

4

Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infections (dont candidoses) ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le sécukinumab est susceptible d'accroître le risque d'infections.

Etat actuel des connaissances

- Lors des études cliniques, des infections essentiellement des voies respiratoires supérieures ont été décrites ainsi que des herpès cutanéomuqueux et des infections fongiques à type de candidose buccale et d'intertrigo, sans nécessité d'interruption de traitement ⁽¹⁻¹¹⁾. La proportion de patients ayant rapporté des infections graves de manière globale est de 1,2 % (1,5/100 patient-années de suivi). Le taux d'infections observé dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique et celui observé sur la spondyloarthrite ankylosante sont comparables à ceux observés sur les études dans le psoriasis.
- Concernant les infections fongiques, une revue systématique de la littérature de 13 études montre une augmentation de la fréquence des infections à *Candida* avec un effet dose du sécukinumab (incidence réduite sous 75 mg en comparaison à 150 et 300 mg), fréquence variant entre 0 et 5 % ⁽¹²⁾. Ces infections sont en général modérées, localisées et d'évolution spontanément résolutive ou sous traitement standard. Des formes récurrentes ont été décrites mais ceci ne modifie pas la prise en charge.
- Un seul cas d'infection grave a été rapporté : une endophtalmie endogène avec ostéomyélite dans le cas d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* méticilline-sensible chez un patient diabétique ⁽¹³⁾. Il n'y a aucun cas de tuberculose rapporté à ce jour ^(3, 14).
- Concernant les infections EBV et CMV, l'IL-17 joue un rôle critique dans l'élimination de ces virus. Des séroconversions EBV et CMV ont été décrites sous traitement mais l'analyse des PCR virales avant et après traitement n'est pas significativement différente même si elles sont en augmentation ⁽¹⁵⁾. Aucune méningo-encéphalite herpétique ou infection herpétique disséminée n'a été mise en évidence dans les différentes études ^(3, 14). Pour l'HPV, dans une série avec peu d'effectifs, la prévalence de la détection du papillomavirus (HPV) diminue sous traitement ⁽¹⁵⁾.

Que faire avant traitement par sécukinumab pour prévenir le risque d'infections ?

- **Évaluer le risque global :**
Rechercher les facteurs favorisants : comorbidités (diabète, déficit immunitaire inné ou acquis, affections respiratoires, plaies chroniques), la présence de matériel étranger (prothèses, cathéter à demeure), l'utilisation de traitements immunosuppresseurs ou corticoïdes actuels ou antérieurs.

● **Contrôler les vaccinations :**

Chez tous les patients, vérifier que les vaccinations sont à jour. Des recommandations de vaccination du patient sous biothérapie ont été mise à jour en 2015 ⁽¹⁶⁾. En particulier, un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé comprenant une dose de vaccin conjugué 13-valent (Prévenar13[®]) suivi 2 mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumovax[®]). Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans rappel recommandé dans cette indication à ce jour.

● **Éliminer toute contre-indication à la prescription du sécukinumab :**

Infections sévères et/ou non contrôlées.

● **Dépister une tuberculose latente de principe même si aucun cas de tuberculose n'a été rapporté sous sécukinumab :**

Tubertest[®] à 5 unités ou test *in vitro* Quantiféron Gold[®] ou T-Spot-TB[®] et radiographie pulmonaire. En cas de tuberculose latente, une antibioprophylaxie (isoniazide (INH) 9 mois, ou association INH et rifampicine 3 mois) sera proposée. Le sécukinumab peut être initié au delà de 3 semaines de traitement antituberculeux ⁽¹⁷⁾.

● **Dépister les infections virales chroniques :**

Sérologies VHB, VHC et VIH à faire avant de débiter le traitement. Il n'y a pas de contre-indication formelle à l'utilisation du sécukinumab pour le VIH mais un contact devra être pris avec l'infectiologue référent du patient. En cas de sérologie hépatite B ou C positive, voir fiche « Anomalies hépatiques ».

● Chez tous les patients qui doivent être traités par sécukinumab, rechercher par l'interrogatoire et l'examen physique tout foyer infectieux patent ou latent avec un examen complet de la cavité buccale, des plis, des organes génitaux avec des recherches de symptômes en faveur d'une infection fongique.

L'utilisation de cette molécule chez des patients avec une infection chronique ou des infections récidivantes ou avec un matériel étranger doit être envisagée avec précaution et les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de symptômes évocateurs d'une infection.

Quels sont les signes d'appel sous traitement par sécukinumab ?

Sous sécukinumab, de nombreux signes d'appels peuvent apparaître :

- fièvre
- frissons
- asthénie
- toux
- dyspnée

- éruption cutanée
- brûlures mictionnelles
- réapparition brutale de douleurs articulaires, mono ou oligo-arthrite très fluxionnaire en fonction de la localisation du sepsis : douleur lombaire dans une pyélonéphrite ou une spondylodiscite, douleurs abdominales dans une diverticulite...
- inflammation au point d'injection
- accentuation d'un syndrome inflammatoire biologique non lié à une reprise d'activité du rhumatisme inflammatoire
- hyperleucocytose ou neutropénie.

Le sécukinumab s'administre en injection sous-cutanée. En cas de fièvre, il faudra s'assurer de l'absence d'infection au point d'injection. En raison d'un risque accru de neutropénie en générale transitoire et réversible, chez les patients avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1000/mm³, il faudra rester vigilant. Chez les patients à moins de 500/mm³, on discutera un arrêt de la thérapeutique et une prise en charge hospitalière en cas de fièvre ⁽¹⁸⁾.

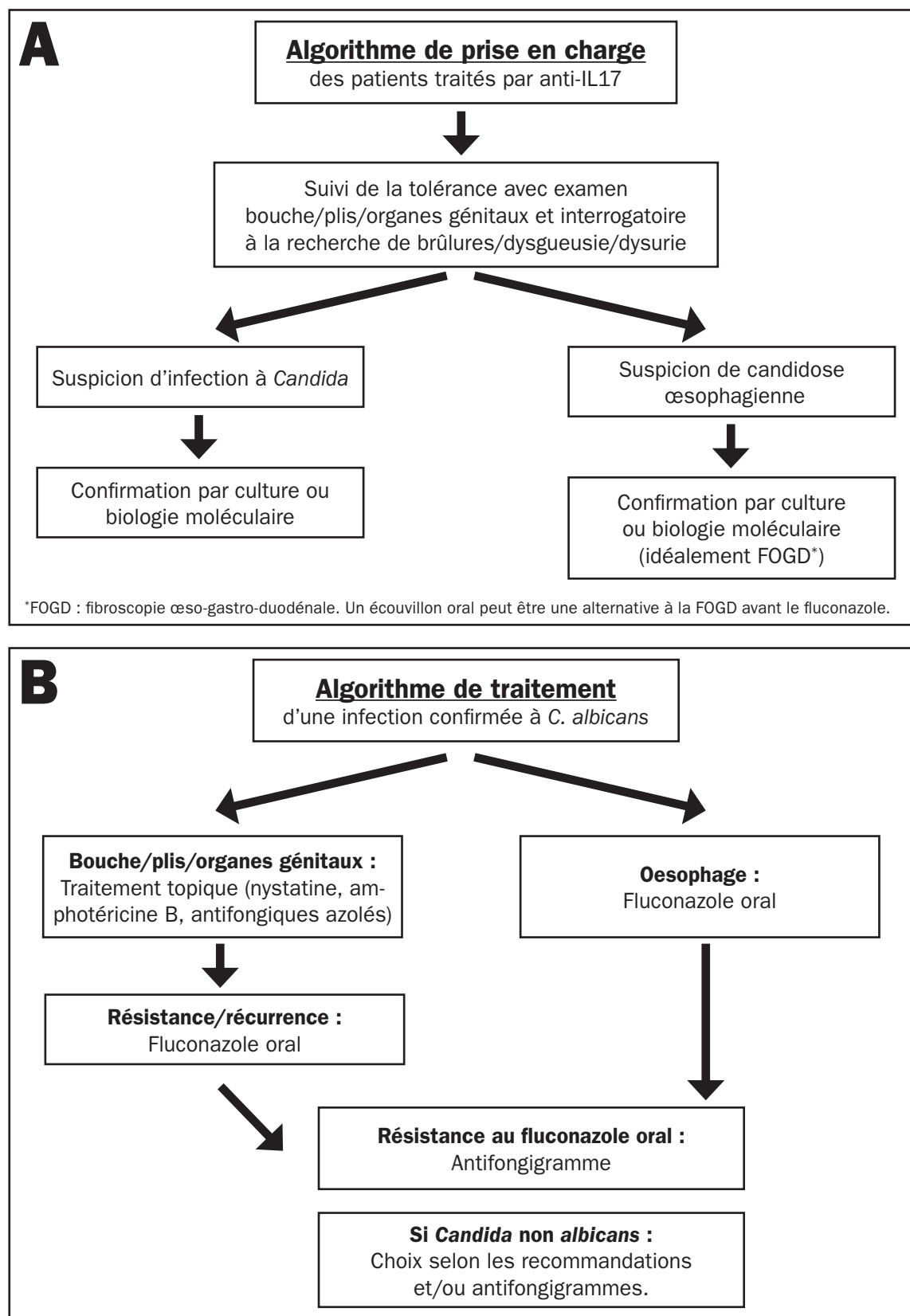
Quelle conduite à tenir en cas d'infection sous sécukinumab ?

- En cas d'infection des voies aériennes supérieures (amoxicilline, 1g x 3/jour/8 jours en l'absence d'allergie) ou d'herpès cutanéomuqueux (valaciclovir, 500 mg à 1g, 2 fois/jour/10 jours, si formes sévères, voie intraveineuse), la prise en charge sera la même qu'en population générale.
- Si une infection candidosique est suspectée, elle doit être confirmée par culture ou biologie moléculaire ⁽¹²⁾. Des algorithmes de prise en charge clinique et thérapeutique permettent d'aider à optimiser la prise en charge des patients (Figures 1A et 1B). En cas de candidose œsophagienne suspectée sur une odynophagie ou une dysphagie, elle doit être confirmée par culture et idéalement par une fibroscopie œsogastroduodénale et traitée de manière adaptée (fluconazole 200 mg/jour/10 jours). Pour les candidoses orales, génitales ou au niveau des plis, un traitement topique doit être privilégié. En cas d'évolution non satisfaisante sous traitement topique, un relais par fluconazole oral devra être fait et associé à la demande d'un antifongogramme. En cas d'infection persistante malgré un traitement adapté, de nouveaux prélèvements et des tests de sensibilité devront être effectués, il faudra choisir un traitement à spectre plus large comme le posaconazole, le voriconazole ou une échinocandine en restant vigilant sur le risque d'interactions médicamenteuses ^(2-6, 9, 11, 12, 18-20). En cas de forme récurrente, après un traitement d'induction, en cas de *Candida* non *albicans*, le traitement devra être adapté à la souche et à l'antifongogramme ⁽¹²⁾.

Quand reprendre le traitement par sécukinumab ?

- Le traitement doit être interrompu jusqu'à guérison de l'infection uniquement en cas d'infections graves. Si une infection fongique ou herpétique est diagnostiquée sous sécukinumab, le traitement peut être poursuivi en l'absence de signes de gravité.
- En cas de tuberculose active, le médicament ne devra pas être utilisé ⁽²¹⁾.

Figure 1. Algorithmes de prise en charge clinique et thérapeutique des patients traités par anti-IL17 : A : Algorithme de décision - infections à *C. albicans* chez des patients devant être traités par anti-IL17 ; B : Algorithme de traitement d'une infection confirmée à *C. albicans* au cours d'un traitement anti-IL17 (d'après 22).



Références

1. Baeten D, Baraliakos X, Braun J et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1705-13.
2. Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
3. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:1413-20.
4. Genovese MC, Durez P, Richards HB et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:863-9.
5. Imafuku S, Honma M, Okubo Y et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol* 2016;43:1011-7.
6. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326-38.
7. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1137-46.
8. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
9. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol* 2015;73:27-36 e1.
10. Paul C, Lacour JP, Tedremets L et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1082-90.
11. Thaci D, Blauvelt A, Reich K et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:400-9.
12. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol* 2017;177:47-62.
13. Martinez CE, Allen JB, Davidorf FH, Cebulla CM. Endogenous endophthalmitis and osteomyelitis associated with interleukin 17 inhibitor treatment for psoriasis in a patient with diabetes. *BMJ Case Rep* 2017 Jun 29.
14. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:83-98 e4.
15. Chiu HY, Chan CC, Tsai TF. The impact of long-term secukinumab treatment on Epstein-Barr virus and cytomegalovirus loads in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2016;55:e600-e2.
16. Publique HCdIS. Vaccinations chez les adultes immunodéprimés. Actualisation des connaissances Juin 2015.
17. <http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/reco.pdf>. APepecdtssa-T.
18. Baraliakos X, Borah B, Braun J et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(2):408-12.
19. Baronaite Hansen R, Kavanaugh A. Secukinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:1027-36.
20. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1060-71.
21. Speeckaert R, van Geel N, Lambert J et al. Secukinumab: IL-17A inhibition to treat psoriatic arthritis. *Drugs Today (Barc)* 2016;52:607-16.
22. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol* 2017;177:47-62.