Recommandations pour le traitement de fond par inhibiteurs des Janus kinases (JAKinhibs) : Tofacitinib (Xeljanz®), Tofacitinib – Sandoz®, Tofacitinib – Devatis®, Baricitinib (Olumiant®) ou Upadacitinib (Rinvoq®)

REMARQUE PRÉLIMINAIRE :
Les patients atteints d'une maladie rhumatismale inflammatoire chronique qui ont besoin d'un traitement de fond devraient voir au moins une fois par an un rhumatologue pour avis. L'indication à un traitement de fond ou d'un changement de ce dernier devrait faire l'objet d'une consultation spécialisée.

Il est recommandé aux médecins rhumatologues d'inclure les patients traités par JAKinhibs dans le registre SCQM.

EXAMENS DE CONTRÔLE :

Anamnèse/examen clinique :

- Infections, anamnèse de voyage, exposition à la tuberculose
- Tumeurs
- Facteurs de risques cardiovasculaires et antécédents cardiovasculaires inclus les thromboses veineuses
- Réactions allergiques
- SCQM : contrôle annuel au début du traitement, contrôles intermédiaires après 3 ou 6 mois, puis contrôles annuels

Analyses de laboratoire :

Date **Examen**	**Avant le traitement**	**1er trimestre**	**A partir du 3e mois**
Formule sanguine CRP, VS	+	après 2 mois	tous les 3 mois
Transaminases	+	après 2 mois	tous les 3 mois
Cholestérol (HDL, LDL), triglycérides	+	après 2 mois	tous les 6 à 12 mois
Sérologie VHB, VHC et VIH	+		
Dépistage de Tuberculose (Test de Mantoux ou test IGRA)	+		
Radiographie du thorax	+		

POSOLOGIE :

Tofacitinib :
- Posologie recommandée : 5 mg matin et soir

Baricitinib :
- Posologie recommandée : 4 mg par jour ;
  2 mg/j chez les patients > 75 ans ou fragiles (infections, insuffisance rénale) ainsi qu'en thérapie de maintien chez des patients en rémission

Upadacitinib :
- Posologie recommandée : 15 mg par jour

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)

EFFETS INDÉSIRABLES ET ATTITUDE :

Effet indésirable	Réduction de la posologie	Interruption transitoire	Arrêt définitif
Infection *		+	(+)
Douleurs abdominales **		+	(+)
Neutropénie Anémie Lymphopénie		<1 x 10^3/µl Hb < 8g/dl ou baisse > 2g/dl	<0,5 x 10^3/µl <0,5 x 10^3/µl
Elévation persistante des transaminases	>1-3 x la limite supérieure de la normale	>3-5 x la limite supérieure de la normale	>5 x la limite supérieure de la normale
Hyperlipidémie ***	(+)		

* Dans les études avec les JAKinhibs, l'incidence des infections cliniquement significatives étaient plus importante dans le groupe traité que dans le groupe placebo. En particulier, l'incidence de zona était augmentée avec les JAKinhibs.
En cas d'infection, selon le degré de sévérité, le traitement par JAKinhib sera interrompu provisoirement ou définitivement.

** De rares cas de perforations gastro-intestinales ont été signalés avec les JAKinhibs.

*** En cas d'hyperlipidémie, on instaurera un traitement conformément aux directives du Groupe de travail Lipides et Athérosclérose de la Société Suisse de Cardiologie (http://www.gsla.ch).

Une augmentation de l'incidence de **thromboses veineuses profondes** a été rapportée avec plusieurs JAKinhibs, surtout à des dosages plus élevées (p.ex. Baricitinib 4 mg/j ou tofacitinib 2 * 10 mg/j). Dans l'état actuel de nos connaissances, la prudence est de mise, en particulier en présence d'autres facteurs prédisposant susceptibles de favoriser l'apparition de TVPs (par exemple, antécédents de thrombose veineuse ou thromboembolie, utilisation de contraceptifs hormonaux (« pilule ») ou de traitement hormonal substitutif, chirurgie majeure ou immobilisation prolongée, âge supérieur à 50 ans, excès pondéral, utilisation concomitante de Coxibes, sédentarité, tabagisme).

Une augmentation de l'incidence **d'infections graves**, **d'évènements cardiovasculaires graves et d'affections malignes** a été constatée dans une grande étude randomisée de phase 4 avec le tofacitinib (« Open Surveillance ») par rapport aux anti-TNFs. Les données disponibles avec le baricitinib et l'upadacitinib sont insuffisantes à ce stade pour évaluer s'il s'agit d'un effet de classe ou d'un effet du tofacitinib seul. Une étude similaire avec le baricitinib (RA BRIDGE et RA BRANCH) ne montre pas d'augmentation des évènements cardiovasculaires graves et d'affections malignes.

Dans le doute, les autorités sanitaires (Swissmédic, EMA, FDA) ont postulé actuellement un possible effet de classe et proposent de réserver cette classe de médicament aux patients plus jeunes (< 65 ans), sans facteurs de risque cardiovasculaires ou de cancer (tabac …).

INDICATION :

Polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère en cas d'échec ou de mauvaise tolérance du traitement par antirhumatismaux de fonds synthétiques conventionnels (csDMARDs), dont le methotrexate. Utilisation en monothérapie ou en association avec les traitements de fond classiques.

L'arthrite psoriasique (PSA) active, pour l'upadacitinib et le tofacitinib, en association avec un csDMARD ou non, chez des patients n'ayant pas présenté de réponse suffisante à un traitement par un DMARD ou n'ayant pas toléré celui-ci.

La spondylarthrite ankylosante (SPA) active, pour l'upadacitinib et le tofacitinib, chez des patients pour qui la réponse aux antirhumatismaux non stéroïdiens (AINS) est insuffisante.

L'artérite à cellules géantes active récidivante, pour l'upadacitinib, en association avec une corticothérapie dégressive.

Les inhibiteurs de JAK ne devraient être envisagés qu'après avoir pris en compte les facteurs de risque pertinents (voir paragraphe sur les effets indésirables ci-dessus), notamment les facteurs de risques pour des complications cardiovasculaires, des tumeurs malignes et/ou des événements thromboemboliques. Lorsque les facteurs de risque pertinents sont traités adéquatement (p.ex. facteurs de risques cardiovasculaires), un élargissement de l'indication au-delà de la population recommandé par Swissmédic (voir ci-dessus) peut être envisagé, en particulier une poursuite du traitement au-delà de limite d'âge de 65 ans, après discussion avec la.le patient.e ou en cas d'absence d'alternative.

Un accord préalable de l'assurance maladie garantissant la prise en charge des frais est requis.

CONTRE-INDICATIONS :

- Hypersensibilité au JAKinhib ou à l'un des excipients, selon la composition
- Infection sévère évolutive
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C)
- Neutropénie <1 x 10^3/µl
- Anémie < 8 ou 9 g/dl
- Grossesse et allaitement (effets tératogènes observés lors des essais effectués chez l'animal)
- Insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min): Déconseillé avec baricitinib ou upadacitinib (si GFR<15 ml/min), adaptation de la dose avec tofacitinib (5 mg une prise par jour).

MESURES DE PRÉCAUTION :

- Ne pas administrer de vaccin vivant juste avant, ni pendant le traitement par JAKinhibs
- En cas d'insuffisance rénale, adaptation des doses : Tofacitinib : considérer 1 prise de 5 mg/j en cas d'IR sévère, ne pas dépasser la dose de 5 mg 2x/j en cas d'IR modérée. Baricitinib : réduire les doses à 2 mg/j en cas d'IR modérée, pas recommandée en cas d'IR sévère. Upadacitinib : contrindiqué en cas d'insuffisance rénale terminale (< 15 mg/ml/min)
- En cas d'insuffisance hépatique modérée, ne pas dépasser la dose de 5 mg de Tofacitinib 2x/j. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation des JAKinhibs ne sont pas recommandés.
- Il est recommandé de faire un test de dépistage de la tuberculose : test de Mantoux >5 mm ou IGRA (=interferon gamma release assay - p. ex. quantiFERON TB Gold® ou T-SPOT TB®) et/ou de signes radiologiques de tuberculose, ou encore de contact avec un patient atteint de tuberculose active: Les tests IGRA ont démontré une plus grande sensibilité et une plus grande spécificité chez les patients non immunodéprimés et même, selon des études de taille limitée, chez des patients atteints de maladies auto-immunes sous traitement de fond. De plus, ces tests ne sont pas influencés par le vaccin BCG. En cas de suspicion de tuberculose latente, traitement prophylactique par isoniazide (300 mg/j) en association avec la vitamine B6, pendant 9 mois. Dans l'alternative, rifampicine 600 mg/j pendant 4 mois. Le traitement prophylactique doit précéder d'au moins 1 mois le début du traitement par JAKinhib.
- En cas d'hépatite B ou C ou d'infection à VIH, estimer les risques au cas par cas. Le risque de réactivation d'une infection à VHB/ VHC n'est pas connu.
- En cas d'antécédent de cancer, consulter le centre.
- De rares cas de perforations gastro-intestinales ont été signalés sous JAKinhibs. En cas d'antécédent de diverticulite ou de perforation gastro-intestinale, la plus grande prudence s'impose.
- On a rapporté une élévation de l'incidence des cas de zona sous JAKinhibs. En présence de symptômes de cette affection, interrompre provisoirement le traitement de JAKinhib et instaurer un traitement antiviral.
- En cas d'un antécédent personnel de cancer ou de facteurs de risques cardiovasculaires, les recommandations internationales proposent d'utiliser de préférence un autre b/tsDMARD.

INTERACTIONS :

- Le tofacitinib et l'upadacitinib sont métabolisés principalement par le CYP3A4 : par conséquent, les inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole, fluconazole, cyclosporine) renforcent son action tandis que les inducteurs du CYP3A4 (rifampicine) l'atténuent.
- Le baricitinb est métabolisé aussi par le CYP3A4, mais l'utilisation conjointe d'inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole, fluconazole, cyclosporine) d'inducteurs du CYP3A4 (rifampicine) ne modifient pas significativement les taux de baricitinb.
- Pas d'interaction des JAKinhibs avec le méthotrexate.
- On ne dispose que peu de données sur l'utilisation des JAKinhibs en association avec les médicaments biologiques ; une élévation du risque d'infection est possible. L'association aux médicaments biologiques n'est pas conseillée.
- Le tofacitinib inhibe un transporteur de cations organiques (l'OCT2) dont la chloroquine est un substrat ; dès lors, la concentration de chloroquine peut s'élever sous tofacitinib.
- Le baricitinib utilise un transporteur d'anions organiques (l'OAT3) ; en cas de prise d'un inhibiteur de l'OAT3 comme le probénécide, la une réduction de la dose de baricitinib à 2 mg/j est recommandée

MÉCANISME D'ACTION :

Les JAKinhibs sont des petites molécules inhibitrices des janus kinases (JAK). Le tofacitinib inhibe spécifiquement les JAK1 et 3 et, dans une moindre mesure, les JAK2 et TYK2. Le baricitinib inhibe spécifiquement les JAK1 et 2 et, dans une moindre mesure TYK2. L'upadacitinib inhibe sélectivement la JAK1 et dans une moindre mesure JAK2 et 3. Les janus kinases interviennent dans la signalisation intracellulaire des récepteurs de cytokines. Leur inhibition bloque l'action de différentes cytokines, notamment celles qui sont impliquées dans la pathogenèse de la PR du fait de leur action pro-inflammatoire (entre autres IL-6, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23, Infγ, ou GMCSF).
La demi-vie du tofacitinib est d'environ 3 heures. Son élimination se fait à 70 % via le foie et à 30 % via les reins.
La demi-vie du baricitinib est d'environ 13 heures. Son élimination se fait à plus de 75 % via les reins.
La demi-vie de l'upadacitinib est entre 9 et 14 heures. Son élimination se fait à 24 % via les reins, 34% via le foie et 38% sous forme inchangée via les selles.
L'appréciation définitive de l'efficacité des JAKinhibs est possible après environ 3 mois

PRÉPARATIONS :

- Tofacitinib : Xeljanz® comprimés à 5 mg
- Tofacitinib : Sandoz® comprimés à 5 mg
- Tofacitinib : Devatis® comprimés à 5 mg
- Barictinib : Olumiant® comprimés à 4 mg et 2 mg
- Upadacitinib : Rinvoq® comprimés à 15 mg

Prix : liste des spécialités

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)