

JAKi en DERMATOLOGIE : Risque cardio vasculaire et thrombotique veineux

07/11/2023

Delphine Staumont¹ pour le GREAT (Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique) de la SFD (Société Française de Dermatologie)

Sophie Blaise², Gabrielle Sarlon³ et Marie Antoinette Sevestre⁴ pour la SFMV, Société Française de Médecine Vasculaire.

Isabelle Gouin-Thibault⁵ et Nathalie Trillot⁶ pour la SFTH, Société Française de Thrombose et d'Hémostase.

(1) Delphine Staumont-Sallé, CHU Lille, Service de Dermatologie, Univ. Lille, INSERM U1286, Lille Inflammation Translational Research Institute (INFINITE) F-59000, Lille, France. Présidente du GREAT (Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique) de la SFD (Société Française de Dermatologie) et membre du comité opérationnel du réseau FRADEN (FRENCH Atopic Dermatitis Network), F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network).

(2) Sophie Blaise, Service de Médecine Vasculaire, Univ. Grenoble Alpes, Inserm U1300, HP2, Grenoble. Membre de la Société Française de Médecine Vasculaire et Membre du conseil d'administration du Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire.

(3) Gabrielle Sarlon, Vascular medicine and Hypertension Department, La Timone University Hospital of Marseille, INSERM 1263, INRAE 1260, C2VN, Marseille, France, Membre du CA de la SFMV.

(4) Marie Antoinette Sevestre, Service de Médecine Vasculaire, Présidente de la Société Française de Médecine Vasculaire, Coordinatrice du DES de Médecine Vasculaire - Hauts de France, Vice-Présidente du Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire, Membre du Bureau FCRIN – InnoVTE.

(5) Isabelle GOUIN-THIBAUT, Hématologie Biologique – Hémostase, IRSET - Inserm UMR_S 1085, CHU Pontchaillou, Rennes, Membre de la SFTH et Co Coordinatrice du groupe TITANs, Membre InnoVTE.

(6) Nathalie TRILLOT, Service d'Hémostase et Transfusion, CHU Lille, Membre de la SFTH et membre du groupe TITANs.

PREAMBULE : Ce document a été rédigé par nos 3 sociétés savantes pour guider le dermatologue pour la prescription des inhibiteurs de JAK ayant l'AMM dans la dermatite atopique, dans le contexte des recommandations du PRAC (comité de pharmacovigilance de l'Agence Européenne du Médicament) visant à diminuer le risque d'événements indésirables des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires chroniques. A la date de rédaction de ce document, et selon les recommandations du PRAC, la prescription de tous les inhibiteurs de JAK disponibles en dermatologie dans l'indication dermatite atopique (baricitinib, upadacitinib, abrocitinib) est à éviter chez les patients suivants (sauf si absence d'alternative thérapeutique et dans ce cas réduire la posologie) : - patients âgés de plus de 65 ans, - patients à risque augmenté par rapport à la population générale d'événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) – patients à risque augmenté de maladie thrombo-embolique (thrombophlébite veineuse profonde et embolie pulmonaire), - patients fumeurs ou ayant fumé pendant une longue période, - patients à risque augmenté de cancer. Bien que le PRAC ait émis les mêmes recommandations pour toutes les indications des inhibiteurs de JAK, ce document est réservé aux indications dermatologiques. En effet, les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques rhumatologiques ou intestinales, indépendamment de tout traitement, ont un risque plus élevé de complications vasculaires et néoplasiques que les patients atteints de dermatite atopique mais la balance bénéfique/risque thérapeutique n'est pas superposable entre les indications dermatologiques, rhumatologiques et digestives. Ce document est amené à évoluer selon les avancées scientifiques. Il justifie d'une concertation pluridisciplinaire dans les centres et l'accès aux consultations spécialisées pour les dermatologues libéraux.

Dépistage du Risque Cardio Vasculaire
Sophie BLAISE, Gabrielle SARLON

Pour l'ensemble des patients, il est recommandé d'établir le score de risque artériel à l'aide du SCORE2 (jusqu'à 69 ans) et score 2-OP (pour personnes âgées) permettant d'estimer le risque d'évènement cardiovasculaire fatal et non fatal à 10 ans. Le score est défini par le sexe, l'âge, la présence d'un tabagisme ou non, la pression humérale systolique, le taux de cholestérol total en mmol/L et de HDL en mmol/L.

<https://www.agla.ch/fr/calculateurs-outils/calculateur-esc-score2>

Le score devra être établi avant l'instauration d'un traitement par inhibiteur de JAK permettant de classer le patient selon son niveau de risque cardio-vasculaire : risque faible, modéré, élevé ou très élevé.

1/ Patient avec faible score de risque :

Possibilité d'introduction d'un traitement par inhibiteur de JAK

- Suivi du patient avec réévaluation du SCORE2 ou SCORE2-OP, prise de la pression humérale, dosage de la glycémie et du cholestérol total et LDL, avant traitement, au 6^e mois (M6), à 1 an (M12), puis annuellement.

2/ Patient avec score de risque modéré :

Possibilité d'introduction d'un traitement par inhibiteur de JAK

- Suivi du patient avec réévaluation du SCORE2 ou SCORE2-OP, prise de la pression humérale, dosage de la glycémie et du cholestérol total et LDL, avant traitement, à M3, M6, M9, M12 puis annuellement.
- Bilan cardio-vasculaire au début du traitement avec consultation en médecine vasculaire, écho- doppler des troncs supra aortiques et artériel des membres inférieurs, mesure IPSC (indice de pression systolique à la cheville) et consultation cardiologique avec ECG puis renouveler le même bilan à un an.

3/ Patient avec score de risque élevé :

Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour valider l'indication du traitement par inhibiteur de JAK (avec réduction de dose recommandée) si absence d'autre alternative thérapeutique disponible.

Si l'indication est validée :

- Suivi du patient avec réévaluation du SCORE2 ou SCORE2-OP, prise de la pression humérale, dosage de la glycémie et du cholestérol total et LDL, avant traitement, à M3, M6, M9, M12 puis annuellement.
- Bilan cardio-vasculaire avant l'introduction du traitement avec consultation en médecine vasculaire, écho doppler des troncs supra aortiques et artériel des membres inférieurs, mesure IPSC et consultation cardiologique avec ECG puis renouveler le même bilan à 6 mois.

4/ Patient avec score de risque très élevé : contre-indication d'un traitement par inhibiteur de JAK ou discussion en RCP pour valider l'indication du traitement (avec réduction de dose recommandée) si absence d'autre alternative thérapeutique disponible. Le traitement antiagrégant plaquettaire et/ou anticoagulant en place sera pris en compte dans la décision thérapeutique.

Dépistage du Risque Thrombotique Veineux
Sophie BLAISE, Isabelle GOUIN-THIBAUT, Gabrielle SARLON, Nathalie TRILLOT

1/ Le dépistage systématique d'une thrombophilie avant une primo-prescription d'un traitement par inhibiteur de JAK n'est pas préconisé.

2/ Antécédent personnel de thrombose veineuse proximale +/- embolie pulmonaire : éviter la prescription d'un traitement par inhibiteur de JAK ou discussion en RCP en l'absence d'une alternative thérapeutique disponible.

3/ Antécédent personnel de thrombose veineuse profonde distale ou thrombose veineuse superficielle :

- Rechercher un syndrome des antiphospholipides (SAPL) = si présent : contre-indication des inhibiteurs de JAK dans l'attente de l'avis du médecin référent (médecin vasculaire ou interniste)
- Pour les patients qui ont présenté une pathologie thrombotique veineuse avant 50 ans : rechercher une thrombophilie héréditaire (**cf tableau 1**) : en présence d'une thrombophilie sévère : proposer une consultation auprès d'un médecin hématologiste référent pour une décision au cas par cas si absence d'alternative thérapeutique disponible. L'initiation d'une anticoagulation par AOD (anticoagulant oral direct) à posologie préventive peut être considérée.

Dans toutes les autres situations : proposer une consultation auprès du médecin vasculaire référent du patient pour une décision au cas par cas si absence d'alternative thérapeutique disponible. L'initiation d'une anticoagulation par AOD à posologie préventive peut être considérée.

4/ Contraception Hormonale Combinée (CHC) et traitement hormonal substitutif avec oestrogènes par voie orale (THS) : éviter la prescription d'un traitement par inhibiteur de JAK en l'absence d'alternative à cette modalité de contraception ou de traitement substitutif hormonal.

- CHC (orale ou patch ou anneau vaginal) : envisager une consultation auprès du gynécologue référent pour proposer une alternative : les progestatifs par voie orale peuvent être proposés ainsi que les dispositifs intra-utérins contenant du lévonorgestrel ou les implants sous-cutanés. Sous progestatifs : possibilité d'introduction d'un traitement par inhibiteur de JAK.
- THS avec œstrogènes par voie orale : envisager une consultation auprès du gynécologue référent pour proposer une alternative : un traitement par œstradiol cutané associé à la progestérone peut être discuté au cas par cas. Puis possibilité d'introduction d'un traitement par inhibiteur de JAK.

5/ Grossesse et allaitement : il est rappelé que les inhibiteurs de JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse ou d'allaitement. Il est suggéré d'attendre 6 semaines en post partum avant l'introduction d'un traitement par inhibiteur de JAK.

6/ Antécédent familial : patients dont un apparenté du 1^{er} degré a présenté une pathologie thrombotique veineuse avant 50 ans :

- Rechercher une thrombophilie héréditaire : en présence d'une thrombophilie sévère, proposer une consultation auprès d'un médecin hématologiste référent pour une décision au cas par cas si absence d'alternative thérapeutique disponible. L'initiation d'une anticoagulation par AOD (anticoagulant oral direct) à posologie préventive peut être considérée.

Dans les autres situations : absence de contre-indication et conseils de prévention dans les situations à risque.

7/ En présence d'un ou de facteur(s) de risque transitoire(s) (cf tableau 2) : adaptation des mesures de prévention : *Il est suggéré de suspendre temporairement le traitement par inhibiteur de JAK durant la période de risque clinique.*

Tableau 1

Les thrombophilies	
Acquises	Syndrome des antiphospholipides (SAPL)
Dépistage du SAPL	Recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique (LA), d'anticorps anticardiolipine et antibéta2GP1.
Héréditaires	Dites « mineures » : facteur V Leiden hétérozygote ou facteur II G20210A hétérozygote Dites « sévères » : déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S, facteur V Leiden homozygote, facteur II G20210A homozygote ou double hétérozygotie ou anomalies combinées
Dépistage d'une thrombophilie héréditaire	Hémogramme, TP, TCA, fibrinogène, antithrombine, protéine C, protéine S, facteur V Leiden et facteur II G20210A

Tableau 2

Les facteurs de Risque Transitoire (d'après la référence Sanchez <i>et al.</i>)	
Majeurs	<i>Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois, immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois</i>
Mineurs	<i>Chirurgie avec anesthésie générale <30 minutes dans les 2 derniers mois, traumatisme d'un membre d'un membre inférieur non plâtrée avec mobilité réduite ≥ 3 jours, immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois, voyages > 6 heures</i>

Références

Ytterberg SR *et al.* Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022; 27:386 :316-26.

Salinas C *et al.* Evaluation of VTE, MACE, and serious infections among patients with RA treated with baricitinib compared to TNFi: a multi-database study of patients in routine care using disease registries and claims databases. *Rheumatol Ther* 2023; 10 :201-23.

Davis DMR *et al.* American Academy of Dermatology guidelines, awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86:1336. e1-18.

PRAC highlight : <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022>

Résumé des recommandations du PRAC : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>

Actualisation chez les patients à haut risque: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-january-2023>

Lettre aux professionnels de santé, Mars 2023, Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) et Xeljanz (tofacitinib) – Mise à jour des recommandations visant à réduire les risques de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, d'infections graves, d'événements thromboemboliques veineux et de mortalité liés à l'utilisation des inhibiteurs de Janus kinase (JAK). <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/04/17/20230417-dhpc-janus-kinase.pdf>

2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Sep 10;23(10): e333-e465.

SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2439–2454, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>

SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2455–2467, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>

Gouverneur A, Avouac J, Prati C, Cracowski JL, Schaeffer T, Pariente A, Truchetet ME. JAK inhibitors and risk of major cardiovascular events or venous thromboembolism: a self-controlled case series study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Dec;78(12):1981-1990.

Sanchez O, Benhamou Y, Bertolotti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, Elias A, Fischer AM, Frappé P, Gendron N, Girard P, Godier A, Gut-Gobert C, Laporte S, Mahé I, Mauge L, Meneveau N, Meyer G, Mismetti P, Parent F, Pernod G, Quéré I, Revel MP, Roy PM, Salaün PY, Smadja DM, Sevestre MA. [Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version]. Rev Mal Respir. 2019 Feb ;36(2):249-283.

Sous l'égide de Gruel Y et Morange P, Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : propositions du GFHT 2022. Partie I : aspects cliniques et prescription dans la maladie thromboembolique veineuse classique, Revue Francophone d'Hémostase et Thrombose. Volume 4, n° 3 juil-sept 2022.

Plu-Bureau G, Sabbagh E, Hugon-Rodin J. [Hormonal contraception and vascular risk: CNGOF Contraception Guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Dec;46(12):823-833.

Hugon-Rodin J, Perol S, Plu-Bureau G. [Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021 May;49(5):455-461.