

# 5

## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infections bactériennes ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Quels risques infectieux avec les inhibiteurs de JAK (JAKi) ?

#### Tofacitinib

- Le tofacitinib est associé à une augmentation des infections graves telles que pneumonie, dermatomyosite, infection des voies urinaires, diverticulite et appendicite, ainsi que des infections opportunistes. L'incidence des infections graves est de 2,7 pour 100 patients-années, le taux d'infections opportunistes hors tuberculose est de 0,3 et de 0,2 pour la tuberculose sans augmentation avec la durée d'exposition <sup>(1)</sup>. L'étude de Cohen et al. a suivi 6194 patients traités par tofacitinib pour un total de 19406 patient-années d'exposition : 61 infections opportunistes hors tuberculose ont été rapportées dont 2 mycobactéries atypiques et 1 nocardiose, et 36 tuberculoses, sans différence selon la dose de tofacitinib <sup>(1)</sup>. La plupart des cas de tuberculose est survenue en zone d'endémie (28/36). Les données de tolérance du tofacitinib apparaissent comme similaires à celles des traitements de fond (DMARDs) biologiques sur les critères infections graves et infections opportunistes <sup>(2)</sup>.

#### Baricitinib

- Dans les études contrôlées, l'incidence des infections est augmentée sous baricitinib par rapport au placebo : infections des voies respiratoires supérieures, urinaires et gastroentérite. Le taux d'infections graves dans ces essais contrôlés est de 1,1 %, similaire à celui observé avec le placebo (1,2 %). Pour la plupart, les infections sont d'intensité légère à modérée. L'incidence globale des infections graves dans les études cliniques de phase I à III était de 2,9 pour 100 patients-années (PA) (3492 patients, 6637 PA) <sup>(3)</sup>. Les infections bactériennes graves les plus fréquentes sont les pneumonies, les infections urinaires et les dermatomyosites infectieuses et sont stables même pour une exposition prolongée <sup>(3)</sup>.
- Dix cas de tuberculose ont été rapportés dans les études de phase I à III (tous en zone d'endémie, taux d'incidence de 0,15/100 PA) dont 2 patients qui avaient reçu un traitement d'infection latente, et 6 avaient un dépistage négatif avant traitement <sup>(3, 4)</sup>.

### Que faire avant traitement par JAKi pour prévenir le risque d'infection bactérienne ?

- Les risques et les bénéfices d'un traitement par JAKi doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement chez les patients présentant des infections actives, chroniques ou récurrentes. Les situations à haut risque infectieux (sepsis récent sur prothèse, ulcères cutanés chroniques, cathétérisme urinaire à demeure) doivent être considérées comme des contre-indications au traitement.

- **Avant de débuter un traitement par JAKi, le médecin devra vérifier le statut vaccinal du patient et suivre les recommandations en vigueur relatives aux vaccinations.** L'utilisation de vaccins vivants, atténués, n'est pas recommandée pendant ou juste avant le traitement. Il faut mettre à jour le calendrier vaccinal avant la mise en route du traitement <sup>(5, 6)</sup>. La vaccination anti-pneumococcique est conseillée idéalement avant le début du traitement ainsi que la vaccination annuelle antigrippale. 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 (Prevenar13<sup>®</sup>) suivi 2 mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent PSV23 (Pneumovax<sup>®</sup>) <sup>(5, 6)</sup>.
- Il est important de chercher avant traitement certains facteurs de risque : âge avancé, pathologie pulmonaire (dont BPCO), IMC non normal (<18 ou >24 kg/m<sup>2</sup>), diabète, corticothérapie et lymphopénie (<500/ml) <sup>(7)</sup>. En cas d'antécédent ou d'apparition d'une lymphopénie, veuillez-vous référer à la fiche « Affections hématologiques ».

### Quels sont les signes d'appel pour une infection bactérienne sous traitement par JAKi ?

- Fièvre
- Frissons
- Asthénie
- Amaigrissement
- Sueurs
- Toux
- Dyspnée
- Eruption cutanée, dermohypodermite
- Brûlures mictionnelles
- Syndrome pseudo-grippal avec arthralgies et myalgies
- Cytolyse hépatique
- Anomalies de l'hémogramme (hyperleucocytose, leucopénie)
- Syndrome inflammatoire biologique

### Quelle conduite à tenir en cas d'infection bactérienne sous JAKi ?

- En cas de signes infectieux sévères (fièvre élevée, frissons, état de choc), le patient doit être hospitalisé en urgence dans une unité spécialisée, en indiquant la nature du traitement qu'il a reçu. En l'absence de signes d'urgence, des prélèvements à visée bactériologique doivent impérativement être effectués avant mise en route de toute antibiothérapie (au moins 2 hémocultures, ECBU). Les autres examens seront guidés par la symptomatologie. Le traitement par JAKi devra être interrompu et sa réintroduction discutée au cas par cas.
- Le choix de l'antibiothérapie sera ensuite guidé par le contexte de l'infection :
  - Devant une infection respiratoire communautaire, l'antibiothérapie de 1<sup>ère</sup> intention reposera sur l'association amoxicilline-acide clavulanique, ou une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (ceftriaxone, céfotaxime) ou une fluoroquinolone (lévofloxacine). En l'absence d'amélioration sous 48 h ou cas de signes de gravité initiaux, une hospitalisation est recommandée.

- En présence de signes de pneumonie interstitielle, on évoquera de principe la possibilité d'une pneumonie atypique (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) ou d'une infection opportuniste (légionellose, nocardiose, pneumocystose). Des sérologies pour *Chlamydia pneumoniae* et *psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, et une antigénurie pour *Legionella pneumophila* seront demandées, et des prélèvements endoscopiques (lavage broncho-alvéolaire) seront discutés.
- Devant une pyélonéphrite non grave et après réalisation d'un ECBU, un traitement par une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (céfotaxime, ceftriaxone) est à privilégier en cas d'hospitalisation ou par une fluoroquinolone (sauf traitement dans les 6 mois précédents), à adapter aux données de l'antibiogramme pour une durée totale de 10 à 14 jours.
- Devant une pyélonéphrite grave et après réalisation d'un ECBU et des hémocultures, un traitement par une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (céfotaxime, ceftriaxone) + amikacine devra être débuté puis adapté aux données de l'antibiogramme pour une durée totale de 10 à 14 jours.

**Dans tous les cas, la durée de l'antibiothérapie sera adaptée à la situation clinique,** elle devra au moins être prolongée huit jours après correction des signes cliniques d'infection. Toute infection sévère doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

### Quand reprendre le traitement par JAKi ?

- Les JAKi ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une tuberculose active, des infections graves ou toute infection opportuniste.
- En cas de survenue d'une 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. Le RCP du baricitinib 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. Le RCP du tofacitinib ne propose pas d'adaptation de la posologie conseillée dans ces situations.
- Un traitement antituberculeux (bithérapie anti-tuberculeuse classique : isoniazide/rifampicine) d'une durée totale de 3 mois sera proposé avant l'instauration du traitement par baricitinib (possibilité de débuter le traitement après 3 semaines) chez les patients ayant une tuberculose latente, non traitée auparavant. Un traitement par isoniazide seul d'une durée totale de 9 mois sera proposé avant l'instauration du traitement par tofacitinib (possibilité de débuter le traitement après 3 semaines) chez les patients ayant une tuberculose latente, non traitée auparavant. Un traitement JAKi ne doit pas être administré aux patients ayant une tuberculose active.

**En pratique :**

• **Avant traitement :**

- **Les situations à haut risque infectieux (sepsis récent sur prothèse, ulcères cutanés chroniques, cathétérisme urinaire à demeure), doivent être considérés comme des contre-indications au traitement. Des antécédents d'infections sévères, opportunistes ou récurrentes ainsi que les facteurs classiquement associés aux infections (diabète, broncho-pneumopathie chronique, âge, etc) doivent inciter à une surveillance plus étroite d'un patient sous JAKi.**

- **Avant de débiter un traitement, le médecin devra :**

- > **vérifier le statut vaccinal du patient et suivre les recommandations en vigueur relatives aux vaccinations ;**
- > **dépister le risque de tuberculose latente par l'interrogatoire, une radiographie du thorax et plutôt un test IGRA qu'une IDR à la tuberculine. Un traitement prophylactique de la tuberculose sera à envisager en cas de tuberculose latente ou de doute de tuberculose latente (test IGRA indéterminé). Le JAKi pourra être initié après au moins 3 semaines d'une antibiothérapie prophylactique de la tuberculose.**

• **En cas d'infections bactériennes sous JAKi :**

- **Le choix de l'antibiothérapie sera guidé par le contexte de l'infection. L'antibiothérapie devra au moins être prolongée 8 jours après correction des signes cliniques d'infection. Le JAKi sera arrêté temporairement ou définitivement en fonction de l'infection.**
- **Dans tous les cas, la durée de l'antibiothérapie sera adaptée à la situation clinique, elle devra au moins être prolongée 8 jours après correction des signes cliniques d'infection.**

**Références**

1. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253-62.
2. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2924-37.
3. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis [abstract 511]. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(suppl 10).
4. Winthrop K, Lindsey S, Harigai M et al. Tuberculosis, Potential Opportunistic Infections, and Other Infections of Interest in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in the Baricitinib Program. Presented at American College of Rheumatology (ACR) Annual Scientific Meeting 2017, November 3-8.
5. 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.
6. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13®. Avis du 10 juillet 2013.
7. Winthrop K, Genovese M, Harigai M et al. Serious Infection and Associated Risk Factors in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Treated with Baricitinib. Presented at European League Against Rheumatism, Madrid, 2017 June 14-17.