffisantes, il est préférable d'éviter l'utilisation des JAKi durant la grossesse et l'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant tout le traitement. Le délai recommandé entre l'arrêt du tofacitinib et la conception est de 4 semaines (ou au minimum la durée du cycle en cours). Le délai recommandé entre l'arrêt du baricitinib et la conception est de 1 semaine.
 - Chez l'homme, le traitement par JAKi peut être poursuivi en cas de désir de paternité.

• **Chirurgie programmée :**

- Dans le cas d'une **chirurgie orthopédique ou à faible risque infectieux**, on appliquera les recommandations de l'*American College of Rheumatology* et de l'*American Association of Hip and Knee Surgeons*, à savoir attendre **7 jours** après la dernière administration du JAKi pour programmer le geste chirurgical.
- Dans le cas d'une **chirurgie à fort risque infectieux, notamment celles en milieu septique**, le délai entre l'arrêt des JAKi et la chirurgie sera discutée au cas par cas.
- Il faut également garder en tête le risque thromboembolique potentiellement augmenté chez les patients traités par JAKi.

• **Soins dentaires :**

- En cas de soins dentaires usuels non invasifs (caries, détartrage) ou la pose d'implants dentaires, on ne modifie par le traitement antirhumatismal et l'antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée.
- En cas de soins dentaires **à risque infectieux** (extraction, granulome apical, abcès ...), il est alors recommandé **d'arrêter les JAKi 7 jours avant les soins dentaires et de proposer une antibioprofylaxie.**

Nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Cordialement,

Médecin responsable : Dr

Téléphone :

Email :

Cachet du médecin