

4

Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infections virales ?

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 virales graves en particulier les zonas ⁽¹⁾. Le taux d'incidence de zona est de 3,9 et de 0,3 pour les formes disséminées ou multi-métamériques sans augmentation avec la durée d'exposition ⁽²⁾. Dans 92 % des cas, les zonas sont modérément sévères, peu sont compliqués ou disséminés, mais les patients âgés ou japonais sont plus à risque ⁽²⁾. Une étude récente américaine sur les données de MEDICARE et MARKETSCAN a montré que le taux de zona sous tofacitinib est approximativement le double de celui observé sous traitements de fond (DMARDs) biologiques ⁽³⁾.
- Dans l'étude de Cohen et al., les patients inclus dans les études pivots ont été suivis sur une période de suivi de 8,6 ans : 61 infections opportunistes (cas de tuberculose exclus) dont 37 infections virales ont été rapportées : 29 zonas multi-métamériques ou disséminés, 7 infections à CMV et une encéphalite à BK virus ⁽²⁾.

Baricitinib

- Dans les études contrôlées avec le baricitinib, jusqu'à 16 semaines, le taux d'incidence des infections virales de type *Herpes simplex* ou zona est augmenté par rapport au placebo et elles sont d'intensité légère à modérée : *Herpes simplex* (1,8 % versus 0,7 %) et zona (1,4 % versus 0,4 %) ⁽⁴⁾. L'incidence des zonas est de 3,2/100 patients-années dans l'ensemble des études de phase I à III ⁽⁵⁾. 18 cas disséminés ou compliqués ont été rapportés (aucune atteinte viscérale) et 2 zonas récurrents ^(5, 6). 4,8 % des patients présentaient des douleurs post-zostériennes ⁽⁶⁾.
- Le zona est rapporté plus fréquemment chez les patients âgés >65 ans, déjà exposés à une corticothérapie systémique et/ou à des traitements de fond biologiques et conventionnels ⁽⁴⁾ et dans les populations asiatiques ⁽⁶⁾.
- Un cas d'infection à CMV et un cas d'infection à EBV ont été rapportés dans les études contrôlées avec baricitinib, tous les deux d'intensité légère à modérée ⁽⁷⁾.

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

- 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 virales actives, chroniques ou récurrentes ou des antécédents d'infections grave ou opportunistes. **Les situations à haut risque infectieux (infections VIH, hépatites B ou C actives non traitées) peuvent 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 sous JAKi ou dans les 2 à 4 semaines précédant l'initiation du JAKi. Il est recommandé de mettre à jour le calendrier vaccinal avant la mise en route du traitement⁽⁸⁾. La vaccination annuelle antigrippale est conseillée idéalement avant le début du traitement (cf. Fiche « Vaccination »).
- Il est important de chercher avant traitement certains facteurs de risque d'infections virales : âge avancé, diabète et lymphopénie. Le seuil de 750/mL de lymphocytes est un critère de discussion d'arrêt de traitement pour le tofacitinib. Le seuil de 500/mL de lymphocytes est un critère de discussion d'arrêt de traitement pour le baricitinib. L'EMA propose de réduire la dose initiale de baricitinib à 2 mg pour les patients âgés de >75 ans et éventuellement pour les patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes⁽⁴⁾.
- Le statut sérologique pour le VHC, VHB et le VIH (avec le consentement du patient) doit être systématiquement vérifié avant la mise en route du traitement.
- Pour la conduite à tenir concernant les hépatites B et C (actives, chroniques ...), voir en particulier la fiche « Troubles digestifs et hépatiques ».

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

- Fièvre
- Frissons
- Asthénie
- Amaigrissement
- Sueurs
- Toux
- Dyspnée
- Eruption métamérique ou multimétamérique, vésiculeuse, morbilliforme ou roséoliforme
- Syndrome pseudo-grippal
- Cytolyse hépatique
- Anomalies de l'hémogramme (hyperleucocytose, leucopénie, lymphopénie)
- Syndrome inflammatoire biologique.

Quelle conduite à tenir en cas d'infections virales sous JAKi ?

Pour les infections virales de type rhinite (« rhume »), les JAKi peuvent être poursuivis. En cas de surinfection bactérienne ORL ou des voies broncho-respiratoires les JAKi seront arrêtés le temps de l'antibiothérapie.

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 virologiques doivent impérativement être effectués avant la mise en route de tout traitement en cas de suspicion d'infection virale sévère. Les autres examens seront guidés par la symptomatologie. Le traitement devra être interrompu et sa réintroduction discutée au cas par cas.

Conduite à tenir en cas d'hépatite virale ou d'infection par le VIH

- Toute cytolyse hépatique doit faire réaliser des sérologies VHA, VHB, VHC et une PCR hépatite E.
- Une infection chronique par le VIH représente une contre-indication théorique à l'initiation d'un JAKi en l'absence de données dans les études cliniques. En cas de sérologie VIH positive, une évaluation précise, multidisciplinaire, de la balance bénéfique/risque de l'instauration d'un JAKi est de mise, avec analyse des alternatives thérapeutiques possibles pour la maladie rhumatologique. Dans tous les cas, la décision sera prise en accord avec l'infectiologue.
- **Pour l'hépatite C guérie, des patients ont été inclus dans les études sans problème particulier.** L'ensemble des patients infectés par le VHC peuvent bénéficier d'un traitement très efficace et bien toléré. Il est donc recommandé d'adresser en consultation d'hépatologie tout patient infecté par le VHC pour prise en charge de cette infection.
- Des recommandations européennes sur la prise en charge des infections virales B ont été publiées en 2017 ⁽¹²⁾. Les trois recommandations clés sont les suivantes :
 1. Tous les candidats à une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur doivent bénéficier d'un dépistage de l'hépatite B avant initiation du traitement immunosuppresseur.
 2. Tous les patients avec antigène HBs positif doivent bénéficier d'un traitement par entécavir ou ténofovir.
 3. Les patients avec anticorps anti-HBc isolé (antigène HBs négatif) doivent bénéficier d'un traitement préemptif s'ils sont à haut risque de réactivation.
- Un avis hépatologique est indispensable pour tous les patients avec antigène HBs positif candidats à un traitement par JAKi. Chez ces patients, un traitement par entécavir ou ténofovir est recommandé. Ce traitement doit être continué pendant au moins 12 mois après l'arrêt du JAKi. Le bilan hépatique et l'ADN du VHB doivent être surveillés tous les 3 mois durant le traitement et durant au moins 12 mois après l'arrêt du traitement antiviral.
- Chez les patients avec antigène HBs négatif et anticorps anti-HBc isolé, le risque de réactivation virale B varie selon le profil virologique du patient, la maladie sous-jacente et la durée du traitement immunosuppresseur. Le risque de réactivation virale B sous JAKi est mal connu et devra être discuté avec l'hépatologue à la lumière des données les plus récentes de la littérature médicale. Si aucun traitement préventif n'est introduit, une recherche d'ADN du VHB et de l'antigène HBs sera recommandée avant la prescription de JAKi puis tous les 3 mois. S'il existe une réactivation virale (antigène HBs positif et/ou ADN VHB détectable), un traitement par entécavir ou ténofovir devra alors être introduit.

Conduite à tenir en cas de zona/herpès

- Quand faire la sérologie VZV ?
 - ▶ Pas nécessaire si antécédent de varicelle
 - ▶ La faire seulement si absence d'antécédent de varicelle ou si doute sur antécédent de varicelle. Le statut sérologique VZV avant traitement permettra soit de proposer la vaccination avant la mise sous traitement si le cas du patient répond aux recommandations en vigueur pour le VZV, soit de donner des conseils aux patients pour éviter la primo-infection.

En cas de vaccination avec le vaccin vivant atténué, elle devra être réalisée au moins 15 jours ou idéalement 4 semaines avant l'initiation du traitement ou 1 semaine après l'arrêt du JAKi avec une reprise possible 2 semaines après le vaccin en cas de sérologie VZV positive et au plus tôt 4 semaines en cas de sérologie VZV négative⁽⁹⁾. Les réponses immunitaires humorales et cellulaires spécifiques du VZV, sont similaires chez les patients débutant un traitement par tofacitinib 2 à 3 semaines après avoir reçu le vaccin anti-VZV à celles observées chez les patients sous placebo⁽¹⁰⁾.

- Quand faire la sérologie HSV ?
 - ▶ Aucun intérêt
- Quelle évolution des zozas sous JAKi ?⁽¹¹⁾
 - ▶ Sur 6192 patients avec 16839 PA d'exposition au tofacitinib : 636 patients (10 %) ont présenté un zozon sur un suivi de 3 ans avec un délai médian de survenue de 1,6 ans.
 - ▶ 90 % ont été traités par antiviraux, avec poursuite du tofacitinib chez 43,1 %, arrêt temporaire chez 42 %, réduction de dose chez 0,8 % et arrêt définitif chez 8 %. Le pourcentage de douleurs post-zostériennes est de 7,4 %. Quarante-sept patients ont développé au moins 1 autre zozon métamérique et non compliqué avec 40,4 % de poursuite du traitement, 46,8 % d'arrêt temporaire et 8,5 % d'arrêt définitif. Seuls 8 patients ont rapporté un 3^{ème} zozon et 1 patient 6 zozons.
 - ▶ En pratique :
 - Si herpès non compliqué → valaciclovir *per os* à débiter dès les premiers symptômes, 1 g/j pendant 10 jours (primo-infection) ou 5 jours (récurrence)
 - Si herpès récurrent (>6 poussées par an) → valaciclovir *per os* 500 mg/j en continu (en 1 ou 2 prises, à réévaluer à 12 mois)
 - Si zozon non compliqué → valaciclovir *per os* à débiter dès les premiers symptômes, 3 g/j pendant 7 jours
 - Si zozon ou herpès compliqué/grave → aciclovir IV 10 mg/kg/8 h, au moins 8 jours (hospitalisation).

Quand reprendre le traitement par JAKi ?

En cas de survenue d'une infection virale grave ou persistante, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par baricitinib ou tofacitinib doit être temporairement interrompu. Ces traitements ne doivent pas être réinstaurés avant guérison de l'infection.

En pratique :

• **Avant traitement :**

- **Situations à haut risque infectieux (infections VIH, hépatites virales B ou C actives et non traitées) → considérées comme des contre-indications théoriques au traitement et concertation avec l'infectiologue/l'hépatologue pour évaluer les risques et les traitements à associer si un JAKi est envisagé**
- **Avant de débiter un traitement par JAKi, le médecin devra vérifier le statut vaccinal du patient et suivre les recommandations en vigueur relatives aux vaccinations**
- **Devront être recherchés :**
 - Les facteurs favorisant : âge avancé, diabète et autres comorbidités et lymphopénie (<500/mL pour le baricitinib et 750/mL pour le tofacitinib)
 - Evaluation du statut sérologique VHB, VHC, et VIH (avec accord du patient pour le VIH) :
 - > si infection latente par VHB ou VIH → contre-indication théorique au traitement par JAKi et concertation avec l'infectiologue/l'hépatologue pour évaluer les risques et les traitements à associer si un JAKi est tout de même envisagé
 - > évaluation du statut sérologique VZV → une sérologie VZV ne sera envisagée que dans des situations exceptionnelles (patient sans antécédent de varicelle, vaccination avec le vaccin vivant atténué Zostavax®) cf. fiche « Vaccination » et conseils au patient pour éviter primo-infection

• **En cas de suspicion d'infection virale sous JAKi :**

- signes infectieux sévères → hospitalisation en urgence
- en l'absence de signes d'urgence → prélèvements (directs, PCR, sérologies) si l'infection est sévère. Pas de prélèvement en cas de rhinite et possibilité de poursuivre le JAKi
- en cas d'infection virale confirmée → traitement adapté, surveillance étroite et reprise après guérison de l'infection
- **Si herpès non compliqué** → valaciclovir *per os* à débiter dès les premiers symptômes, 1 g/j pendant 10 jours (primo-infection) ou 5 jours (réurgence)
- **Si herpès récurrent (>6 poussées par an)** → valaciclovir *per os* 500 mg/j en continu (en 1 ou 2 prises, à réévaluer à 12 mois)
- **Si zona non compliqué** → valaciclovir *per os* à débiter dès les premiers symptômes, 3 g/j pendant 7 jours
- **Si zona ou herpès compliqué/grave** → aciclovir IV 10 mg/kg/8 h, au moins 8 jours (hospitalisation)

Références

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product Information/human/004214/WC500224911.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf) [Internet].
2. 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.
3. Curtis JR, Xie F, Yun H et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1843-7.
4. https://www.lilly.fr/global/img/FR/Nos-medicaments/PDFs/Olumiant/Olumiant_Mentions_legales.pdf
5. Winthrop KL, 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 [abstract 2787]. *Arthritis Rheumatol.* 2017b;69(suppl 10).
6. Winthrop K, Lindsey S, Weinblatt M, et al. Herpes zoster in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis treated with baricitinib [abstract 3027]. *Arthritis Rheumatol.* 2016a;68(suppl 10).
7. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004085/WC500223725.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf)
8. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Haute Autorité de Santé, janvier 2018.
9. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. 2008
10. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH et al. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheum* 2017;69:1969-77.
11. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S et al. (2017). Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheum* 2017;69:1960-68.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.