



AUTEUR: Dr. Lieven Pouillon

DATE: Juin 2023

## Inhibiteurs de JAK

Comme leur nom l'indique, les médicaments de cette classe bloquent l'action des enzymes ou protéines appelées janus kinase ("JAK"). Les produits suivants appartiennent à cette classe de médicaments:

- Tofacitinib (Xeljanz®)
- Filgotinib (Jyseleca®)
- Upadacitinib (Rinvoq®)

### Que sont les JAK ?

Les JAK forment une famille de quatre enzymes ou protéines (JAK1, JAK2, JAK3 et TyK2) qui interviennent dans la signalisation de plusieurs médiateurs ou processus inflammatoires impliqués dans des maladies immunitaires telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

### Comment les JAK sont-ils bloqués ?

Les inhibiteurs de Janus kinase sont de petites molécules chimiques et agissent à l'intérieur des cellules inflammatoires, 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 au sein même des cellules inflammatoires, ils agissent simultanément sur plusieurs médiateurs ou voies inflammatoires. Cela leur permet de cibler l'inflammation dans l'intestin de manière très puissante. Ils agissent aussi souvent très rapidement (parfois après quelques jours seulement).

Il existe trois inhibiteurs de JAK différents (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib) approuvés en Europe pour le traitement de la colite ulcéreuse (l'approbation du premier inhibiteur de JAK (upadacitinib) en tant qu'option thérapeutique pour la maladie de Crohn suivra également en 2023). Le tofacitinib agit préférentiellement sur les protéines JAK1 et JAK3, tandis que le filgotinib et l'upadacitinib agissent préférentiellement sur la protéine JAK1.

### Comment les inhibiteurs de JAK sont-ils administrés ?

Les inhibiteurs de JAK sont de petites molécules prises par voie orale (sous forme de comprimés). Il est préférable de les prendre avec un verre d'eau à la même heure chaque jour. Cela peut se faire pendant ou en dehors des repas.

*Le tofacitinib* est le premier inhibiteur de JAK approuvé pour les patients atteints de colite ulcéreuse. La dose initiale est de 10 mg deux fois par jour pendant 8 semaines, la dose d'entretien est de 5 mg deux fois

par jour. En cas de réponse insuffisante, la dose de 10 mg deux fois par jour peut être administrée pendant 8 semaines supplémentaires si nécessaire. S'il n'y a aucun effet après 16 semaines de traitement, le traitement doit être arrêté. En cas de poussée de la maladie, la dose peut être à nouveau augmentée 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, nécessitant parfois 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 initiale du filgotinib est de 200 mg une fois par jour pendant 10 semaines. En cas de réponse clinique, la dose de 200 mg une fois par jour sera poursuivie comme traitement d'entretien. En cas de réponse partielle après 10 semaines, un traitement d'induction supplémentaire de 12 semaines par filgotinib 200 mg 1x par jour peut encore apporter un soulagement supplémentaire des symptômes. En l'absence de bénéfice thérapeutique après 22 semaines, le traitement par filgotinib doit être arrêté. Avec le filgotinib, le risque d'interaction avec d'autres médicaments est plus faible qu'avec le tofacitinib.

*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 de 45 mg une fois par jour est administrée comme traitement d'entretien. En cas de réponse partielle après 8 semaines, un traitement d'induction supplémentaire de 8 semaines avec 45 mg d'upadacitinib 1x par jour peut encore apporter un soulagement supplémentaire des symptômes. En l'absence de bénéfice thérapeutique après 16 semaines, le traitement par 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 par des inhibiteurs de JAK ?**

En principe, le traitement par les inhibiteurs de JAK ne peut être entamé en Belgique que chez les patients souffrant de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active et si le patient a pris un autre médicament (biologique) pendant au moins 2 mois avec un effet insuffisant ou des effets secondaires. Notez par ailleurs qu'en Belgique (depuis le 1er mai 2022), chez les patients âgés de plus de 65 ans, les patients fumeurs ou ayant fumé, les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou des facteurs de risque de malignité, ce médicament ne peut être prescrit qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée. Le prestataire de soins de santé est également tenu de discuter avec le patient, avant le début du traitement, des risques liés au traitement, notamment le risque d'infarctus du myocarde, de cancer du poumon et de lymphome (voir ci-dessous). Une carte d'avertissement doit être remise au patient au moment de la mise en route du traitement.

### **Quelles sont les précautions à prendre lors de la mise en route des inhibiteurs de JAK ?**

#### Le dépistage de la tuberculose

Il est obligatoire d'exclure toute infection tuberculeuse antérieure avant de commencer un inhibiteur de JAK. Le bacille tuberculeux est une bactérie qui peut donner lieu à une pneumonie (tuberculose). Souvent, les personnes ayant des défenses immunitaires normales contre les infections seront capables 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 se nicher dans l'organisme dans un « état de sommeil » (situation appelée tuberculose latente) Lorsque les défenses contre l'infection sont réduites, par exemple en utilisant des inhibiteurs de JAK, une tuberculose active peut alors se développer. En pratique, ledépistage d'une éventuelle exposition passée à la tuberculose se fera par une radiographie des poumons, complétée par un test cutané (PPD ou Mantoux) et/ou un test sanguin (IGRA).

### Les Vaccinations

Avant de commencer le traitement par les inhibiteurs de JAK, une vaccination contre le virus de l'hépatite B, le tétanos, la rougeole et le pneumocoque sera organisée, si cela n'a pas déjà été fait dans le passé. La vaccination contre le virus Herpès-Zoster peut être envisagée en concertation avec le médecin traitant, et ce en fonction du profil de risque personnel du patient.

### Quels sont les effets secondaires possibles des inhibiteurs de JAK ?

#### Les Infections

Les patients sous inhibiteurs de JAK peuvent être plus sensibles à certaines infections. En pratique, si des infections surviennent pendant le traitement par les inhibiteurs de JAK, il s'agit généralement d'infections bénignes. On observe principalement des infections des voies respiratoires supérieures (angine, sinusite, etc.). En cas de plaintes ou de symptômes qui pourraient correspondre à une infection, le traitement par les inhibiteurs de JAK peut parfois être interrompu brièvement par le médecin traitant.

#### Le Zona

Il existe un risque accru de zona ( (ré)activation de l'Herpes-Zoster) pendant le traitement par les inhibiteurs de JAK. Généralement, le zona est léger.. Le traitement par les inhibiteurs de JAK peut parfois être brièvement interrompu par le médecin traitant. Une vaccination préventive peut être envisagée (voir ci-dessus).

#### Le risque cardiovasculaire

Des effets secondaires cardiovasculaires (notamment facteur myocardique, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) ont été signalés sous traitement par des inhibiteurs de JAK, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire sous-jacents. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser les inhibiteurs de JAK avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire et de traiter correctement ces facteurs de risque (par exemple, traiter l'hypertension, arrêter de fumer). Le traitement par les inhibiteurs de JAK entraîne une légère augmentation du cholestérol et des lipides dans le sang, mais cette augmentation n'accroît pas en soi le risque de maladie cardiovasculaire.



## Les 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 (Imuran®). Actuellement, il n'existe pas d'arguments clairs indiquant que les patients atteints de colite ulcéreuse présentent un risque accru d'autres cancers lorsqu'ils sont traités par des inhibiteurs de JAK pendant une longue période. Cependant, chez les patients âgés de plus de 50 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde et présentant un autre facteur de risque cardiovasculaire, une augmentation du risque de tumeurs malignes a été démontrée pendant le traitement par le tofacitinib, un inhibiteur de JAK.

## Situations particulières

### La Grossesse et l'allaitement

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

### L'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 même temps que l'azathioprine ou que des produits biologiques, et tout traitement par corticostéroïdes doit être réduit pour être arrêté rapidement.

### Les vaccinations pendant le traitement par les inhibiteurs de JAK

Les patients déjà sous inhibiteurs de JAK ne doivent pas recevoir de vaccins vivants atténués. En pratique, cela concerne principalement le vaccin contre la rougeole et le vaccin contre la fièvre jaune. Certains vaccins contre l'herpès zoster sont également des vaccins vivants. Cependant, la plupart des vaccins disponibles sont des vaccins dits "inactivés", qui peuvent être administrés sans problème aux patients sous traitement continu par des inhibiteurs de JAK. Par exemple, le vaccin annuel contre la grippe est fortement recommandé, ainsi qu'un "rappel" quinquennal du vaccin contre le pneumocoque. Les vaccins disponibles contre le covid-19 sont également sûrs à administrer (et recommandés) pendant le traitement par les inhibiteurs de JAK. Si la vaccination contre le zona est envisagée pendant le traitement par les inhibiteurs de JAK, il convient de choisir le vaccin "inactivé" (Shingrix®).