

Inhibiteurs de JAK (tofacitinib, filgotinib et upadacitinib)

Comme leur nom l'indique, les médicaments de cette classe de médicaments bloquent l'action des enzymes ou des protéines Janus kinase (JAK) dans le corps. Cette classe de médicaments comprend les produits suivants : le tofacitinib, le filgotinib et l'upadacitinib.

Qu'est-ce qu'un JAK ?

Les JAK sont une famille de quatre enzymes ou protéines (JAK1, JAK2, JAK3 et TyK2) qui sont impliquées dans la transmission du signal de divers médiateurs inflammatoires ou processus impliqués dans les maladies immunitaires telles que les maladies inflammatoires de l'intestin.

Comment les JAK sont-ils bloqués ?

Les inhibiteurs de Janus kinase sont de petites molécules chimiques qui agissent à l'intérieur de la cellule inflammatoire, où ils inhibent l'activité d'une ou plusieurs enzymes ou protéines JAK, réduisant ainsi la production de facteurs inflammatoires. En raison de leur mécanisme d'action dans les cellules inflammatoires elles-mêmes, ils ont un effet sur plusieurs médiateurs ou voies inflammatoires en même temps. Cela leur permet de s'attaquer à l'inflammation de l'intestin d'une manière très puissante. Ils agissent souvent très rapidement (parfois après seulement quelques jours).

Il existe trois inhibiteurs différents de JAK (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib) qui sont approuvés en Europe pour le traitement de la colite ulcéreuse et il y a 1 inhibiteur de JAK (upadacitinib) qui est approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn. Le tofacitinib a un effet préférentiel sur les enzymes ou les protéines JAK1 et JAK3, tandis que le filgotinib, et l'upadacitinib ont un effet préférentiel sur l'enzyme ou la protéine JAK1.

Comment les inhibiteurs de JAK sont-ils administrés ?

Les inhibiteurs de JAK sont de petites molécules qui sont prises par voie orale (sous forme de comprimés). Il est préférable de les prendre avec un verre d'eau, tous les jours à peu près à la même heure. Cela peut être pendant ou en dehors du repas.

Le tofacitinib est le premier inhibiteur de JAK approuvé pour les patients atteints de colite ulcéreuse. La dose d'attaque est de 10 mg deux fois par jour pendant 8 semaines, la dose d'entretien de 5 mg deux fois par jour. En cas de réponse insuffisante, la dose d'attaque de 10 mg deux fois par jour peut être administrée pendant 8 semaines supplémentaires. Si aucun effet ne se produit après 16 semaines de traitement, le traitement doit être arrêté. En cas de poussée, la dose peut être augmentée à nouveau à 10 mg deux fois par jour pendant un maximum de 6 mois par an, pour traiter cette poussée. Avec le tofacitinib, il existe un risque d'interactions avec d'autres médicaments, qui peuvent nécessiter une réduction de la dose.

Le filgotinib est le deuxième inhibiteur de JAK approuvé pour le traitement des patients atteints de colite ulcéreuse. La dose d'attaque du filgotinib est de 200 mg une fois par jour pendant 10 semaines. En cas de réponse clinique, la dose de 200 mg sera prise 1x par jour comme traitement d'entretien. En cas de réponse partielle à la semaine 10, un traitement d'induction supplémentaire de 12 semaines avec du filgotinib 200 mg 1 fois par jour peut apporter un soulagement supplémentaire des symptômes. En l'absence de bénéfice thérapeutique après 22 semaines, le traitement par filgotinib doit être interrompu. Le filgotinib présente un risque d'interaction avec d'autres médicaments plus faible que le tofacitinib.

Ce document a été créé par le Comité Éducatif (EduCom) de l'asbl BIRD

<http://www.birdgroup.be>

BIRD vzw, Leuvensesteenweg 643, 1930 Zaventem, RPM Bruxelles - Numéro d'entreprise : BE 0465 587 924

Veuillez vous référer à www.birdgroup.be/fr/disclaimer sur l'utilisation du matériel pédagogique BIRD

L'*upadacitinib* est le troisième inhibiteur de JAK approuvé pour le traitement des patients atteints de colite ulcéreuse. La dose d'attaque de l'*upadacitinib* est de 45 mg une fois par jour pendant 8 semaines. En cas de réponse clinique, une dose de 30 mg ou 45 mg sera administrée 1 fois par jour comme traitement d'entretien. En cas de réponse partielle après 8 semaines, un traitement d'induction supplémentaire de 8 semaines avec de l'*upadacitinib* 45 mg 1 fois par jour peut encore apporter un soulagement supplémentaire des symptômes. En l'absence de bénéfice thérapeutique après 16 semaines, le traitement par l'*upadacitinib* doit être arrêté. L'*upadacitinib* sera le premier inhibiteur de JAK qui pourra également être utilisé pour traiter les patients atteints de la maladie de Crohn.

Quels patients peuvent être traités avec des inhibiteurs de JAK ?

En principe, le traitement par inhibiteurs de JAK ne peut être commencé en Belgique que chez les patients atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée à sévère et si le patient a reçu un autre médicament (biologique) pendant au moins 2 mois avec un effet insuffisant ou avec des effets secondaires en conséquence. Il convient également de noter qu'en Belgique (depuis le 1er mai 2022), ce médicament ne peut être prescrit qu'aux patients de plus de 65 ans, aux patients qui fument ou ont fumé, aux patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaires ou de tumeurs malignes, en l'absence d'une alternative thérapeutique adaptée. Le prestataire de soins de santé est également tenu de discuter avec le patient du risque du traitement avant le début du traitement, y compris le risque d'infarctus du myocarde, de cancer du poumon et de lymphome (voir ci-dessous). Une carte d'avertissement doit être fournie au patient au moment du début du traitement.

Quelles sont les précautions à prendre lors de l'instauration d'un inhibiteur de JAK ?

Dépistage de la tuberculose

C'est une obligation légale d'exclure toute infection antérieure par la tuberculose avant de commencer un inhibiteur de JAK. Le bacille tuberculeux est une bactérie qui peut entraîner une pneumonie (tuberculose). Souvent, les personnes ayant un système immunitaire normal contre les infections seront en mesure de combattre elles-mêmes cette infection (c'est-à-dire sans traitement spécifique), souvent même sans ressentir de symptômes. Par la suite, cependant, le bacille tuberculeux peut être inactif dans le corps. Lorsque le système immunitaire contre les infections diminue, par exemple en utilisant des inhibiteurs de JAK, une tuberculose active peut alors se développer. En pratique, ce dépistage d'une éventuelle exposition antérieure à la tuberculose se fera sur la base d'une radiographie des poumons, complétée par un test cutané (PPD ou Mantoux) et/ou un test sanguin (TLIG).

Quels sont les effets secondaires possibles des inhibiteurs de JAK ?

Infections

Les patients sous inhibiteurs de JAK peuvent être plus sensibles à certaines infections. Si des infections surviennent pendant le traitement par des inhibiteurs de JAK, il s'agit généralement en pratique d'infections bénignes. Des infections des voies respiratoires supérieures sont principalement observées (angine streptococcique, sinusite, etc.). S'il y a des signes ou des symptômes qui peuvent être compatibles avec une infection, le traitement par inhibiteurs de JAK peut parfois être interrompu pendant une courte période par le médecin traitant.

Zone ou Herpès

Il existe un risque accru d'infection par le virus herpès-zona ou réactivation de celui-ci pendant le traitement par inhibiteurs de JAK. Dans la majorité des cas, elle est cependant bénigne. Le traitement par inhibiteurs de JAK peut alors être interrompu pendant une courte période par le médecin traitant. Une vaccination préventive peut être envisagée (voir ci-dessous).

Risque cardiovasculaire

Des effets secondaires cardiovasculaires (y compris l'insuffisance myocardique, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire) ont été signalés sous traitement par inhibiteurs de JAK, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires sous-jacents. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser les inhibiteurs de JAK avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires et de traiter correctement ces facteurs de risque (par exemple, le traitement de l'hypertension artérielle, le sevrage tabagique). Le traitement avec des inhibiteurs de JAK entraîne une légère augmentation du cholestérol et des graisses dans le sang, mais cette augmentation en soi ne donne pas un risque (supplémentaire) accru de maladie cardiovasculaire.

Malignités

Des études ont révélé un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome, en particulier chez les patients précédemment traités par l'azathioprine. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'arguments clairs selon lesquels les patients atteints de colite ulcéreuse ont un risque accru d'autres formes de cancer lorsqu'ils sont traités avec des inhibiteurs de JAK pendant une longue période. Cependant, chez les patients de plus de 50 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'un autre facteur de risque cardiovasculaire, un risque accru de tumeurs malignes a été démontré pendant le traitement par l'inhibiteur de JAK, le tofacitinib.

Vaccinations

Avant de commencer un traitement immunosuppresseur (thérapies biologiques ou petites molécules) contre les MICI, il est recommandé de prendre rendez-vous pour la vaccination contre le virus de l'hépatite B, le tétanos, les oreillons/la rougeole/la rubéole et le pneumocoque si cela n'a pas été fait dans le passé. Une vaccination contre l'herpès-zona peut être envisagée en consultation avec le médecin traitant, en fonction du profil de risque personnel du patient.

Le vaccin annuel contre la grippe est fortement recommandé, ainsi qu'un « rappel » quinquennal du vaccin antipneumococcique. Les vaccins COVID-19 disponibles sont sûrs et recommandés.

Les patients qui sont déjà sous traitement immunosuppresseur ne doivent pas recevoir de vaccins vivants atténués.

En pratique, il s'agit principalement du vaccin contre les oreillons/rougeole/rubéole et du vaccin contre la fièvre jaune.

Cependant, la majorité des vaccins disponibles sont des « vaccins inactivés », qui peuvent être administrés sans problème aux patients sous traitement continu.

Pour un aperçu des vaccinations sûres et appropriées pertinentes, veuillez vous référer à la notice de vaccination disponible sur le site web du BIRD.

Situations particulières

Grossesse et allaitement

L'utilisation d'inhibiteurs de JAK pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale et hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, la dose d'un inhibiteur de JAK doit être réduite. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique très sévère, les inhibiteurs de JAK sont contre-indiqués.

Association avec d'autres médicaments à médiation immunitaire

Les inhibiteurs de JAK ne doivent pas être pris en concomitance avec l'azathioprine ou avec des produits biologiques, et tout traitement par corticostéroïdes doit être réduit rapidement jusqu'à ce qu'il cesse.