



HAL
open science

Les anti-jak, un nouvel espoir dans les pathologies inflammatoires

Éloïse Varlet

► **To cite this version:**

Éloïse Varlet. Les anti-jak, un nouvel espoir dans les pathologies inflammatoires. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03158961

HAL Id: dumas-03158961

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03158961v1>

Submitted on 4 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE, JULES VERNE
FACULTE DE PHARMACIE D'AMIENS

Année : 2020

N° 9

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 12 mai 2020

Par
Eloïse VARLET

**LES ANTI-JAK, UN NOUVEL ESPOIR DANS
LES PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES**

Composition du jury :

Président : Sophie LIABEUF-ESTABANEZ

Directeur de thèse : Sophie LIABEUF-ESTABANEZ

Membres : Valérie GRAS, Laurence DACHICOURT

REMERCIEMENTS :

Je tiens sincèrement à remercier madame Sophie LIABEUF, d'avoir accepté de diriger cette thèse qui représente l'aboutissement de mes six années d'étude et de m'avoir donné les bons conseils à son développement.

Je pense aussi à madame Valérie GRAS qui m'a consacré plusieurs heures afin de recueillir les données de pharmacovigilance dont j'avais besoin.

Je veux remercier chaleureusement les deux pharmaciens titulaires de la pharmacie St Hubert à Neuville-sous-Montreuil, dans laquelle je travaille et j'effectue mon stage officinal de 6^{ème} année, mesdames Laurence DACHICOURT et Mireille VITAY, pour m'avoir toujours soutenue et formée avec bienveillance ainsi que toute l'équipe officinale.

Je suis également reconnaissante envers madame Caroline DHOEDT, pharmacien titulaire de la pharmacie de la Grand Place (Montreuil-sur-mer) où j'ai réalisé mon stage d'observation en 3^{ème} et mon stage d'initiation en 2^{ème} année d'étude. Ce sont ces premiers stages qui m'ont donné l'envie d'exercer ce métier.

J'ai une pensée pour le professeur Vincent GOEB, chef de service en rhumatologie à l'hôpital nord d'Amiens, qui présente un intérêt pour les anti-JAK. L'annexe 1 de ma thèse est le résultat d'un travail de recherche effectué au sein de son service lors de mon stage hospitalier de 5^{ème} année.

Enfin, je me dois de remercier ma famille et mes amis proches pour leur soutien sans faille tout au long de mes études en pharmacie.

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION.....	11
<u>Chapitre 1 : Les anti-JAK.....</u>	<u>12</u>
I. Contexte.....	12
II. Les anti-JAK.....	13
A. La voie des Janus kinases	13
B. Le mécanisme d'action des anti-JAK.....	14
C. Intérêt potentiel en thérapeutique	16
1. Un intérêt dans la forme galénique	16
2. Un intérêt de taille	16
3. Un intérêt dans l'action	17
<u>Chapitre 2 : Efficacité et tolérance des anti-JAK dans les pathologies inflammatoires.....</u>	<u>18</u>
I. La polyarthrite rhumatoïde	18
A. Présentation	18
B. Les manifestations articulaires et extra-articulaires	19
C. La physiopathologie	19
D. Le diagnostic	21
E. Les critères d'évaluation	22
F. La prise en charge médicamenteuse.....	25
G. Présentation des essais cliniques des anti-JAK dans la PR.....	25
1. XELJANZ® (Tofacitinib).....	26
a) AMM	26
b) L'efficacité et la tolérance du tofacitinib.....	26
1) L'essai ORAL START.....	27
2) L'essai ORAL SCAN	28
3) L'essai ORAL STANDARD.....	30
4) L'essai ORAL SOLO.....	34
5) L'essai ORAL SYNC.....	35
6) L'essai ORAL STEP	36
7) Synthèse de l'efficacité	37
8) Synthèse de la tolérance	37
9) L'essai de phase IV	39
2. OLUMIANT® (Baricitinib).....	41
a) AMM	41
b) L'efficacité et la tolérance du baricitinib.....	41

1) L'essai RA BEGIN	42
2) L'essai RA BEAM	43
3) L'essai RA BUILD	45
4) L'essai RA BECON	46
II. La rectocolite hémorragique	48
A. Présentation	48
B. Les manifestations articulaires et extra-articulaires	48
C. La physiopathologie	49
D. Le diagnostic	49
E. Les critères d'évaluation	50
F. La prise en charge médicamenteuse	50
G. Présentation des essais cliniques des anti-JAK dans la RCH.....	51
. XELJANZ® (Tofacitinib).....	51
a) AMM	51
b) L'efficacité et la tolérance du tofacitinib.....	51
1) L'essai OCATVE I et II	52
2) L'essai OCTAVE Sustain	52
3) Synthèse de la tolérance	53
III. Le rhumatisme psoriasique	54
A. Présentation	54
B. Les manifestations articulaires et extra-articulaires	55
C. La physiopathologie	56
D. Le diagnostic	56
E. Les critères d'évaluation	57
F. La prise en charge médicamenteuse	57
G. Présentation des essais cliniques des anti-JAK dans la RCH.....	57
. XELJANZ® (Tofacitinib).....	57
a) AMM	57
b) L'efficacité et la tolérance du tofacitinib.....	57
1) L'essai OPAL BROADEN	58
2) L'essai OPAL BEYOND	60
<u>Chapitre 3 : Synthèse des effets indésirables et les précautions d'emploi</u>	<u>62</u>
I. Les effets indésirables des anti-JAK au cours des essais cliniques.....	62
A. Dysrégulation lipidique	62
B. Evènements cardiovasculaires.....	63
C. Affections hépatiques et musculaires	63

D. Affections hématologiques et du système lymphatique	64
E. Infections et infestations.....	65
F. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (kystes et polypes).....	68
G. Perforations digestives	69
II. Les adaptations posologiques.....	69
A. Pharmacocinétiques des anti-JAK.....	69
B. Dans l'insuffisance hépatique et rénale.....	70
C. En cas de cytopénie	71
<u>Chapitre 4 : Analyse de la sécurité post-commercialisation des anti-JAK : étude Cas/non cas sur la base internationale de pharmacovigilance</u>	<u>72</u>
I. Contexte	72
II. Méthode	73
A. La pharmacovigilance	73
VigiBase.....	73
VigiLyse.....	73
Classification MedDRA.....	74
B. Les analyses statistiques.....	75
Les études cas/non-cas	75
Reporting Odds Ration (ROR).....	76
III. Résultats.....	76
A. Analyse du risque d'embolie pulmonaire.....	76
Les caractéristiques de l'analyse.....	77
L'étude cas/non-cas.....	78
B. Analyse du risque de tumeur	78
Les caractéristiques de l'analyse.....	79
L'étude cas/non-cas.....	80
IV. Discussions	80
A. Analyse du risque d'embolie pulmonaire.....	81
B. Analyse du risque de tumeur	83
V. Avantages et limites des études cas/non-cas.....	85
CONCLUSION	86
Conclusion.....	86
Ouverture.....	86
ANNEXES - Annexe 1 : Les biomédicaments dans les pathologies inflammatoires	87
BIBLIOGRAPHIE	88

TABLE DES FIGURES :

Figure 1: Transcription du signal par la voie JAK-STAT ²	13
Figure 2: Voies de signalisation JAK-STAT ³	14
Figure 3 : Sélection et inhibition des JAK kinases ⁶	15
Figure 4 : Inhibition des cytokines pro-inflammatoires ⁶	15
Figure 5 : Exemple sur l'inhibition de la cytokine pro-inflammatoire IL-17 ⁶	15
Figure 6: Comparaison des cibles des différentes thérapies dans la polyarthrite rhumatoïde ⁸ ..	16
Figure 7 : Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ¹⁶	19
Figure 8: Réaction inflammatoire au cours de la polyarthrite rhumatoïde ²⁰	20
Figure 9 : Représentation schématique des 28 articulations examinées ²⁷	23
Figure 10 : Score DAS28 et Activité de la maladie ²⁸	23
Figure 11: Prise en charge médicamenteuse de la PR ³³	25
Figure 12 : Taux de réponse aux critères ACR 70 jusqu'à 24 mois ³⁷	27
Figure 13 : Taux de réponse aux critères ACR20 à 6 mois ³⁸	29
Figure 14 : Taux de rémission, score DAS 28 <2,6 à 6 mois ³⁸	29
Figure 15: Variation du score HAQ-DI initial de l'inclusion à 6 mois ³⁸	29
Figure 16 : Taux de réponse aux critères ACR 20 à 6 mois ³⁹	31
Figure 17 : Taux de rémission, score DAS 28 <2,6 à 6 mois ³⁹	31
Figure 18 : Variation du score HAQ-DI initial de l'inclusion à 3 mois ³⁹	31
Figure 19 : Taux de réponses selon les critères ACR20 à 3 mois ⁴⁰	33
Figure 20 : Rapidité d'action du tofacitinib	33
Figure 21 : Variation du score HAQ-DI initial de l'inclusion à 3 mois ⁴⁰	34
Figure 22: Taux de réponse aux critères ACR20 à 3 mois ⁵	36
Figure 23 : Variation du score HAQ-DI de l'inclusion à 3 mois ⁵	36
Figure 24 : Taux de réponses aux critères ACR 20 des études ORAL ⁴⁴	37
Figure 25 : Taux de réponse aux critères ACR 20 à la semaine 24 ⁵²	42
Figure 26 : taux de réponse aux critères ACR 20 à 12 semaines ⁵³	44
Figure 27 : Taux de réponses aux critères ACR 20 à 12 semaines ⁵⁴	45
Figure 28 : Taux de réponse aux critères ACR 20 à la semaine 12 ⁵⁶	47
Figure 29 : Schéma différentiel des MICI ⁴⁷	48
Figure 30 : Localisation inflammatoire de la RCH ⁴⁹	49
Figure 31 : Prise en charge médicamenteuse de la RCH, mise à jour en 2019 ⁶⁵	51
Figure 32: Taux de rémission des patients dans les essais OCTAVE Induction évalué à 8 semaines ⁶⁷	52
Figure 33 : Taux de rémission dans l'essai OCTAVE Sustain ⁶⁷	53
Figure 34 : Les différentes manifestations du RP ⁷⁰	55
Figure 35 : Les articulations de la main touchées par le RP ⁷²	55
Figure 36 : La physiopathologie du RP ⁷⁵	56
Figure 37 : Taux de réponse aux critères ACR 20 à 3 mois et variation du score HAQ-DI de l'inclusion à 3 mois ⁸⁰	58
Figure 38 : Taux de réponse ACR 20 à 3 mois et variation du score HAQ-DI de l'inclusion à 3 mois ⁸¹	60
Figure 39 : Cible(s) des molécules inhibant la voie de signalisation Janus kinase ⁸²	62
Figure 40 : Fonctions des voies de signalisation JAK activées ⁸⁹	64

<i>Figure 41: Taux d'incidence du zona pour chaque registre et anti-JAK ⁹¹</i>	<i>66</i>
<i>Figure 42: Taux d'incidence des infections graves pour chaque registre et anti-JAK ⁹¹</i>	<i>67</i>
<i>Figure 43: Taux d'incidence des tumeurs malignes pour chaque registre et anti-JAK ⁹¹</i>	<i>69</i>
<i>Figure 44 : Effets pharmacocinétiques et recommandations en fonction des médicaments concomitants au tofacitinib ⁴⁵</i>	<i>70</i>
<i>Figure 45 : Classification MedDRA ¹⁰⁸</i>	<i>74</i>
<i>Figure 46 : Exemple de classification MedDRA ¹⁰⁸</i>	<i>75</i>
<i>Figure 47 : Proportion de patients en fonction de leur âge.....</i>	<i>77</i>
<i>Figure 48 : Proportion de patients en fonction de leur sexe</i>	<i>77</i>
<i>Figure 49 : Proportion de patients en fonction de leur origine.....</i>	<i>78</i>
<i>Figure 50 : Proportion de patients en fonction de leur âge.....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 51 : Proportion de patients en fonction de leur sexe</i>	<i>79</i>
<i>Figure 52 : Proportion de patients en fonction de leur origine.....</i>	<i>80</i>

TABLE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Comparaison entre les biothérapies et les petites molécules anti-JAK ⁴	16
Tableau 2: Critères de classification ACR/EULAR ²²	22
Tableau 3 : Critères ACR 20 ²⁶	22
Tableau 4 : Score DAS-28 ²⁷	23
Tableau 5 : Critères HAQ-DI ²⁴	24
Tableau 6 : Description des principales études évaluant le tofacitinib ¹³	26
Tableau 7: Les effets indésirables au cours des 24 mois de l'étude ORAL START ³⁸	28
Tableau 8: Les effets indésirables au cours des 12 mois de l'étude ORAL STANDARD ⁴⁰	32
Tableau 9 : les effets indésirables au cours des 6 mois de l'étude ORAL SOLO ⁴¹	35
Tableau 10 : Evènements indésirables notifiés chez $\geq 1\%$ des patients atteints de PR,	38
Tableau 11 : Données préliminaires de l'étude A3921133 ⁴⁷	39
Tableau 12: Description des principales études évaluant le baricitinib ¹⁶	42
Tableau 13 : Résumé de sécurité du baricitinib dans l'essai RA BEGIN ⁵³	43
Tableau 14: Résumé de sécurité et de laboratoire du baricitinib jusqu'à la semaine 24 et 52, dans l'essai RA BEAM ⁵⁴	45
Tableau 15: Résumé de sécurité du baricitinib jusqu'à 12 et 24 semaines dans l'essai RA BUILD ⁵⁵	46
Tableau 16 : Résumé de sécurité et de laboratoire du baricitinib jusqu'à la semaine 12 et 24, dans l'essai RA BEACON ⁵⁷	47
Tableau 17 : Critères du score Mayo ⁶⁵	50
Tableau 18 : Résumé de sécurité et de laboratoire dans les essais Octave ⁶⁸	54
Tableau 19 : Résumé de sécurité de l'essai OPAL BROADEN ⁸¹	59
Tableau 20 : Résumé de sécurité de l'essai OPAL BEYOND ⁸²	61
Tableau 21: Les mesures envisagées en fonction de la numération absolue des neutrophiles ⁷²	65
Tableau 22 : Les mesures envisagées en fonction de l'hémoglobine ⁷²	65
Tableau 23 : Les mesures envisagées en fonction de la numération absolue des lymphocytes ⁷²	65
Tableau 24 : Adaptations posologiques en cas d'insuffisance hépatique et rénale	70
Tableau 25 : Tableau de contingence ¹¹⁰	76
Tableau 26 : Proportion d'EI dans le HLT en fonction de l'année de survenue	77
Tableau 27 : Résultats de l'étude cas/non-cas pour l'EP	78
Tableau 28 : Proportion d'EI dans le SOC en fonction de l'année de survenue	79
Tableau 29 : Résultats de l'étude cas/non-cas pour les tumeurs	80
Tableau 30 : Différence dans les caractéristiques des analyses évaluant le risque d'EP	81
Tableau 31 : Taux d'incidence des embolies pulmonaires ¹¹³	83
Tableau 32 : Taux d'incidence de thromboses veineuses profondes ¹¹³	83
Tableau 33 : Différence dans les caractéristiques des analyses évaluant le risque de tumeur ¹¹⁴	84
Tableau 34 : Avantages et limites des études cas/non cas ¹¹⁰	85

LISTE DES ABREVIATIONS :

ACR	American College of Rheumatology
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT	Alanines AminoTransférases
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANCA	Anticorps Anti-Cytoplasme des Neutrophiles
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASAT	Aspartates AminoTransférases
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
bDMARD	biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
CBC	Carcinome BasoCellulaire
CCP	Peptides Cycliques Citrullinés
CEC	Carcinome Epidermoïde Cutané
CK	Créatine Kinase
CRP	Protéine-C-Réactive
csDMARD	conventional synthetic Disease Modifying anti-Rheumatic Drugs
CT	Cholestérol Total
CyP	Cytochromes P450
DAS	Disease Activity Score
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EGS	Evaluation Globale de la Santé par le patient
EI	Effets Indésirables
EIG	Effets Indésirables graves
EIM	Effets Indésirables médicamenteux
EMA	Agence Européenne des médicaments
EP	Embolie pulmonaire
EULAR	European League Against Rheumatism

FDA	Food and Drug Administration
FGF-2	Facteurs de croissance des fibroblastes-2
G-CSF	Facteurs de croissance hématopoïétique granulocytaire
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Human Leukocyte Antigen
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
IFN γ	Interféron Gamma
Ig	Immunoglobulines
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intra-Veineuse
JAK	Janus Kinase
LB	Lymphocyte B
LDL	Low Density Lipoprotein
LLT	Lowest Level Term
LT	Lymphocyte T
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MICI	Maladies inflammatoires chroniques des intestins
MMP	Métalloprotéase Matricielle
MTEV	Maladie ThromboEmbolique Veineuse
MTX	Méthotrexate
NAD	Nombre d'Articulations Douloureuses
NAG	Nombre d'Articulations Gonflées
NAL	Numération Absolue des Lymphocytes
NAN	Numération Absolue des Neutrophiles
NFS	Numération de Formule Sanguine

NK	cellules Natural Killer
OAT3	Anion Organique de Type 3
OMERACT	Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAD	PeptidylArginine Deiminase
PGR	Plan de Gestion des Risques
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
PT	Preferred Term
RCH	Rectocolite Hémorragique
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
ROR	Reporting Odds Ratio
ROR	Rougeole-Oreillon-Rubéole
RP	Rhumatisme Psoriasique
SC	Sous-Cutanée
SMR	Service Médical Rendu
SOC	System Organ Class
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TVP	Thrombose veineuse profonde
VS	Vitesse de sédimentation
VZV	Virus Varicelle Zona

INTRODUCTION

La voie de signalisation JAK-STAT tient une place majeure dans la régulation du système inflammatoire et de la réaction immunitaire. Elle met en jeu une enzyme intracellulaire, Janus kinase appelée « JAK » à activité tyrosine kinase qui active une des molécules STAT pour aboutir à la transcription et à l'expression d'un signal spécifique.

Les inhibiteurs de l'enzyme Janus kinase, les anti-JAK, agissent donc sur l'inflammation en réduisant ce signal et ainsi la production de cytokines inflammatoires.

Certains anti-JAK ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour certaines pathologies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique et le rhumatisme psoriasique. A ce jour, ils sont employés en 2^{ème} ou 3^{ème} intention lorsque les patients ont une réponse inadéquate aux traitements de fond classiques et/ou biologiques.

Ces petites molécules administrées par voie orale ont prouvé leur efficacité et leur rapidité d'action dans les essais cliniques sur ces pathologies inflammatoires, supérieures au placebo et comparables aux traitements de fond classiques ou biologiques.

Mais les résultats sur la tolérance au long terme restent insuffisants, laissant planer certains doutes sur des effets indésirables potentiels notamment cardiovasculaires, infectieux et cancérogènes.

La surveillance post-commercialisation par la pharmacovigilance est d'un grand intérêt pour recueillir des informations et enrichir la base de données. Une alerte peut être alors enclenchée si un effet indésirable notifié revient à une fréquence trop importante.

La dernière partie de ce travail de thèse a donc porté sur l'analyse de la base internationale de pharmacovigilance afin d'analyser si un signal ressortait avec les anti-JAK pour deux effets indésirables graves : les embolies pulmonaires et les tumeurs.

Le premier a notamment fait l'objet d'une alerte sur la restriction posologique d'un anti-JAK due à une incidence élevée d'embolie pulmonaire au cours d'un essai.

Chapitre 1 : Les anti-JAK

I. Contexte

Depuis quelques années, la diversité de traitements des maladies inflammatoires chroniques s'est amplifiée.

Aux anti-inflammatoires classiques auxquels il est possible d'associer les glucocorticoïdes, se sont ajoutés tout d'abord les *csDMARD* (*conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs*) comme le méthotrexate, le léflunomide, la salazopyrine, les antimalariques de synthèse, la ciclosporine, le cyclophosphamide ou l'azathioprine. Ces derniers permettent de contrôler certains mécanismes de l'inflammation chronique et la maladie. Ils font partie des traitements conventionnels.

Ensuite, les médicaments biologiques ont fait leur apparition, ce sont les *bDMARD* (*biological disease modifying anti-rheumatic drugs*) bloquant très spécifiquement certains mécanismes pro-inflammatoires (*Annexe 1*). Les anticorps monoclonaux anti-TNF α sont les plus connus, ils bloquent l'action de la cytokine TNF α qui ne peut alors plus exercer son action inflammatoire. Il existe aussi le récepteur soluble du TNF α comme l'éta nercept, les anticorps monoclonaux anti-interleukine-1 (le canakinumab et l'anakinra) ou encore les anticorps monoclonaux anti-interleukine-6-récepteur en utilisant le tocilizumab ou le sarilumab. D'autres médicaments biologiques se différencient par leur mécanisme d'action. Une protéine de fusion, l'abatacept inhibe le signal de co-stimulation CD80/86 nécessaire à l'activation des lymphocytes T exprimant le CD28 tandis que le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 touche les lymphocytes CD20 pro-inflammatoires, le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B, et le fragment Fc génère des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes¹.

Cet arsenal thérapeutique a permis à une grande majorité de patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasis, la rectocolite hémorragique... de contrôler de manière satisfaisante leur pathologie et de maintenir une rémission. Cependant, bien que les biothérapies aient révolutionné la prise en charge avec des réponses positives sur le court et long terme en diminuant l'aggravation de la maladie et les hospitalisations et en améliorant la qualité de vie, il reste encore beaucoup de patients non répondant ou répondant partiellement à toutes ces options thérapeutiques.

Les anticorps monoclonaux ont donc des limites en termes d'efficacité.

En effet, les patients non répondeurs aux biomédicaments sont environ de 30% et la moitié des patients traités ayant eu une réponse au départ de la thérapie vont avoir une réponse insuffisante sur le long terme par une sensibilisation ou la présence d'anticorps dirigés contre la biothérapie^{2,3}. Tous les anticorps monoclonaux sont immunogènes, ce qui explique en grande partie cette perte de réponse. Cet échappement thérapeutique est provoqué par le développement d'anticorps par l'organisme qui est favorisé si les biothérapies ne sont pas associées à un immunosuppresseur. Une combothérapie reste le meilleur moyen de prévenir la formation d'anticorps. Néanmoins, l'utilisation d'une combothérapie soulève d'autres problèmes comme l'augmentation du risque d'infections opportunistes et du risque de cancers.

De plus, le manque de suivi au cours des 12 premiers mois de traitements anti-TNF chez près de 23% à 46% des patients concernés peut expliquer ces réponses inadéquates. Le suivi consiste à

vérifier les dosages prescrits des médicaments, la présence d'anticorps contre ces médicaments et la présence de réponse physiologique grâce aux anti-TNF⁴.

La persistance des symptômes et de l'inflammation, altérant la qualité de vie ont mis en lumière le besoin d'une option thérapeutique efficace et plus sûr. Ces limites relancent de nouvelles recherches de thérapies ciblées qui se sont portées sur des petites molécules agissant sur l'inhibition de la voie de signalisation des JAK-STAT.

II. Les anti-JAK

A. La voie des Janus Kinases

Les Janus Kinases (JAK) sont des enzymes à activité tyrosine kinase intracellulaire liées au niveau de la queue cytoplasmique des récepteurs de la famille des cytokines. L'ensemble des JAK comporte 4 membres distincts : JAK1, JAK2, JAK3 et tyrosine kinase 2.

Historiquement, c'est entre 1989 et 1993 que ces kinases ont été découvertes et nommées Janus en référence au dieu romain du passage et des portes qui est représenté à deux faces car ces enzymes possèdent un domaine catalytique et un domaine pseudo-kinase (*Figure 1*).

Pour être devenues aujourd'hui des molécules de grand intérêt dans la recherche thérapeutique leur mécanisme d'action doit être correctement maîtrisé. En effet, l'activation des enzymes JAK commence par la liaison de cytokines à des récepteurs dépourvus d'activité tyrosines kinase propre mais liés à JAK. Les JAK activées, provoquent une auto-phosphorylation ainsi qu'une phosphorylation des chaînes de récepteurs de cytokines. La combinaison des JAK et du récepteur forme des sites de liaisons spécifiques pour un ou plusieurs des 7 membres de la famille STAT (groupe transducteur de signal et activateur de transcription) (*Figure 1*).

Désormais, ces molécules STAT sont, elles aussi, actives. Elles vont se moduler en des homodimères ou hétérodimères et se transloquer dans le noyau. C'est à cet instant qu'elles se lient à l'ADN au niveau des régions promotrices où elles stimulent la transcription puis la régulation de l'expression de gènes spécifiques⁵.

Le système JAK-STAT permet donc la transduction du signal responsable de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF α , déclenchant l'activation des voies de l'inflammation et la réponse de l'immunité innée et adaptative. Une voie indispensable à la fonction immunitaire et hématopoïétique.

Cette voie de signalisation est enclenchée par différentes cytokines signales, appelées Interleukines 1, 6 et 2 (IL-1, IL-6 et IL-2) se fixant sur différents récepteurs, même si certains présentent de nombreuses similitudes de sous-unités. La composition du récepteur détermine les JAK spécifiques activées lors de la liaison aux cytokines et, en combinaison, le récepteur et JAK définissent lesquels des STAT sont activés, entraînant différents modes d'activation, de signalisation de JAK-STAT en réponse à chaque cytokine⁶.

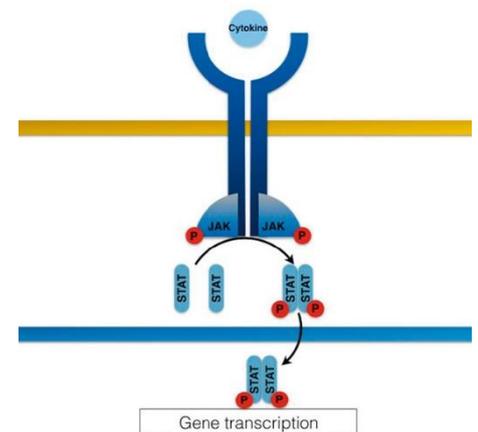


Figure 1: Transcription du signal par la voie JAK-STAT²

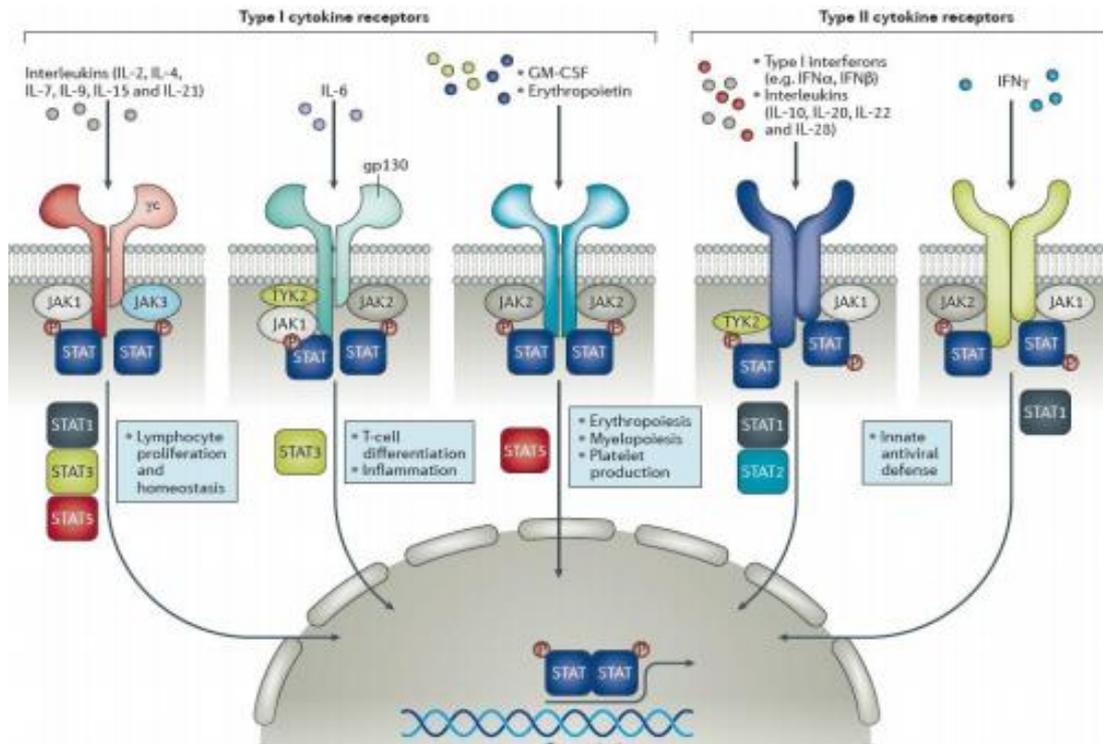


Figure 2: Voies de signalisation JAK-STAT³

On a pu constater que de multiples cytokines inflammatoires responsables d'effets pathogènes, empruntaient cette voie JAK-STAT (Figure 2). Certains polymorphismes de la voie de signalisation JAK-STAT sont associés à un risque accru de développer des maladies auto-immunes. Par exemple, les mutations de perte de fonction de JAK 3 provoquent un syndrome d'immunodéficience combinée sévère.

B. Le mécanisme d'action des anti-JAK

Chaque anti-JAK empêche l'action des cytokines inflammatoires spécifiques en fonction de la voie JAK-STAT inhibée (Figure 3). En se liant au domaine kinase, les inhibiteurs de la voie JAK-STAT empêchent son activation ainsi que la phosphorylation du STAT et la translocation vers le noyau. Le résultat recherché étant l'inhibition en aval de la synthèse des cytokines en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires (Figure 4). Par exemple, les anti-JAK ont une action sur l'inflammation en inhibant la synthèse des cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T auxiliaires. Cette action inhibitrice est présente même en présence de l'IL-23, cytokine inflammatoire activant la voie JAK-STAT (Figure 5).

Les médicaments inhibiteurs de la voie de signalisation JAK-STAT ont une action intéressante dans de multiples pathologies inflammatoires. L'activation de récepteurs des cytokines de type I et II exprimés par les lymphocytes T (LT), les lymphocytes B (LB) et les cellules natural killer (NK) dépendent de la phosphorylation des protéines STAT. Il est alors important de sélectionner le médicament adapté dans lequel la molécule anti-JAK inhibera le plus efficacement possible les isoformes de la voie JAK-STAT constituant une étape majeure de la réaction immunitaire dans les pathologies inflammatoires. Ainsi, la finalité de cette thérapie est de réguler les voies de signalisation intracellulaires impliquées dans l'activation et la polarisation des macrophages.

Les Figures 3, 4 et 5 présentent le mécanisme d'action intracellulaire des anti-JAK avec dans un premier temps une sélection de la voie JAK-STAT inhibée puis une inhibition de la phosphorylation du membre STAT et enfin l'atténuation de l'expression des gènes et des cytokines inflammatoires ⁷.

Ces figures sont issues d'une animation médicale créée par une société de soin en santé numérique « Mechanisms in Medicine ». Les animations sont conçues à partir des données prouvées recueillies dans la littérature actuelle pour aider à la compréhension de certaines pathologies complexes et du mécanisme d'action du traitement prescrit. C'est un moyen d'éduquer, de favoriser l'adhérence et l'observance thérapeutique des patients pour une meilleure prise en charge ⁸.

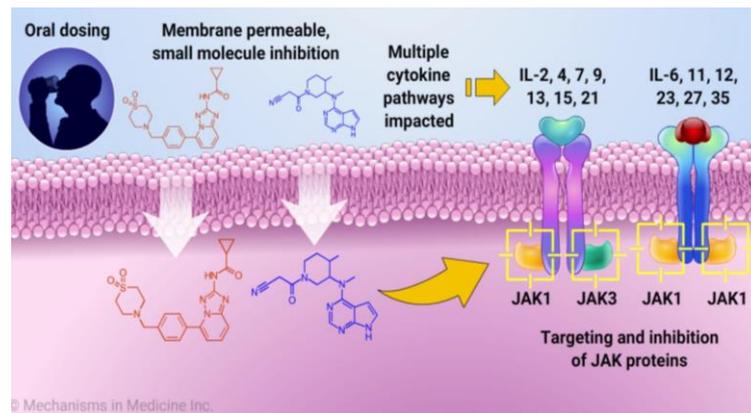


Figure 3 : Sélection et inhibition des JAK kinases ⁷

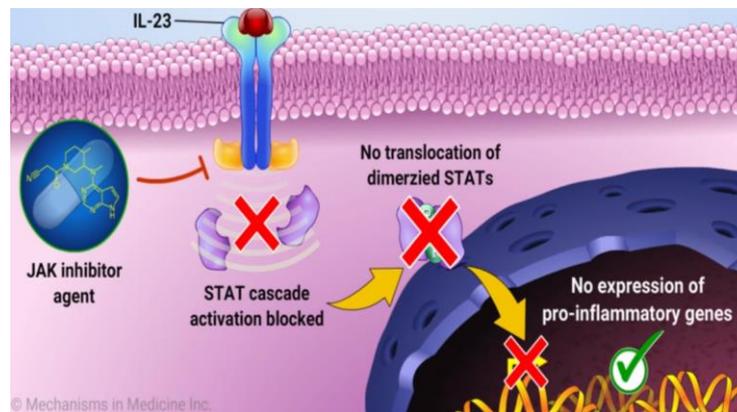


Figure 4 : Inhibition des cytokines pro-inflammatoires ⁷

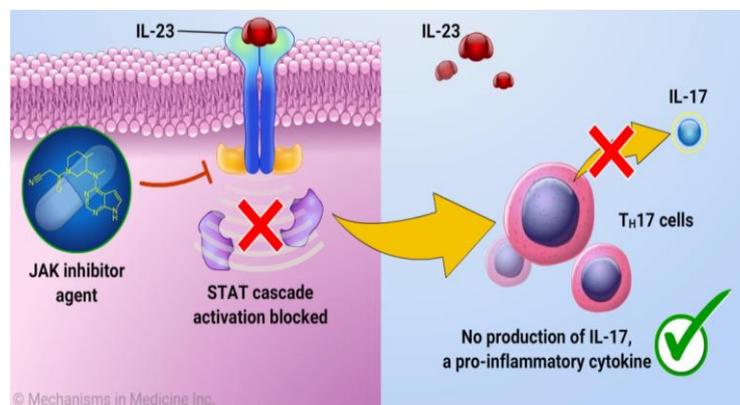


Figure 5 : Exemple sur l'inhibition de la cytokine pro-inflammatoire IL-17 ⁷

C. Intérêt potentiel en thérapeutique

1. Un intérêt dans la forme galénique

Les anti-JAK sont délivrés sous forme de comprimés, garantissant une simplicité de prise par voie orale pour les patients (Tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison entre les biothérapies et les petites molécules anti-JAK ⁴

	Biothérapies	Petites molécules anti-JAK
Voie d'administration	Parentérale	Orale
Production	Production biologique	Synthèse chimique
Poids moléculaire (Da)	>1000	<1000
Localisation de la cible	Extracellulaire	Intracellulaire
Immunogénicité	Potentiellement Immunogène	Non immunogène

Ils n'engendrent pas de problème de conservation car la chaîne de froid n'est pas à respecter, un avantage pour les personnes qui voyagent ⁵.

Une solution est d'autant plus mise en lumière lorsque des questions sont soulevées sur la conformité des produits biologiques selon la voie d'administration : sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV). Certaines biothérapies demandent un accès au centre de perfusion ce qui augmente la difficulté de la prise en charge ⁴.

2. Un intérêt de taille

Plusieurs études présentées au congrès EULAR 2018⁹ démontrent l'intérêt des petites molécules (Figure 6), dans certaines pathologies inflammatoires notamment la polyarthrite rhumatoïde, par rapport aux grosses molécules (biothérapies) commercialisées depuis le début du siècle. Les deux biothérapies anti-TNF α , les plus anciennes et encore incontournables sont : le Remicade® (Infliximab), administré en perfusion IV et l'Humira® (Adalimumab) en SC. Elles ont obtenu respectivement leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en août 1999 et septembre 2003.

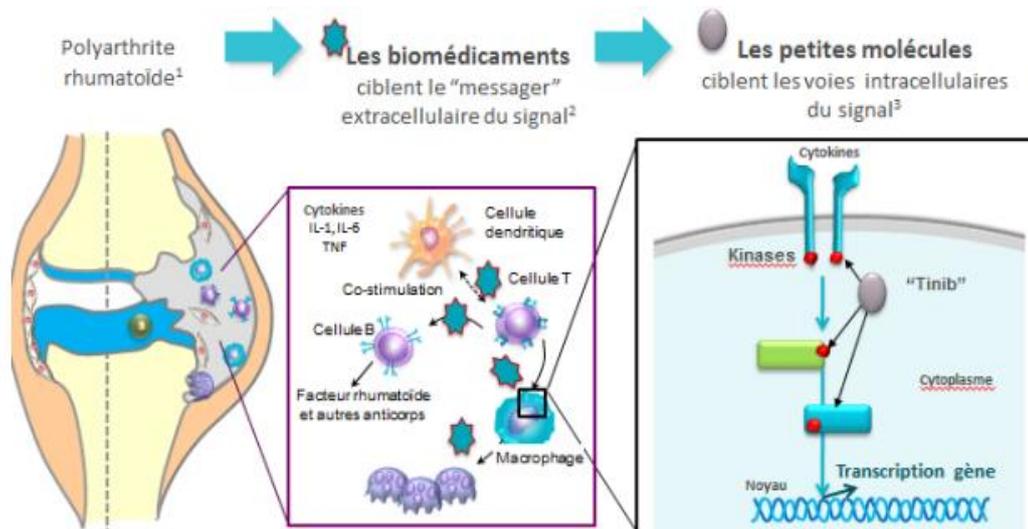


Figure 6: Comparaison des cibles des différentes thérapies dans la polyarthrite rhumatoïde ⁹

Le comprimé anti-JAK contient en réalité une petite molécule synthétique de faible poids moléculaire, qui une fois absorbée ciblent les voies de signalisation JAK-STAT, d'inflammation à l'intérieur de la cellule (*Figure 6*). Au contraire, les biothérapies ont un haut poids moléculaire empêchant le passage au niveau intracellulaire. C'est donc au niveau extracellulaire que les biothérapies se fixent sur leur cible, limitant la réaction inflammatoire. Par exemple, les anti-TNF α diminuent le TNF α sérique en excès, acteur de l'inflammation ¹⁰.

3. Un intérêt dans l'action

Les petites molécules anti-JAK ne sont pas immunogènes contrairement aux biothérapies, c'est-à-dire qu'elles n'engendrent pas de réactions immunitaires, de l'organisme contre le médicament administré. Cet atout peut diminuer la perte de réponse des patients sur le court et le long terme de la thérapie. Cependant, il conviendra d'évaluer leur sécurité à long terme et dans des conditions réelles d'utilisation.

Chapitre 2 : Efficacité et tolérance des anti-JAK dans les pathologies inflammatoires

Deux petites molécules sont maintenant disponibles en France. La première a obtenu l'AMM en septembre 2017 : OLUMIANT® (Baricitinib) et la seconde en novembre 2017 : XELJANZ® (Tofacitinib). En premier lieu, elles étaient uniquement prescrites dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes ayant présentés une réponse inadéquate avec un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs : Disease Modifying Antirheumatic Drugs), en association avec le méthotrexate ou en monothérapie s'il existait une intolérance à ce dernier ^{11,12}.

A ce jour, les anti-JAK sont indiqués en traitement de 2^{ème} intention après échec des traitements de fond classiques (csDMARD) tel que le méthotrexate ou en 3^{ème} intention ou plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biologiques) ¹³.

La prescription des anti-JAK est une prescription initiale hospitalière annuelle réservée à certains spécialistes et dans les services de rhumatologie, dermatologie et/ou gastro-entérologie. Elle est inscrite sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception à 4 volets ¹⁴.

Leur nouveau mode d'action, inhibiteur d'enzymes kinases intracellulaires dans le traitement de certaines maladies inflammatoires, est prometteur.

Toutefois bien que XELJANZ® fût autorisé sur le marché européen et des Etats-Unis en novembre 2012, OLUMIANT® est seulement arrivé sur le marché européen depuis février 2017 ¹⁵ et peine à s'étendre aux Etats-Unis avec un refus d'AMM par manque de données sur la tolérance et la sécurité de la molécule ¹⁶.

I. La polyarthrite rhumatoïde

A. Présentation

C'est une maladie inflammatoire générale se traduisant par des atteintes articulaires périphériques, liées à une synovite proliférante (prolifération des cellules qui sécrètent la synoviale = synoviocytes) et agressive, d'étiologie inconnue. Son évolution est chronique aboutissant à une destruction du cartilage et de l'os, qui cause des déformations articulaires et des invalidités sévères. C'est une maladie auto-immune. Cette pathologie entraîne des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves pour le patient. Les conséquences médico-économiques sont importantes pour la société ¹⁷. L'incidence actuelle (2019) en France est de 8 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants et la prévalence est de 0,5% ¹⁸.

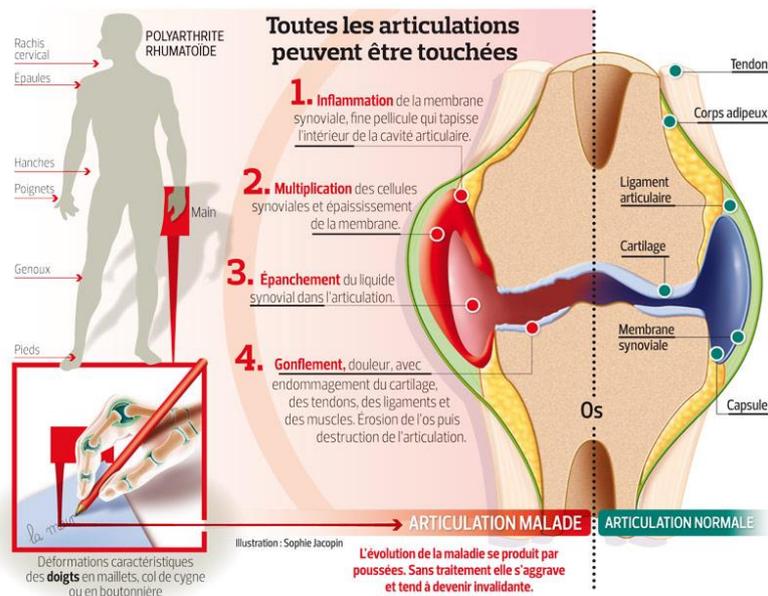


Figure 7 : Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ¹⁷

B. Les manifestations articulaires et extra-articulaires

Les manifestations initiales sont caractérisées par des douleurs articulaires associées à un enraidissement matinal et un gonflement articulaire (synovite) (Figure 7). Il existe typiquement un syndrome inflammatoire, une atteinte articulaire (érosions, exceptionnellement destructions articulaires) et des manifestations extra-articulaires irrégulières telles que des nodules rhumatoïdes. L'évolution de cette affection se fait par poussées et, en l'absence de prise en charge, entraîne un handicap.

L'objectif principal du traitement est de contrôler l'activité de la maladie et si possible d'induire la rémission, de réduire la douleur, de prévenir et contrôler les destructions articulaires, de prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail et d'optimiser la qualité de vie. Pour ce faire, une prise en charge globale pluridisciplinaire est nécessaire.

C. La physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est caractérisée au niveau moléculaire et physiopathologique par une immunité anormale, cellulaire et humorale anormale.

Dans les phases précoces de la maladie, on a une infiltration cellulaire anormale de lymphocytes T (LT), de lymphocytes B (LB) et de macrophages dans l'articulation, due à une réaction liée à la présence d'un antigène.

Grâce au système HLA, la présentation de l'Ag aux LTCD4⁺ induit la production LT, LB et macrophage. Les LB fabriquent des auto-anticorps. Les monocytes et les macrophages sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha ++). Normalement un équilibre existe entre cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL 1 et 6) et anti-inflammatoire (IL 10, 4 et 13, récepteurs solubles du TNF-alpha, antagonistes IL1 = IL-1RA). Dans la PR, la production de cytokines pro-inflammatoires est supérieure, on observe un déséquilibre. Des cytokines anti-inflammatoires sont utilisées pour bloquer les cytokines pro-inflammatoires. Sous l'influence de

taux élevés de différentes chimiokines et de protéines d'adhésion, la migration et l'adhésion des cellules immunitaires et non immunitaires sont stimulées. Les macrophages activés ont une fonction pro-inflammatoire car ils sécrètent un facteur de nécrose tumorale, le TNF-alpha stimulant à son tour la venue dans l'articulation des interleukines 1 et 6. On retrouve aussi des facteurs de croissance des fibroblastes-2 (FGF-2) et le facteur de croissance endothélial vasculaire, ce dernier est produit majoritairement par les fibroblastes et les macrophages de type synovial.

Cet ensemble exerce une action directe sur la destruction ostéo-cartilagineuse, la destruction du cartilage articulaire et l'érosion de l'os sous-chondral étant les principaux événements synoviaux ¹⁹. La membrane synoviale s'épaissit progressivement (lié à la prolifération anarchique des synoviocytes type b). Au lieu de 3 ou 4 couches, on compte jusque 10 couches d'épaisseur, elles forment le pannus (*Figure 8*). C'est pourquoi, on observe dans les articulations synoviales de la PR, un synovium à membrane unique normalement devenant hyperplasique.

On aboutit à la suppression de la production de la matrice extracellulaire dérivée du cartilage, à cause d'un surplus de chondrocytes apoptotiques. Le niveau de l'expression des gènes de la métalloprotéinase matricielle (MMP) est alors accru ainsi que la sécrétion d'enzymes, telles que la désintégrine et la métalloprotéinase (ADAM). Elles font partie des composants critiques du processus de la PR ²⁰.

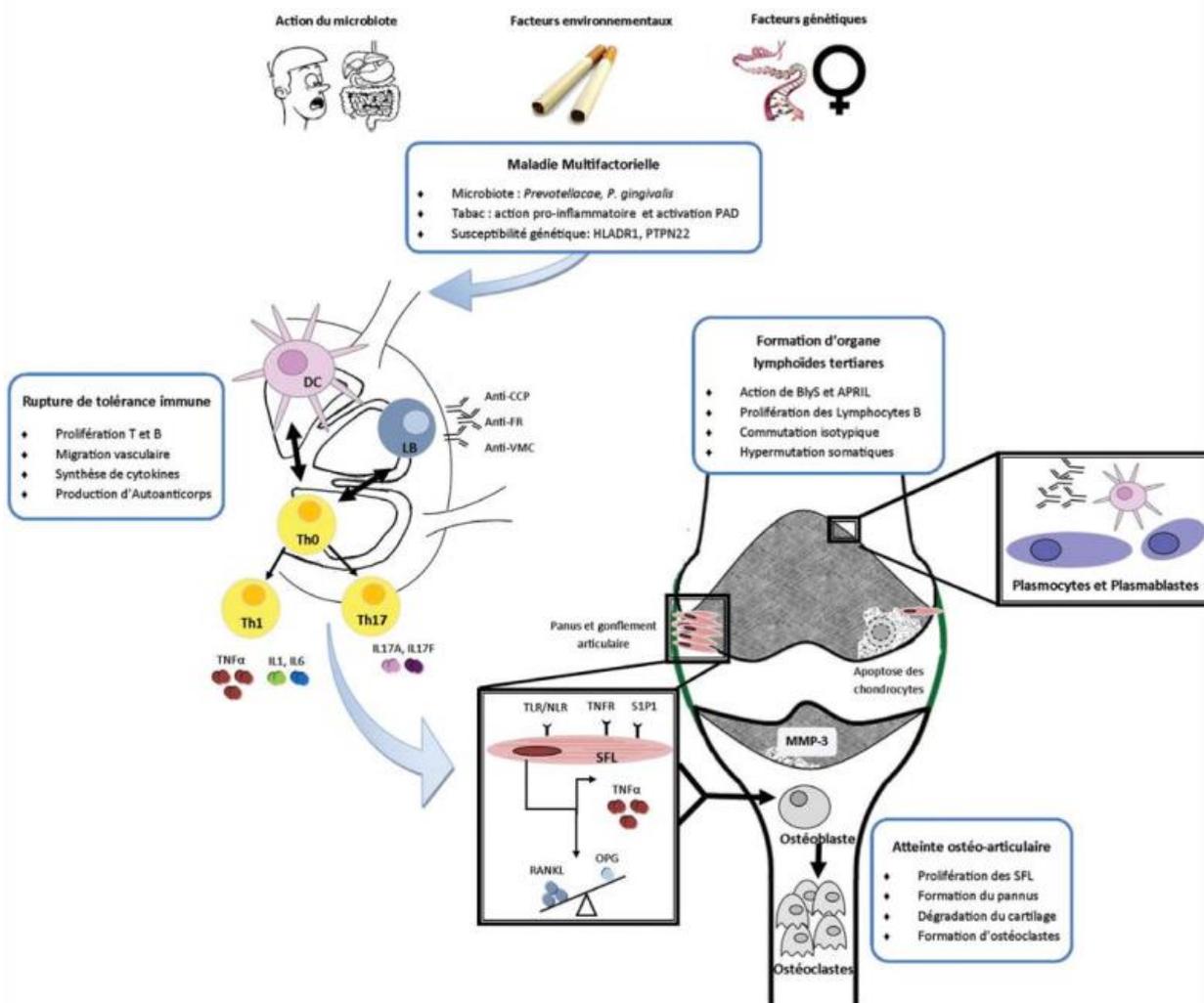


Figure 8: Réaction inflammatoire au cours de la polyarthrite rhumatoïde ²¹

D. Le diagnostic

Le diagnostic repose sur l'association des éléments cliniques, biologiques et radiologiques mais il reste difficile, il n'existe pas à ce jour de marqueurs spécifiques à la PR ²². Dans les formes débutantes, les manifestations ne sont pas flagrantes pourtant il est préférable de diagnostiquer une PR dès le début, augmentant l'efficacité du traitement instauré.

A l'examen clinique, une PR est suspectée devant des douleurs articulaires et un gonflement au niveau des mains et des genoux.

A l'examen biologique (prise de sang), une PR est suspectée lors de la présence d'un syndrome inflammatoire et d'auto-anticorps ²².

Le syndrome inflammatoire est présent dans 90% des cas de PR. Les deux marqueurs importants du syndrome inflammatoire dans la PR sont la VS (vitesse de sédimentation) et la CRP (N<5mg/L). Toutes les protéines de l'inflammation augmentent, ce qui augmente la viscosité du sang et qui augmente la VS. La CRP est une protéine hépatique, sa synthèse est augmentée par IL-6.

Les auto-anticorps recherchés sont le facteur rhumatoïde et l'anticorps anti-peptides-cycliques-citrullinés (anti-CCP). La PR est une maladie auto-immune, il y a une production d'auto-anticorps par l'organisme.

Le facteur rhumatoïde est une IgM dirigée contre les IgG. Il est produit dans l'articulation lésée et libéré dans la circulation sanguine (quantification par ELISA ou néphélométrie). Il est sensible (élevé dans 80% des PR) mais peu spécifique (élevé dans d'autres pathologies ou chez les sujets normaux) et il n'est donc pas suffisant pour affirmer seul le diagnostic.

L'anticorps anti-CCP est dirigé contre les protéines citrullinées. La citrullination est la transformation de l'Arginine en Citrulline sous l'action de la peptidyl-arginine-désiminase (PAD), très sensible à l'inflammation. Cette transformation est naturelle chez tous les individus contrairement à la production d'anticorps anti-CCP par l'organisme (détection et quantification par ELISA). Cet auto-anticorps a une spécificité élevée ²³.

A l'examen d'imagerie médicale, une PR est suspectée devant les résultats des radiographies et/ou des échographies et/ou des imageries par résonance magnétique (IRM) au niveau des mains, des poignets et de toutes les articulations douloureuses ²².

La radiographie peut montrer une érosion osseuse ou un pincement d'interligne (atteinte cartilagineuse). Ces signes radiologiques apparaissent plus tardivement.

L'échographie peut montrer les signes d'une atteinte articulaire par l'hypertrophie inflammatoire de la membrane synoviale, le pincement et l'érosion. Ces signes apparaissent plus rapidement permettant un diagnostic précoce.

L'IRM montre les mêmes signes que l'échographie mais reste peu accessible.

Ces examens d'imagerie médicale sont aussi utilisés afin d'assurer un suivi de la PR et une évaluation de l'efficacité du traitement instauré.

Dans la situation où l'examen radiographique est normal, le diagnostic de PR débutante doit être évoqué sur la base des critères de classification ACR/EULAR (American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism), élaboré par des chercheurs américains et européens en 2010 ²². Le diagnostic de PR est établi avec un score ≥ 6 (*Tableau 2*).

Tableau 2: Critères de classification ACR/EULAR ²²

Type d'atteinte articulaire (0-5)	
1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
Ni FR ni ACPA	0
Au moins un test faiblement positif	2
Au moins un test fortement positif	3
Durée de la synovite (0-1)	
<6 semaines	0
>6 semaines	1
Marqueurs de l'inflammation (0-1)	
Ni CRP ni VS élevée	0
CRP ou VS élevée	1

E. Les critères d'évaluation

Les critères d'évaluation permettent aux médecins d'adapter la prise en charge thérapeutique du patient en fonction de la sévérité de la PR, basée sur la réponse thérapeutique, l'activité de la maladie (inflammation articulaire, importance des lésions séquellaires), et les conséquences globales sur la qualité de vie des patients, l'activité physique et le handicap fonctionnel ²⁴.

Classé selon leur importance, il existe deux types de critères, ceux inclus dans les « critères de jugement principaux » et les autres dans les « critères de jugement secondaires ». Au cours des études sur les anti-JAK, les critères de jugement principaux seront privilégiés afin de comparer l'efficacité thérapeutique avec les mêmes critères d'évaluation ²⁵.

Généralement le critère de jugement principal choisi pour évaluer une réponse thérapeutique, est les critères ACR. Ils ont été développés en 1993 par le Collège Américain de Rhumatologie et recommandés par les sociétés scientifiques internationales l'OMERACT (Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial).

Pour qu'un patient ait une réponse thérapeutique selon l'ACR 20, il est nécessaire qu'il ait au minimum 20 % d'amélioration sur chacun des critères de la liste suivante ²⁶ (Tableau 3) :

Tableau 3 : Critères ACR 20 ²⁶

≥ 20% d'amélioration :
du Nombre d'articulations douloureuses (NAD)
du Nombre d'articulations gonflées (NAG) (nombre de synovites)
≥ 20% d'amélioration pour 3 items parmi les 5 suivants :
* Evaluation de la douleur par le patient ;
* Evaluation globale par le patient ;
* Evaluation globale par le praticien ;
* Auto questionnaire évaluant le statut fonctionnel ;
* Marqueur biologique de l'inflammation.

Le score DAS 28 (disease activity score) peut être un critère de jugement principal de l'activité de la PR, il renseigne aussi sur l'efficacité thérapeutique. Le DAS 28 (forme simplifiée) prend en compte 28 articulations qui sont susceptibles d'être douloureuses et/ou gonflées (épaules, coudes, poignets, articulations métacarpo-phalangiennes, articulations interphalangiennes proximales et les genoux) ²⁷ (Figure 9).



Figure 9 : Représentation schématique des 28 articulations examinées ²⁸

Ce score est calculé par une formule compliquée incluant les critères suivants (Tableau 4):

$$\text{DAS 28-CRP} = 0,56 \sqrt{NAD} + 0,28 \times \sqrt{NAG} + 0,36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0,014 \times \text{EGS} + 0,96$$

Tableau 4 : Score DAS-28 ²⁷

Le nombre d'articulations douloureuses (NAD) (0-28)
Le nombre d'articulations gonflées (NAG) (0-28)
Le niveau en protéine-C-réactive (CRP) (mg/L)
L'évaluation globale de la santé par le patient (EGS) (de 0 = la meilleure à 100 = la pire)

Une rémission est constatée si le score est < 2,6. Un score DAS compris entre 2,6 et 3,2 montre que la PR a une activité faible. Entre 3,2 et 5,1, l'activité est dite modérée. Si le score est >5,1, alors l'activité de la PR est élevée ²⁷. Plus le score DAS est élevé plus la maladie est active et plus le traitement doit être actif (Figure 10).

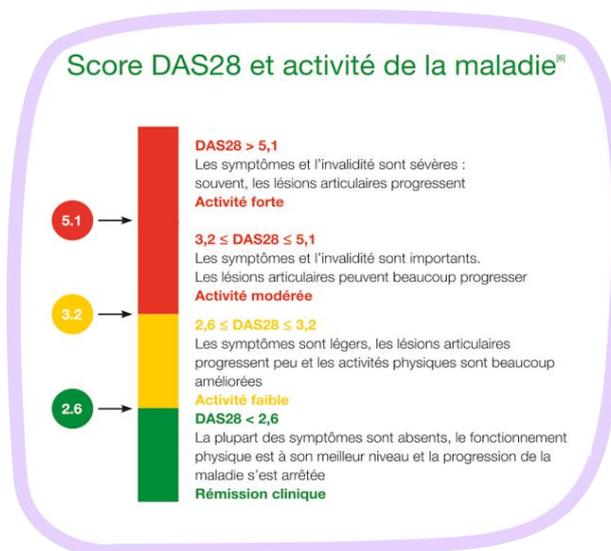


Figure 10 : Score DAS28 et Activité de la maladie ²⁹

Le score de Sharp modifié est aussi utilisé pour évaluer l'activité de la PR. Avec une radiographie, il nous renseigne sur l'atteinte structurale par la présence d'érosions dans les 16 sites articulaires des mains et des 6 sites des pieds ³⁰. Au regard de la complexité du calcul de ce score, le DAS 28 sera privilégié dans la présentation des études cliniques des anti-JAK.

L'évaluation de l'état d'invalidité (HAQ-DI) peut être retrouvée dans les critères de jugement principal. Dans ce questionnaire, les patients signalent la difficulté qu'ils ont à accomplir certaines des activités précisées (s'habiller, manger, marcher, se laver...). Chaque question demande sur une échelle allant de 0 à 3 si les catégories peuvent être exécutées selon la hiérarchie suivante : sans aucune difficulté (échelle 0) ou avec quelques difficultés (échelle 1), avec beaucoup de difficultés (échelle 2) ou si elles ne pas peuvent être réalisables (échelle 3) ³¹.

Le questionnaire comporte 8 domaines tels que l'habillement, le repas, la marche, se lever... Pour chacun d'eux, seule la cotation la plus forte est retenue. A ces domaines s'ajoute deux autres tableaux, le premier liste les aides techniques utilisées lors de ses activités (canne, béquilles, déambulateur...) et le second questionne sur la nécessité d'une tierce personne pour les réaliser (se lever, marcher, hygiène...). Le score attribué est ≥ 2 pour chacun des domaines concernés.

Ainsi, la somme des scores retenus pour les différents domaines et la division du résultat par le nombre de domaine, donne le score HAQ-DI ³².

Le score obtenu est compris entre 0 et 3 avec une moyenne de 1,2 pour les patients atteints de PR contre 0,49 pour la population générale (Tableau 5) ³³.

Tableau 5 : Critères HAQ-DI ²⁴

Etes-vous capable de :	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	Incapable de le faire
Score attribué :	0	1	2	3
Habillement, soins corporels				
> vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
> vous laver les cheveux ?				
Se lever				
> vous lever d'une chaise ?				
> vous mettre au lit et vous lever du lit ?				
Les repas				
> couper votre viande ?				
> porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
> ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
> marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
> monter 5 marches ?				
Hygiène				
> vous laver et vous sécher entièrement ?				
> prendre un bain ?				
> vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
> prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
> vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
> ouvrir une porte de voiture ?				

> dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
> ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
> faire vos courses ?				
> monter et descendre de voiture ?				
> faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?				

F. La prise en charge médicamenteuse

Le traitement d'action immédiate est l'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en première intention associé à des antalgiques si besoin. La corticothérapie (prednisonne faible dose) est envisagée lorsqu'il y a une contre-indication à l'AINS.

Le traitement de fond classique est le méthotrexate en première intention. Si la PR active est sévère, une association de médicaments de fond classiques est envisagée par exemple méthotrexate + sulfasalazine ou méthotrexate + anti-TNF (*Figure 11*)³⁴ (*Annexe 1*).

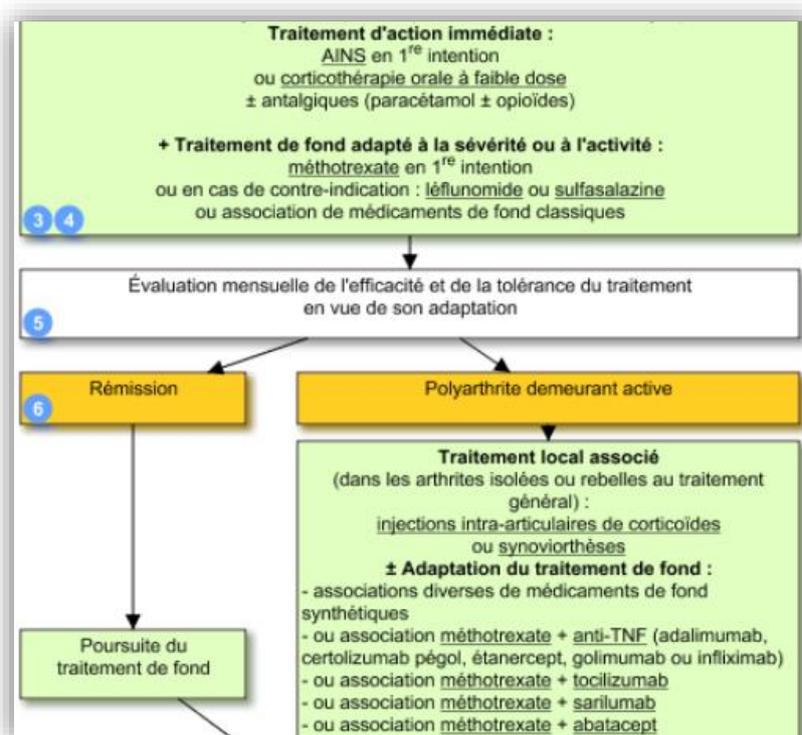


Figure 11: Prise en charge médicamenteuse de la PR³⁴

G. Présentation des essais cliniques des anti-JAK dans la PR

1. XELJANZ® (Tofacitinib)

a) AMM

« XELJANZ® 5mg en association avec du méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : Disease Modifying Antirheumatic Drugs). XELJANZ® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté. »³⁵

Le XELJANZ® a un service médical rendu (SMR) important en raison de l'impact de la PR et de l'intérêt montré pour la petite molécule³⁶. En revanche, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est considérée comme absente (V). Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention après échec des traitements de fond classiques tel que le MTX ou en 3^{ème} intention après échec d'un médicament biologique ou plus, après échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biologiques. L'anti-JAK est aussi suspecté d'augmenter le risque d'événements indésirables cardiovasculaires, infectieux et cancéreux¹³.

En effet, le tofacitinib montre des avantages en termes d'administration orale, d'apparition de la réponse et d'efficacité clinique chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux traitements de fond classiques (csDMARD) ou aux biomédicaments anti-TNF de la polyarthrite rhumatoïde et présentant une CRP > 7mg/L, administré en monothérapie ou en association avec au moins un csDMARD comme le MTX.

b) L'efficacité et la tolérance du tofacitinib

L'évaluation de l'efficacité du tofacitinib (XELJANZ) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) repose principalement sur les résultats de 7 études de phase III, contrôlées, randomisées en double aveugle (*Tableau 6*)¹³.

Tableau 6 : Description des principales études évaluant le tofacitinib¹³

Population étudiée	Naïf de MTX (1 ^{ère} ligne) ¹¹	Réponse inadéquate au MTX			Réponse inadéquate à au moins un DMARD biologique ou non biologique		Réponse inadéquate à anti-TNF
Nom de l'étude	ORAL START	ORAL SCAN	ORAL STANDARD	ORAL STRATEGY	ORAL SOLO	ORAL SYNC	ORAL STEP
Dates	25/01/2010 au 13/03/2013	31/03/2009 au 10/02/2012	20/03/2009 au 10/03/2011	06/08/2014 au 16/12/2016	09/02/2009 au 23/06/2010	18/05/2009 au 17/01/2011	12/10/2009 au 17/03/2011
Comparateur	MTX	Placebo + MTX	Placebo + MTX Adalimumab + MTX ¹²	Adalimumab	Placebo	Placebo	Placebo
Groupe tofacitinib (Monothérapie/ Association)	Monothérapie	Association MTX	Association MTX	Monothérapie et Association MTX	Monothérapie antimalarique autorisé	Association csDMARD	Association MTX antimalarique autorisé
Co-critères principaux de jugement	mTSS¹³ et ACR¹⁴ 70	ACR 20, mTSS, HAQ-DI ¹⁵ et DAS ¹⁶ 28-4(VS) < 2,6	ACR 20, HAQ-DI et DAS28-4(VS) < 2,6	ACR 50	ACR 20, HAQ-DI DAS28-4(VS) < 2,6	ACR 20, HAQ-DI, DAS28-4(VS) < 2,6	ACR 20, HAQ-DI, DAS28-4(VS) < 2,6
Durée	2 ans	2 ans	1 an	1 an	6 mois	1 an	6 mois
Effectif randomisé	958	800	717	1146	611	795	399
Traitements antérieurs reçus	6,8% traités par MTX ¹⁷ , 38,7% par un autre csDMARD et 2 patients avaient été traités par anti-TNF	100% prétraités par MTX, 15,9% par anti-TNF et 4,6% par un autre bDMARD.	100% prétraités par MTX, 7,1% par anti-TNF et 2,1% par un autre bDMARD.	100% prétraités par MTX, 31 à 37% par un autre csDMARD, 4-7% par un anti-TNF, 4-5% par un autre bDMARD	84,9% prétraités par MTX, 66,4% par un autre csDMARD, 16,2% par anti-TNF et 6,7% par autre bDMARD.	99,8% traités par csDMARD dont 84,3% par MTX, 6,6% par anti-TNF et 2,9% par un autre bDMARD	98,5% prétraités par MTX, 30,8% par un autre csDMARD, 99,2% par anti-TNF et 11,5% par bDMARD autre qu'un anti-TNF.
Principaux résultats d'efficacité	Supériorité démontrée versus MTX sur la radiographie (mTSS) et sur l'ACR 70.	Supériorité démontrée versus placebo+ MTX uniquement sur ACR 20 et pas sur la radiographie (mTSS) ¹⁸	Supériorité démontrée vs placebo + MTX sur l'ensemble des critères de jugement, Aucune conclusion versus adalimumab	Non-infériorité tofa+ MTX vs adalimumab + MTX Non-infériorité tofa seul vs tofa+MTX non démontrée	Supériorité démontrée versus MTX sur ACR 20 et HAQ et pas sur la rémission DAS28	Supériorité démontrée versus placebo + csDMARD sur l'ensemble des critères de jugement	Supériorité démontrée versus placebo + MTX sur ACR 20 et HAQ-DI pas sur la rémission DAS28

mTSS : Le *Score de Sharp modifié*, est un indice radiographique permettant l'évaluation des pincements articulaires et de l'érosion osseuse ³⁷.

Dans ces études, deux posologies du tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour ont été évaluées mais seule la posologie 5 mg deux fois par jour a permis au tofacitinib (XELJANZ®) d'obtenir une AMM dans la PR.

1) L'essai ORAL START

➤ Efficacité

L'étude ORAL START a été réalisée chez des patients naïfs de MTX, dont 60% étaient naïfs de DMARD et 40% étaient en échec d'un DMARD autre que le MTX. Donc cette étude est en dehors des indications de l'AMM.

L'efficacité du tofacitinib en monothérapie fut comparée au MTX.

956 patients ont été randomisés en trois groupes : MTX (186 patients) ; Tofacitinib 5mg x 2/j (373 patients) ; Tofacitinib 10mg x 2/j (397 patients). Cette étude mesure la réponse aux critères ACR 70 à 6 mois ¹³.

La supériorité de l'efficacité à 6 mois du tofacitinib (5 ou 10 mg deux fois par jour) en monothérapie, fut significative par rapport au méthotrexate dosé jusqu'à 20 mg. L'amélioration à 70% des critères ACR fut observée chez 25,5% et 37,7% des patients sous le tofacitinib 5mg et 10 mg respectivement, contre 12 % des patients sous méthotrexate ($p < 0,001$ pour les deux dosages par rapport au MTX) (*Figure 12*) ³⁸. Les résultats de suivi à 1 an et à 2 ans ont suggéré un maintien de l'efficacité.

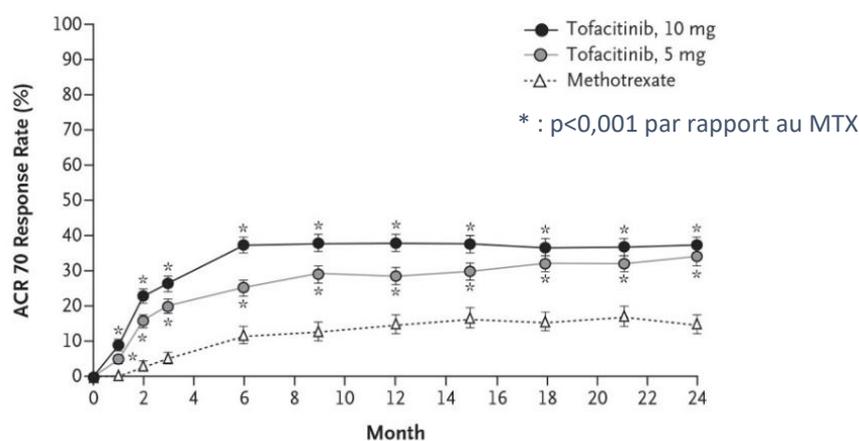


Figure 12 : Taux de réponse aux critères ACR 70 jusqu'à 24 mois ³⁸

➤ Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents

Les infections des voies respiratoires et les troubles gastro-intestinaux sont les événements les plus courants ³⁸ (*Tableau 7*).

Tuberculose et autres infections

Aucune notification de tuberculose n'a été observée.

Le zona est survenu davantage dans les groupes Tofacitinib 5mg et 10mg par rapport à celui du MTX, avec respectivement 3,5%, 4,5% et 1,1% des patients de chaque groupe.

Les effets indésirables graves

Les effets indésirables graves furent d'ordre oncologique avec deux cancers (un lymphome non hodgkinien et une leucémie lymphoïde chronique) du groupe Tofacitinib 5mg, trois cancers (un cancer de la prostate, un lymphome B et un cancer du côlon) du groupe Tofacitinib 10mg et un cancer gastrique du groupe MTX ³⁸.

Dans les trois groupes de traitement, des évènements cardiovasculaires majeurs sont survenus tels qu'un arrêt cardiaque, une insuffisance cardiaque congestive et une ischémie du myocarde.

Tableau 7: Les effets indésirables au cours des 24 mois de l'étude ORAL START ³⁸

Variable	Tofacitinib, 5 mg (N=373)	Tofacitinib, 10 mg (N=397)	Methotrexate (N=186)*
Adverse events — no.	1097	1435	561
Patients with adverse events — no. of patients (%)	297 (79.6)	334 (84.1)	147 (79.0)
Patients with serious adverse events — no. (%)	40 (10.7)	43 (10.8)	22 (11.8)
Patients with serious infection — no. (%)	11 (3.0)†	8 (2.0)‡	5 (2.7)§
Discontinuation of study drug because of adverse event — no. (%)	40 (10.7)	41 (10.3)	25 (13.4)
Confirmed cancer — no.¶	2	3	1
Death — no.	3	1	0

* The mean dose of methotrexate at the end of the adjustment period (month 3) was 18.5 mg per week.

† In the 5-mg tofacitinib group, serious infection events were pneumonia (in 2 patients), herpes zoster, dengue fever, gastrointestinal infection, gastroenteritis, pleural infection, subcutaneous abscess, tonsillitis bacterial infection, sepsis, and erysipelas.

‡ In the 10-mg tofacitinib group, serious infection events were bronchitis, pneumonia, herpes zoster, disseminated herpes zoster, gastroenteritis (in 2 patients), bone tuberculosis, and lower respiratory tract infection.

§ In the methotrexate group, serious infection events were nasopharyngitis, gastroenteritis, sialoadenitis, chronic hepatitis C, and varicella.

¶ An adrenal adenoma that was unconfirmed as malignant or benign was diagnosed in one additional patient, who received tofacitinib at a dose of 5 mg twice daily.

|| One death (from colon cancer) in the 5-mg tofacitinib group and one death (from non-Hodgkin's lymphoma) in the 10-mg tofacitinib group occurred after the study.

2) L'essai ORAL SCAN

➤ Efficacité

L'étude ORAL SCAN est réalisé chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX.

797 patients recevant le MTX en traitement de fond, ont été randomisés en trois groupes : Placebo (160 patients) ; Tofacitinib 5 mg x 2/j (321 patients) ; Tofacitinib 10 mg x 2/j (316 patients).

En cas de non-réponse (réduction du nombre d'articulations douloureuses ou gonflées < 20 %) au bout de 3 mois, les patients du groupe placebo recevaient en aveugle soit du tofacitinib 5 mg (pour 42 patients) ou soit du tofacitinib 10mg (pour 37 patients). Dans tous les cas, les patients du groupe placebo étaient randomisés pour recevoir soit du tofacitinib 5 mg ou du tofacitinib 10mg, à partir du 6^{ème} mois.

L'étude mesure les critères de jugement principaux tels que la réponse ACR 20 à 6 mois, le pourcentage de patients en rémission (DAS28-4(VS) < 2,6) à 6 mois et la variation moyenne de HAQ-DI de l'inclusion à 3 mois.

L'essai ORAL SCAN prouve une amélioration significative sur les trois critères de jugement principaux dans les groupes de patients prenant du tofacitinib par rapport au groupe sans tofacitinib au bout de 6 mois. L'amélioration des critères ACR20 était significativement supérieure dans le bras Tofacitinib 10mg et 5mg par rapport au bras placebo (p<0,001) (Figure 13) ³⁹.

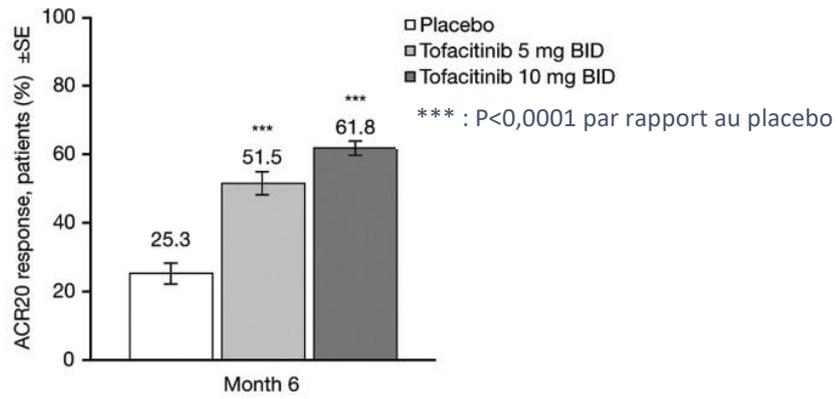


Figure 13 : Taux de réponse aux critères ACR20 à 6 mois ³⁹

Un score de DAS 28 <2,6 signifie que le patient se trouve en rémission clinique. Les patients dans le bras Tofacitinib avaient atteint cette rémission à 16% pour le dosage à 10mg et à 7,2% dans le groupe dosage à 5mg à 6 mois de traitement (Figure 14).

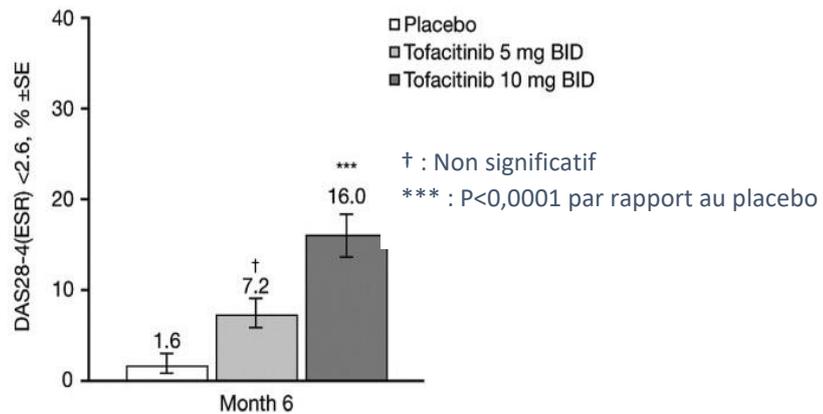


Figure 14 : Taux de rémission, score DAS 28 <2,6 à 6 mois ³⁹

La modification du score HAQ-DI est significative pour les groupes Tofacitinib à 6 mois. C'est avec le tofacitinib 10mg que la qualité de vie est jugée meilleure pour les patients (Figure 15). Une variation du score HAQ-DI au-delà de -0,22 représentée par la ligne horizontale en pointillés, est considérée comme cliniquement significative.

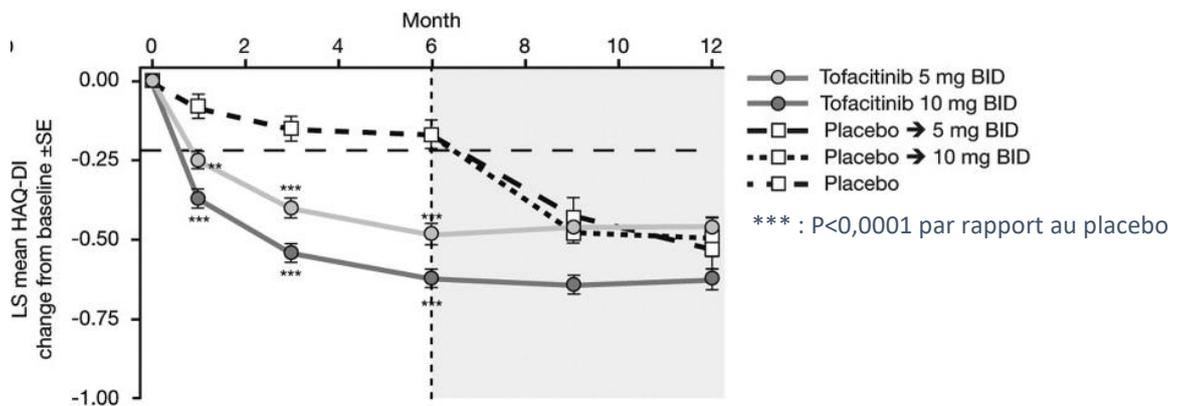


Figure 15: Variation du score HAQ-DI initial de l'inclusion à 6 mois ³⁹

➤ Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents

Les infections et les troubles gastro-intestinaux sont les événements les plus courants apparus au cours des 12 premiers mois.

Tuberculose et autres infections

Une tuberculose lymphatique a été notifiée chez un patient du groupe Tofacitinib 10mg et une candidose chez trois patients des groupes Tofacitinib.

Les effets indésirables graves

L'incidence des infections graves était de 3,68 patients-année pour le placebo, 4,17 patients-année pour le tofacitinib à 5 mg et 2,32 patients-année pour le tofacitinib à 10 mg.

Trois infections opportunistes graves ont été signalés : une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* dans le groupe Tofacitinib 5mg et une sialadénite ainsi qu'une virémie à cytomégalo virus dans le groupe Tofacitinib 10mg.

Des événements cardiovasculaires ont été notifiés chez six patients traités par le tofacitinib tels que l'angine de poitrine, la maladie coronarienne et la sténose de la carotide.

Un infarctus cérébral et deux infarctus lacunaires ont aussi été signalés.

Huit cancers ont été diagnostiqués dans les groupes Tofacitinib : quatre carcinomes basocellulaires, un adénocarcinome gastrique, deux adénocarcinomes du sein et un lymphome non hodgkinien ³⁹.

3) L'étude ORAL STANDARD

➤ Efficacité

L'étude ORAL STANDARD est réalisée chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX.

717 patients recevant le MTX en traitement de fond, ont été randomisés en quatre groupes : Placebo (108 patients) ; Tofacitinib 5 mg x 2/j (204 patients) ; Tofacitinib 10 mg x 2/j (201 patients) ; Adalimumab (204 patients).

En cas de non-réponse (réduction du nombre d'articulations douloureuses ou gonflées < 20 %) au bout de 3 mois, les patients du groupe placebo recevaient en aveugle soit du tofacitinib 5 mg soit du tofacitinib 10 mg. Dans tous les cas, les patients du groupe placebo étaient randomisés pour recevoir soit du tofacitinib 5 mg (56 patients) ou du tofacitinib 10mg (52 patients), à partir du 6^{ème} mois ⁴⁰.

Cette étude mesure la réponse ACR20 à 6 mois, la rémission DAS28-(VS) < 2,6 à 6 mois et la variation de l'HAQ-DI à 6 mois (une variation de -0,22 était considérée comme cliniquement significative) ⁴⁰.

La réponse ACR 20 à 6 mois dans les groupes tofacitinib 10 mg x 2/j et 5 mg x2/j a été supérieure à celle du groupe Placebo (p<0,001). Néanmoins, ce critère principal ne différencie pas le tofacitinib et l'adalimumab. En effet, la réponse positive ACR 20 à la semaine 24 sous tofacitinib atteint 51,5 % avec du 5 mg, 52,6 % avec du 10 mg et arrive à 47,2 % sous adalimumab contre 28,3 % avec le placebo, ces réponses se maintiennent jusqu'au 12^{ème} mois (*Figure 16*).

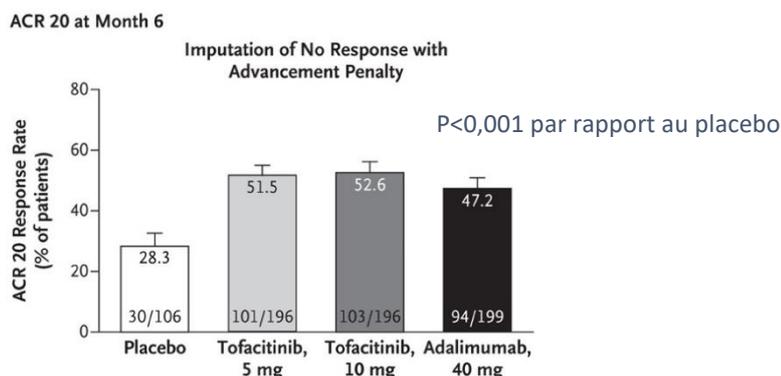


Figure 16 : Taux de réponse aux critères ACR 20 à 6 mois ⁴⁰

Ces résultats mettent en évidence la supériorité du tofacitinib en 2 prises par jour à 5 ou 10 mg contre placebo, mais également une efficacité comparable à celle de l'adalimumab. Les résultats sont aussi concluant concernant le score DAS 28 <2,6 de rémission, avec 12,5 % de personnes concernées sous Tofacitinib 10mg, alors qu'il concerne 6,2% des patients pour le Tofacitinib à 5mg et 6,7% pour l'adalimumab à 40mg (Figure 17).

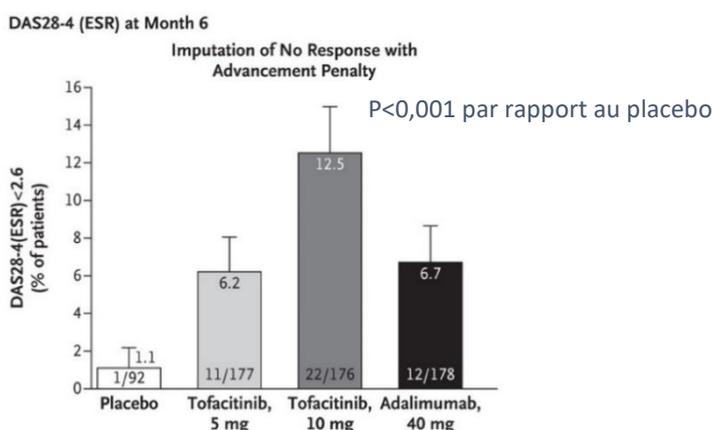


Figure 17 : Taux de rémission, score DAS 28 <2,6 à 6 mois ⁴⁰

Les résultats de la variation du score HAQ-DI vont dans le même sens que les résultats de la réponse aux critères ACR 20, avec une qualité de vie améliorée significativement pour les groupes Tofacitinib et supérieure à l'adalimumab (Figure 18).

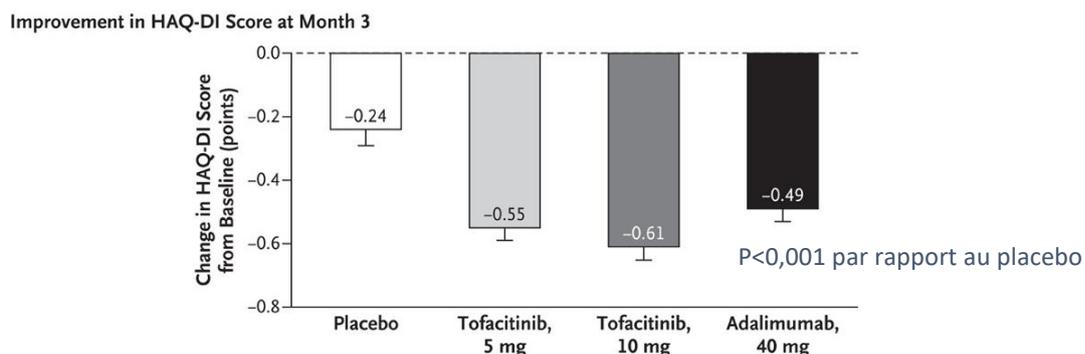


Figure 18 : Variation du score HAQ-DI initial de l'inclusion à 3 mois ⁴⁰

➤ Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents

La prise de tofacitinib augmente le risque d'apparition d'effets indésirables (Tableau 8). Les infections des voies respiratoires et les atteintes gastro-intestinales sont les événements les plus courants.

Tuberculose et autres infections

Deux cas de tuberculoses pulmonaires ont été notifiés dans le groupe Tofacitinib 10mg. Le zona est survenu le plus souvent dans les groupes traités du tofacitinib.

Les effets indésirables graves

Le risque de survenu d'effets indésirables graves et d'infections graves, est augmenté chez les patients du groupe Tofacitinib par rapport au placebo et à l'adalimumab. Les effets indésirables graves furent une thrombose veineuse profonde, une insuffisance cardiaque congestive et deux tuberculoses pulmonaires, survenant dans le groupe Tofacitinib 10mg⁴⁰.

Les infections graves sont survenues chez 3,4% et 4% des patients du groupe Tofacitinib 5mg et 10mg respectivement et 1,5% du groupe Adalimumab.

Des événements cardiovasculaires majeurs sont survenus dans les groupes Tofacitinib et Adalimumab (arrêt cardiaque, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque congestive).

Tableau 8: Les effets indésirables au cours des 12 mois de l'étude ORAL STANDARD⁴⁰

MedDRA System Organ Class	Placebo Followed by Tofacitinib, 5 mg (N=56)	Placebo Followed by Tofacitinib, 10 mg (N=52)	Tofacitinib, 5 mg (N=204)	Tofacitinib, 10 mg (N=201)	Adalimumab, 40 mg (N=204)
Blood and lymphatic system disorders					Bone marrow failure
Cardiac disorders		Atrioventricular block complete	Acute myocardial infarction	Cardiac failure congestive, myocardial infarction	Acute myocardial infarction, cardiac arrest, myocardial infarction, myocardial ischemia
Ear and labyrinth disorders				Vertigo	
Endocrine disorders			Autoimmune thyroiditis		
Eye disorders				Retinal detachment	
Gastrointestinal disorders	Salivary-gland calculus	Ileus	Gastroenteritis	Anal polyp, diverticular perforation, peptic ulcer hemorrhage	Abdominal hernia, hematemesis, melena
General disorders and administration site conditions		Liver disorder	Impaired healing	Pyrexia	Chest pain
Hepatobiliary disorders		Cholelithiasis	Cholelithiasis, cholecystitis infective		Cholecystitis acute
Infections and infestations	Sialoadenitis		Cellulitis (two patients), herpes zoster, localized infection, lung abscess, osteomyelitis, pneumonia (two patients), salpingo-oophoritis, septic shock, abscess jaw	Arthritis bacterial, cellulitis, clostridial infection, herpes zoster, labyrinthitis, pneumonia, pulmonary tuberculosis (two patients), urinary tract infection	Breast abscess, breast cellulitis, erysipelas, gallbladder empyema
Injury, poisoning, and procedural complications			Femur fracture, humerus fracture (two patients), tibia fracture, lower-limb fracture, multiple fractures, tendon disorder, tendon rupture	Femur fracture, fibular fracture, tendon rupture	Femur fracture, joint dislocation
Metabolism and nutrition disorders			Diabetes mellitus		
Musculoskeletal and connective tissue disorders				Rheumatoid arthritis, † spinal column stenosis	Bursitis, rheumatoid arthritis, † spondyloarthritis
Neoplasm benign, malignant, and unspecified, including cysts and polyps		Neuroma	Salivary-gland neoplasm, hair follicle tumor benign, metastatic renal-cell carcinoma, non-small-cell lung cancer	Cholesteatoma, cervix carcinoma, ovarian germ-cell teratoma benign	Non-small-cell lung cancer
Nervous system disorders	Dysarthria, ischemic stroke			Headache	
Pregnancy, puerperium, and perinatal conditions					Drug exposure during pregnancy
Reproductive system and breast disorders		Ovarian cyst	Cervix disorder, metrorrhagia, ovarian torsion		
Renal and urinary disorders				Renal failure acute	IgA nephropathy
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Pulmonary sarcoidosis	Interstitial lung disease	Chronic obstructive pulmonary disease, pleuritic pain		Hydrothorax
Skin and subcutaneous tissue disorders			Prurigo		
Vascular disorders				Deep-vein thrombosis	

* Events are listed according to the system organ classes in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*, version 13.1, and according to "preferred terms."
† Investigators were at liberty to report rheumatoid arthritis as an adverse event, usually when the disease required that the patient be hospitalized.

4) L'essai ORAL SOLO

➤ Efficacité

L'étude ORAL SOLO a été réalisé chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à au moins un DMARD (classique ou biologique).

L'efficacité du tofacitinib en monothérapie a été comparée au placebo.

611 patients ont été randomisés en trois groupes : Placebo (122 patients) ; Tofacitinib 5mg x 2/j (243 patients) ; Tofacitinib 10mg x 2/j (245 patients).

En cas de non-réponse (réduction du nombre d'articulations douloureuses ou gonflées < 20 %) à 3 mois, les patients du groupe placebo recevaient du tofacitinib 5mg ou 10mg.

Cette étude mesure la réponse ACR20 à 3 mois, la rémission DAS28-(VS) < 2,6 à 3 mois et la variation de l'HAQ-DI de l'inclusion à 3 mois (une variation de -0,22 était considérée comme cliniquement significative) ⁴⁰.

A 3 mois, la réponse ACR20 dans les groupes tofacitinib 10 mg x 2/j et 5 mg x2/j a été supérieure à celle du groupe placebo (p<0,001).

Par exemple, deux fois plus de patients sous Tofacitinib 5mg en monothérapie sont répondeurs (ACR20 à 60%) par rapport au placebo (*Figure 19*) ⁴¹.

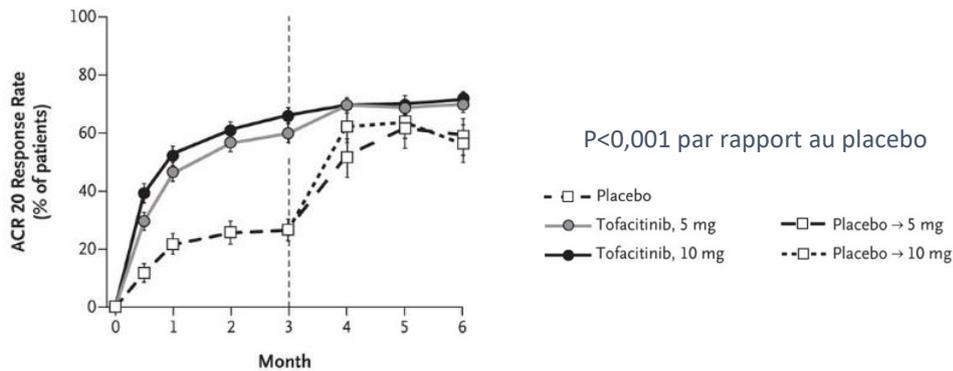


Figure 19 : Taux de réponses selon les critères ACR20 à 3 mois ⁴¹

Un autre atout est que ces petites molécules agissent très vite. Une réponse significative est obtenue dès 2 semaines lors de l'évaluation du score ACR20 avec 30% de patients concernés et 60% à 3 mois en monothérapie (*Figure 20*).

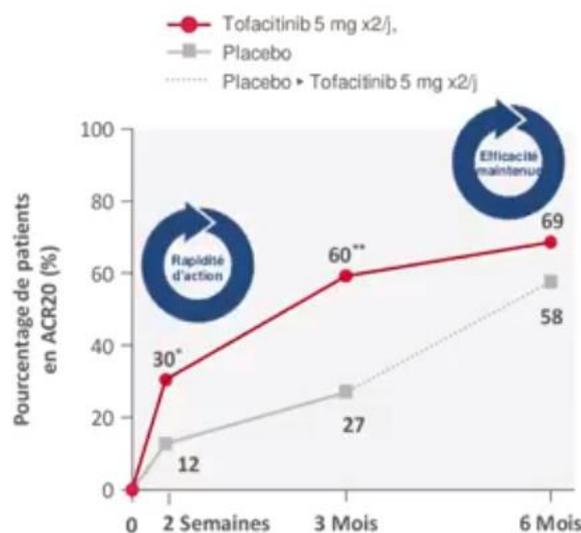


Figure 20 : Rapidité d'action du tofacitinib ⁴⁵

La supériorité de la posologie de 10 mg et de 5 mg par rapport au placebo a aussi été démontrée sur la capacité fonctionnelle et l'amélioration de la qualité de vie avec le score HAQ-DI ($p < 0,001$) (Figure 21).

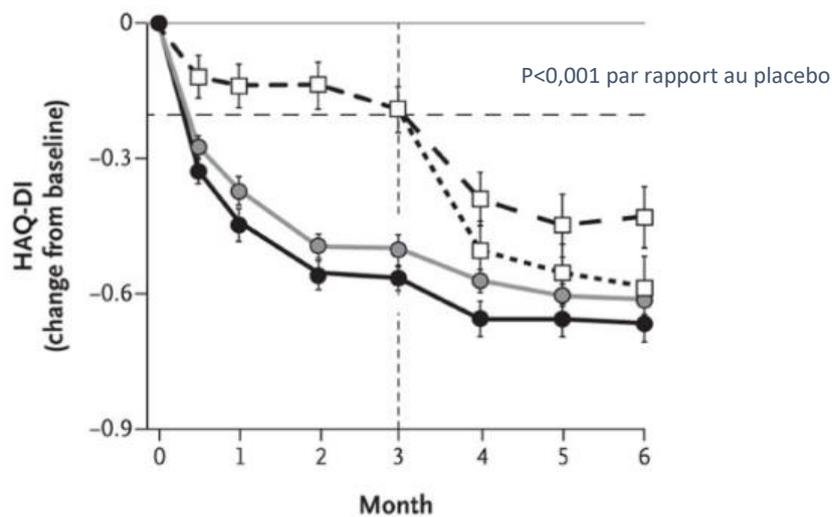


Figure 21 : Variation du score HAQ-DI initial de l'inclusion à 3 mois ⁴¹

En revanche, aucune différence significative entre le groupe Tofacitinib et le placebo n'a été démontrée sur la rémission DAS 28 $< 2,6$ à 3 mois.

➤ Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents

La prise de tofacitinib augmente le risque d'apparition d'effets indésirables par rapport au placebo (Tableau 9). Les infections des voies respiratoires, les maux de tête et les diarrhées sont les événements les plus courants ⁴¹.

Tuberculose et autres infections

Un cas d'épanchement pleural tuberculeux a été suspecté mais sans confirmation du diagnostic de tuberculose par analyse du liquide. Un patient a présenté un zona non disséminé. Ces infections sont survenues chez les patients du groupe Tofacitinib ⁴¹.

Les effets indésirables graves

Les effets indésirables graves furent une insuffisance cardiaque congestive apparue chez deux patients ayant des antécédents cardiovasculaires prenant le tofacitinib 10mg, une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire survenant dans le groupe initial placebo puis mis sous tofacitinib 5mg ⁴¹.

Des infections graves sont survenues chez un patient du groupe Tofacitinib 5mg (une cellulite), des patients du groupe Tofacitinib 10mg (un abcès du foie, une bronchite, un épanchement pleural tuberculeux et une pyélonéphrite) et deux patients du groupe placebo dont l'un a été remplacé par le tofacitinib 5mg après 3 mois (2 cellulites) ⁴¹.

Tableau 9 : les effets indésirables au cours des 6 mois de l'étude ORAL SOLO ⁴¹

MedDRA System Organ Class	Placebo followed by Tofacitinib, 5 mg (N=61) [†]	Placebo followed by Tofacitinib, 10 mg (N=61) [†]	Tofacitinib, 5 mg (N=243)	Tofacitinib, 10 mg (N=245)
Blood and lymphatic system disorders			Thrombocytopenia	
Cardiac disorders				Atrial fibrillation, cardiac arrest, cardiac failure congestive, [‡] myocardial infarction [‡]
Ear and labyrinth disorders				Vertigo
Gastrointestinal disorders				Vomiting
General disorders and administrative site conditions				Asthenia, multiorgan failure
Hepatobiliary disorders				Cholecystitis
Infections and infestations	Cellulitis [§]		Cellulitis	Bronchitis; liver abscess; pleural effusion; pyelonephritis, chronic
Injury, poisoning, and procedural complications			Lower limb fracture, humerus fracture, patella fracture	
Metabolic and nutrition disorders			Hypoglycemia	Diabetes mellitus, hyponatremia, hyperkalemia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Rheumatoid arthritis [¶]			
Neoplasm benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)		Uterine leiomyoma [§]		Non-small-cell lung cancer
Nervous system disorders	Grand mal convulsion, transient ischemic attack			
Reproductive system and breast disorders		Uterine polyp [§]		
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Pulmonary embolism	Sleep apnea syndrome	COPD	COPD, pulmonary fibrosis
Surgical and medical procedures				Abdominoplasty, breast prosthesis user
Vascular disorders	Deep-vein thrombosis			

* Events are listed according to the system organ classes and "preferred terms" in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), version 13.0. COPD denotes chronic obstructive pulmonary disease.

[†] All the events in these groups occurred before the switch from placebo to tofacitinib (i.e., during months 0 to 3), except for one instance each of cellulitis, uterine leiomyoma, and uterine polyp, which occurred during months 3 to 6.

[‡] There was a total of four events of cardiac failure congestive in three patients.

[¶] This event refers to worsening rheumatoid arthritis.

[§] In each case, two instances occurred in one patient.

^{||} There was a total of three events of COPD in three patients.

5) L'essai ORAL SYNC

➤ Efficacité

L'étude ORAL SYNC a été réalisée chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un moins un DMARD (classique ou biologique).

L'efficacité du tofacitinib a été comparée au placebo.

792 patients recevant un csDMARD classique en traitement de fond, ont été randomisés en trois groupes : Placebo (159 patients) ; Tofacitinib 5mg x 2/j (315 patients) ; Tofacitinib 10mg x 2/j (318 patients) ⁴².

Cette étude mesure la réponse ACR20 à 6 mois, la rémission DAS28-(VS) < 2,6 à 6 mois et la variation de l'HAQ-DI de l'inclusion à 3 mois (une variation de -0,22 était considérée comme cliniquement significative).

A 6 mois, la réponse ACR 20 dans les groupes tofacitinib aux doses 5mg et 10mg, a été significativement supérieure (avec respectivement 58%, 53% de réponses positives) à celle du groupe placebo (31%) (p<0,0001). La rémission à 6 mois est aussi significativement supérieure pour les patients recevant du tofacitinib que du placebo (p<0,0001).

A 3 mois, les patients recevant un tofacitinib ont obtenu une amélioration de leur capacité fonctionnelle significative par rapport au placebo (p<0,0001). L'essai ORAL SYNC montre une diminution à 3 mois de 0,46 et 0,56 points de l'impotence dans les groupes Tofacitinib 5mg ou 10mg respectivement contre 0,21 points dans le groupe Placebo ⁴³.

6) L'essai ORAL STEP

➤ Efficacité

L'étude ORAL STEP a été réalisée chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un moins un anti-TNF.

399 patients recevant le MTX en traitement de fond, ont été randomisés en trois groupes : Placebo (132 patients); Tofacitinib 5mg x 2/j (133 patients) ; Tofacitinib 10mg x 2/j (134 patients). Au bout de 3 mois, les patients du groupe placebo recevaient soit du tofacitinib 5 mg (66 patients) ou du tofacitinib 10 mg (66 patients).

Cette étude mesure la réponse ACR 20, l'HAQ-DI et la proportion de patients atteignant un DAS28-4 (VS) < 2,6¹³.

L'essai ORAL STEP met en lumière la réponse positive des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde au fil du temps selon les différents critères ACR. On peut constater dès 2 semaines que sous Tofacitinib 5mg ou 10mg, 41,7% (p<0,0024) et 48,1% (p<0,0001) des patients respectivement ont eu une amélioration suivant les critères ACR 20 contre 28% avec le placebo (Figure 22)⁶.

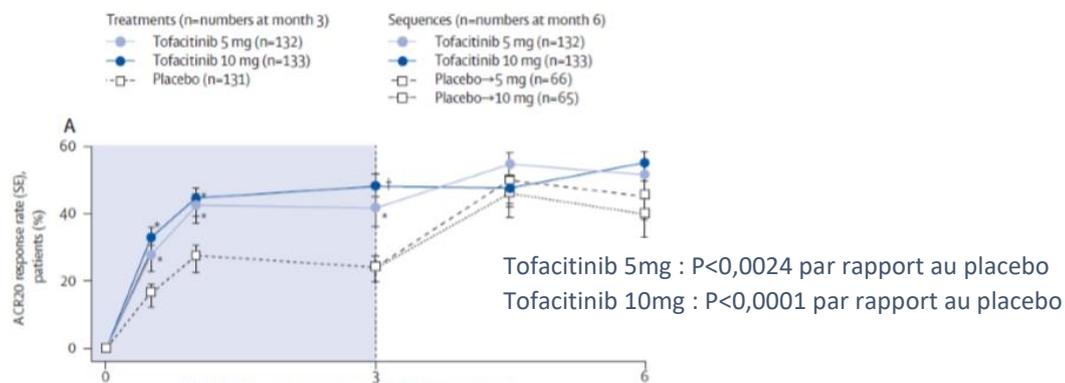


Figure 22: Taux de réponse aux critères ACR20 à 3 mois⁶

On peut observer une rémission clinique avec le DAS 28 < 2,6 augmentée dans les groupes Tofacitinib jusqu'à 3 mois⁴⁴.

L'essai ORAL STEP montre une diminution significative à 3 mois de 0,43 (p<0,0001) et 0,46 (p<0,001) points de l'impotence dans les groupes Tofacitinib 5mg ou 10mg respectivement contre 0,18 points dans le groupe Placebo (Figure 23)⁴⁴.

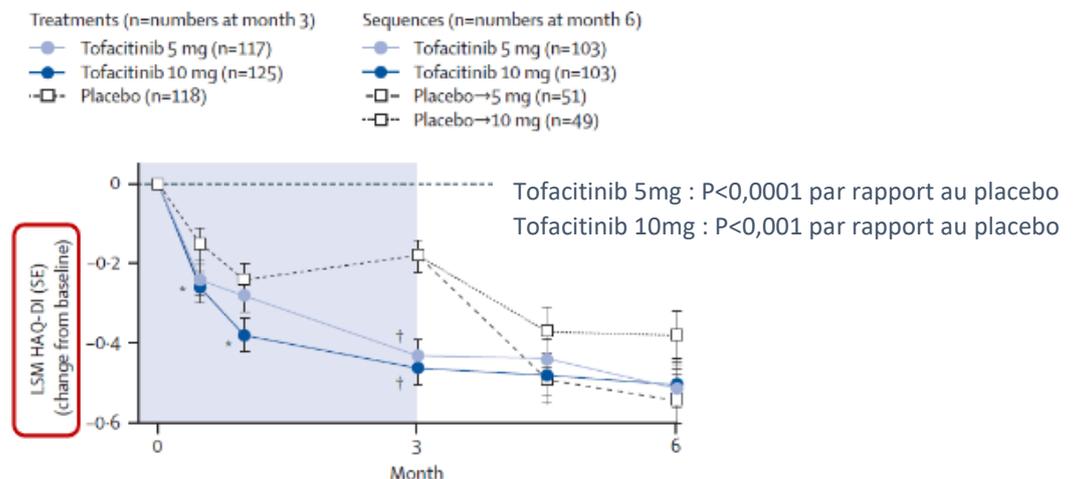


Figure 23 : Variation du score HAQ-DI de l'inclusion à 3 mois⁶

Bien que cette réponse à 3 mois de l'ACR 20 dans les groupes Tofacitinib 10 mg x 2/j et 5 mg x 2/j a été supérieure à celle du groupe placebo et que la supériorité de la posologie de 10 mg et de 5 mg au placebo a aussi été démontrée sur la capacité fonctionnelle (HAQ-DI), la supériorité du tofacitinib 5 mg au placebo en termes de rémission DAS 28 n'a pas été démontrée (l'intervalle de confiance de la différence inclut 0).

7) Synthèse de l'efficacité du tofacitinib dans les cinq essais multicentriques de phase III, suivant les indications de l'AMM, chez les patients atteints de PR

La figure 24 présente les cinq essais de phase III en adéquation avec l'AMM (ORAL SOLO, ORAL SYNC, ORAL SCAN, ORAL STANDARD et ORAL STEP).

Les essais (ORAL SCAN, ORAL STANDARD et ORAL STEP) montrent qu'en association au MTX, le tofacitinib a toujours une efficacité plus importante par rapport au placebo ($p < 0,001$) chez les patients atteints de PR après une intolérance au MTX ou aux anti-TNF.

L'essai (ORAL STANDARD) démontre que le tofacitinib associé au MTX, a au moins la même réponse selon les critères ACR20 que l'anti-TNF associé au MTX après un échec au MTX seul (Figure 24)⁴⁵.

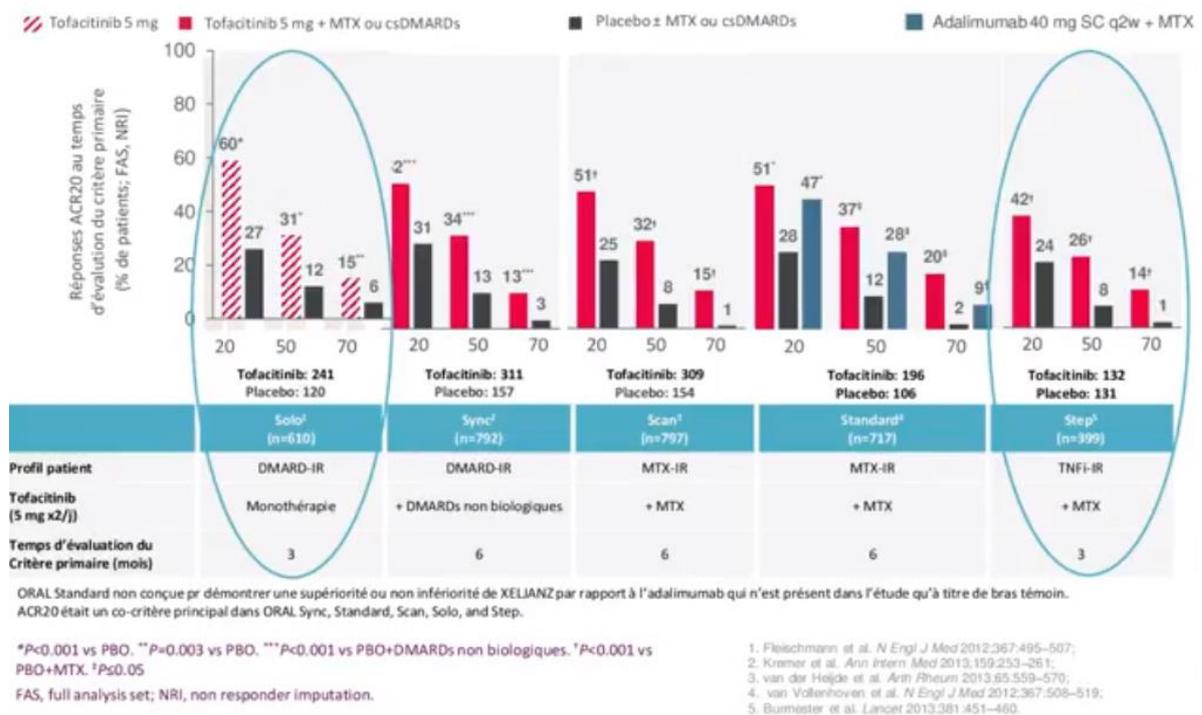


Figure 24 : Taux de réponses aux critères ACR 20 des études ORAL⁴⁵

8) Synthèse de la tolérance du tofacitinib dans les cinq essais multicentriques de phase III suivant les indications de l'AMM, chez les patients atteints de PR

Les effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables notifiés les plus fréquents au cours des trois premiers mois (survenant chez ≥ 2 % des patients traités par tofacitinib en monothérapie ou en association avec un csDMARD)

étaient les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées, la rhinopharyngite et la diarrhée (*Tableau 10*)⁴⁶.

*Tableau 10 : Evènements indésirables notifiés chez ≥1% des patients atteints de PR, dans l'ensemble des essais de phase III sur 3 mois*⁴⁶

Appareil ou système/manifestation indésirable	XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j. (n = 1216)	Placebo (n = 681)	Adalimumab à 40 mg toutes les 2 sem. par voie s.-c. (n = 204)
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	53 (4,4)	23 (3,4)	7 (3,4)
Rhinopharyngite	48 (3,9)	19 (2,8)	7 (3,4)
Infection des voies urinaires	25 (2,1)	12 (1,8)	7 (3,4)
Bronchite	14 (1,2)	10 (1,5)	4 (2,0)
Troubles sanguins et lymphatiques			
Anémie	15 (1,2)	8 (1,2)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypercholestérolémie	12 (1,0)	3 (0,4)	1 (0,5)
Troubles du système nerveux			
Céphalées	54 (4,4)	15 (2,2)	5 (2,5)
Étourdissements	13 (1,1)	8 (1,2)	3 (1,5)
Troubles vasculaires			
Hypertension	20 (1,6)	7 (1,0)	0
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	45 (3,7)	16 (2,3)	2 (1,0)
Nausées	32 (2,6)	18 (2,6)	3 (1,5)
Dyspepsie	19 (1,6)	11 (1,6)	3 (1,5)
Douleur épigastrique	23 (1,9)	5 (0,7)	3 (1,5)
Vomissements	21 (1,7)	10 (1,5)	0
Constipation	16 (1,3)	6 (0,9)	2 (1,0)
Gastrite	12 (1,0)	7 (1,0)	0
Gastro-entérite	12 (1,0)	5 (0,7)	0
Troubles hépatobiliaires			
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	14 (1,2)	7 (1,0)	1 (0,5)
Atteintes des tissus musculo-squelettiques ou conjonctifs			
Polyarthrite rhumatoïde	17 (1,4)	17 (2,5)	1 (0,5)
Dorsalgie	18 (1,5)	5 (0,7)	1 (0,5)
Arthralgie	13 (1,1)	16 (2,3)	4 (2,0)
Effets généraux ou réaction au point d'administration			
Œdème périphérique	17 (1,4)	16 (2,3)	3 (1,5)
Pyrexie	13 (1,1)	5 (0,7)	1 (0,5)

Les effets indésirables graves au cours des trois premiers mois

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient l'arthrose et les infections graves, notamment la pneumonie, la cellulite, le zona et les infections des voies urinaires. Les infections sont dites graves lorsque l'injection d'antibiotiques par voie parentérale ou l'hospitalisation est nécessaire. Elles sont survenues chez 0,7% des patients (2,8 événements/100 patient-années) traités par Tofacitinib contre 0,2% des patients (0,6 événement/100 patients-années) recevant le

placebo. Les essais prolongés d'une durée de 12 mois, ont mis en évidence la survenue des infections graves chez 2,4 % des patients (3,2 événements/100 patient-années) traités par Tofacitinib 5 mg ⁴⁶.

Les cancers (excluant les cancers de la peau non mélanomes)

Au cours des 3 premiers mois, 2 cas de cancers ont été notifiés (0,2 %) (0,7 événement/100 patient-années) chez des patients traités par Tofacitinib contre une absence de cas par la prise de placebo. Après 12 mois d'exposition, 5 cas de cancers ont été notifiés dans le groupe Tofacitinib 5mg et 8 cas dans le groupe Tofacitinib 10mg.

Les cancers de la peau non mélanomes

Au cours des trois premiers mois, 2 cas de cancers de la peau non mélanomes ont été notifiés (0,2 %) chez des patients traités par Tofacitinib (0,7 événement/100 patient-années) contre un cas parmi les patients recevant le placebo.

9) L'essai de phase IV

Contexte

En février 2019, une étude ouverte de pharmacovigilance « A3921133 » entreprise par le laboratoire Pfizer suite aux exigences de la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis, a mis en lumière une élévation du risque d'embolie pulmonaire et de décès chez des patients de plus de 50 ans souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire associé (tabagisme actif, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, antécédents de maladie coronarienne, antécédents familiaux de maladie coronarienne, manifestations extra-articulaires associées à la polyarthrite rhumatoïde) ou une tumeur maligne ⁴⁷. Elle compte au total 4414 patients inscrits, randomisés en trois groupes : Tofacitinib 5mg x 2/j ; Tofacitinib 10mg x 2/j et Anti-TNF α injecté en SC (adalimumab 40mg/2semaines ou étanercept 50mg/semaine) ⁴⁸.

Dans l'objectif d'évaluer le risque cardiovasculaire à une posologie plus forte, ces patients recevaient une dose de 10mg deux fois par jour de tofacitinib (en association avec le MTX). Cette étude compare l'innocuité du tofacitinib par rapport à un anti-TNF α . Débuté en mars 2014, elle est toujours en cours.

L'étude révèle une incidence globale d'embolies pulmonaires par patient-année 6 fois plus élevée chez les patients prenant le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport aux patients témoins sous anti-TNF (*Tableau 11*) et 3 fois plus élevée par rapport aux autres études du programme tofacitinib.

De même, la mortalité toute cause est aussi plus élevée chez les patients prenant le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport aux patients témoins sous anti-TNF et sous tofacitinib 5 mg deux fois par jour ⁴⁷.

Tableau 11 : Données préliminaires de l'étude A3921133 ⁴⁷

	Groupe 10 mg de tofacitinib 2 fois par jour (n = 3 884 patient-années)	Groupe contrôle anti-TNF (n = 3 982 patient-années)
Incidence globale d'embolie pulmonaire par patient-années	19 cas	3 cas
Mortalité toutes causes	45 décès toutes causes confondues	25 décès toutes causes confondues

Ce signal a ouvert une enquête menée par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA). En attendant le compte rendu du rapport, les patients de l'étude A3921133 auront une dose réduite de 5mg deux fois par jour pour la durée restante de l'étude ⁴⁹.

En juin 2019 l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et l'EMA ont aussi par sécurité, mis en place une restriction d'utilisation du XELJANZ® (tofacitinib), chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités à des doses élevées de 10mg deux fois par jour. En France, cette dose est uniquement indiquée dans le traitement de la rectocolite hémorragique. La dose de tofacitinib administrée est alors limitée à la posologie de 5mg deux fois par jour.

Ce risque potentiel d'embolie pulmonaire justifie une réévaluation du rapport bénéfice/risque par le plan de gestion des risques (PGR).

Le plan de gestion des risques (PGR)

Le PGR peut renforcer la surveillance de la pharmacovigilance sur certains risques engendrés par un médicament et découverts lors des études de sécurité d'emploi post-AMM ⁵⁰.

Le PGR de XELJANZ® permet d'identifier, qualifier, prévenir ou diminuer les risques liés à son administration.

L'étude ORAL SEQUEL

Suite à ce signal, l'ANSM a ressorti les résultats d'une étude de longue durée afin de récupérer des informations supplémentaires et compléter les données déjà disponibles, au sujet des risques cardiovasculaires encourus. Il s'agit de l'étude ORAL SEQUEL dirigée par le laboratoire Pfizer. Elle portait sur la tolérance au tofacitinib de 4481 patients atteints de PR et ayant déjà participé aux essais cliniques de phase I, II et III. Ces patients poursuivaient l'anti-JAK à leur dose deux fois par jour soit du tofacitinib 5mg (1123 patients) soit tofacitinib 10mg (3358 patients), pendant 114 mois (de février 2007 à novembre 2016 soit 9,5 années) ⁵¹. Le traitement de fond classique (csDMARD) était maintenu. Cette étude met alors en évidence les événements indésirables pouvant survenir sur le long terme.

Tuberculose et autres infections

C'est au cours de l'étude de longue durée que des patients ont présenté une tuberculose. Cette dernière est survenue chez 0,6 % des patients (0,15 événement/100 patient-années) traités par Tofacitinib, chez 0,4 % des patients (0,10 événement/100 patient-années) traités par Tofacitinib 5mg et chez 0,6 % des patients (0,17 événement/100 patient-années) traités par Tofacitinib 10mg. De même, des infections graves ont été notifiées, notamment la pneumonie, la cellulite, l'appendicite, la diverticulite, la gastro-entérite, l'infection des voies urinaires et le zona.

Dans 96% des cas, le zona déclaré est sans gravité. Son incidence est de 2,3/100 patient-années dans le groupe Tofacitinib 5mg et de 3,7/100 patient-années dans le groupe Tofacitinib 10mg.

Les infections opportunistes (excluant la tuberculose) ont une incidence à 0,1/100 patient-années dans le groupe Tofacitinib 5mg et de 0,5/100 patient-années dans le groupe Tofacitinib 10mg ⁵¹.

Les cancers (excluant les cancers de la peau non mélanomes)

Les cancers notifiés les plus fréquents, incluant les cancers notifiés au cours de l'étude de longue durée, étaient les cancers du poumon et du sein, le cancer gastrique, le cancer colorectal, le cancer des cellules rénales, le cancer de la prostate, les lymphomes et les mélanomes malins.

L'incidence des cancers (excluant les cancers de la peau non mélanomes) est de 0,8/100 patient-années chez les patients traités par Tofacitinib.

Les cancers de la peau non mélanomes

Au cours de l'essai de longue durée, 2,6% de l'ensemble des patients traités par Tofacitinib ont présenté un cancer de la peau non mélanome (0,71 événement/100 patient-années), 2,5 % des patients (0,6 événement/100 patient-années) traités par Tofacitinib 5 mg et de 2,6 % des patients (0,75 événement/100 patient-années) traités par Tofacitinib 10mg ⁵¹.

Les évènements cardiovasculaires majeurs

Les évènements cardiovasculaires majeurs sont survenus (<1%) principalement chez les patients traités par Tofacitinib, tels que l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde. L'incidence des évènements cardiovasculaires majeurs est de 0,4/100 patient-années. Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires ont chacune une incidence à 0,1/100 patient-années chez les patients traités par Tofacitinib.

2. OLUMIANT® (Baricitinib)

a) AMM

« OLUMIANT® 2mg et 4mg est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. » ⁵²

OLUMIANT® a un service médical rendu (SMR) important ³⁶. En revanche, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est considérée comme absente (V). Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention après échec des traitements de fond classiques tel que le MTX ou en 3^{ème} intention après échec d'un médicament biologique ou plus, après échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biologiques. L'anti-JAK est aussi suspecté d'augmenter le risque d'évènements indésirables cardiovasculaires, infectieux et cancéreux ¹⁶.

En effet, le baricitinib montre des avantages en termes d'administration orale, d'apparition de la réponse et d'efficacité clinique chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux traitements de fond classiques (csDMARD) ou aux biomédicaments anti-TNF de la polyarthrite rhumatoïde et présentant une CRP > 7mg/L, administré en monothérapie ou en association avec au moins un csDMARD comme le MTX.

b) L'efficacité et la tolérance du baricitinib

L'évaluation de l'efficacité du baricitinib 4 mg et 2 mg par jour par voie orale dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) repose principalement sur les résultats de quatre études de phase III.

Ces études ont été réalisées chez des patients adultes ayant une PR active, modérée à sévère, diagnostiquée conformément aux critères ACR/EULAR 2010. Elles ont été contrôlées par rapport à un placebo et/ou un comparateur actif comme l'HUMIRA® (Adalimumab) et randomisées en double aveugle (*Tableau 12*).

Tableau 12: Description des principales études évaluant le baricitinib ¹⁶

Etude Date de l'inclusion 1 ^{er} patient –dernier	Naïfs de MTX ¹⁰ (hors AMM)	Echec des traitements de fond classiques (csDMARD)		Echec d'au moins un anti-TNF
		Echec du MTX	Echec des csDMARD	
	RA-BEGIN (JADZ) 02/01/2013 au 26/08/2015	RA-BEAM (JADV) 23/10/2012 au 29/09/2015	RA-BUILD (JADX) 10/01/2013 au 19/12/2014	RA-BEACON (JADW) 23/01/2013 au 02/09/2014
Description	Contrôlée versus MTX randomisée, en double aveugle, double-placebo	Contrôlée versus placebo et adalimumab randomisée, en double aveugle, double-placebo	Contrôlée versus placebo randomisée, en double aveugle, double-placebo	Contrôlée versus placebo randomisée, en double aveugle, double-placebo

1) L'essai RA BEGIN

➤ Efficacité

L'étude RA BEGIN a été réalisée chez des patients naïfs de tous traitements de fond. L'efficacité du baricitinib en monothérapie et en association au MTX, fut comparée au MTX pendant 52 semaines.

584 patients ont été randomisés en trois groupes : MTX (210 patients) ; Baricitinib 4mg (159 patients) ; MTX + Baricitinib 4mg (215 patients).

Cette étude ne peut être retenue pour l'évaluation de l'efficacité dans l'indication de l'AMM car la population incluse naïve de traitement de fond, ne correspond pas à celle retenue par l'AMM. Elle sera néanmoins décrite car elle a permis de valider l'utilisation du baricitinib en monothérapie ¹⁶.

La réponse aux critères ACR 20 à la semaine 24, est de 77 % pour le groupe Baricitinib 4mg contre 62 % pour le groupe MTX ($p \leq 0,001$ pour la non-infériorité et $p < 0,01$ pour la supériorité du baricitinib par rapport au MTX) (Figure 25) ⁵³.

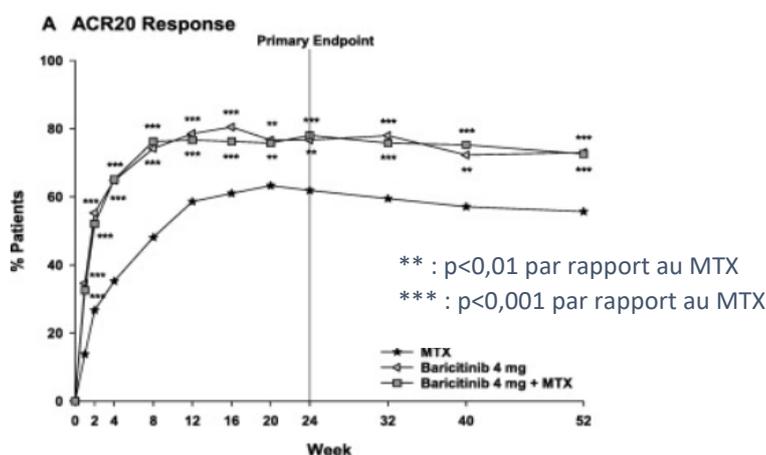


Figure 25 : Taux de réponse aux critères ACR 20 à la semaine 24 ⁵³

➤ Tolérance

La prise du MTX associée au baricitinib augmente le risque d'apparition d'effets indésirables et d'infections par rapport aux monothérapies (Tableau 13) ⁵³.

Les effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires supérieures et urinaires.

Tuberculose et autres infections

Aucun cas de tuberculose n'a été mentionné.

A 52 semaines, le zona est survenu chez deux patients du groupe MTX (<1%), chez quatre patients du groupe Baricitinib (3%) et chez cinq patients du groupe MTX + Baricitinib (2%), restant sans gravité.

Les effets indésirables graves

Le nombre d'événements indésirables graves et d'infections graves sont équivalents dans ces trois groupes de traitement.

Dans le groupe MTX, une thromboembolie pulmonaire, une pneumopathie interstitielle et un accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique ont été notifiés.

Dans le groupe Baricitinib, un infarctus du myocarde a été notifié.

Quelques tumeurs malignes ont été notifiées : Une tumeur gastro-intestinale dans le groupe MTX (<1%), un cancer du col de l'utérus dans le groupe Baricitinib (<1%) et un cancer de la peau non mélanome, un carcinome corticosurrénalien, un mélanome malin ainsi qu'un carcinome adénosquameux de la vésicule biliaire dans le groupe MTX + Baricitinib (2%).

Tableau 13 : Résumé de sécurité du baricitinib dans l'essai RA BEGIN ⁵³

	Weeks 0-24			Weeks 0-52		
	MTX (n = 210)	Baricitinib 4 mg (n = 159)	Baricitinib 4 mg plus MTX (n = 215)	MTX (n = 210)	Baricitinib 4 mg (n = 159)	Baricitinib 4 mg plus MTX (n = 215)
SAE ^b	9 (4)	5 (3)	8 (4)	20 (10)	12 (8)	17 (8)
Serious infection	3 (1)	2 (1)	4 (2)	8 (4)	6 (4)	5 (2)
AEs leading to study discontinuation	5 (2)	6 (4)	15 (7)	11 (5)	9 (6)	23 (11)
AEs leading to temporary interruption	20 (10)	7 (4)	24 (11)	28 (13)	13 (8)	43 (20)
TEAEs	136 (65)	103 (65)	146 (68)	151 (72)	113 (71)	167 (78)
Infections ^c	58 (28)	45 (28)	74 (34)	80 (38)	69 (43)	108 (50)
Herpes zoster	1 (<1)	3 (2)	3 (1)	2 (<1)	4 (3)	5 (2)
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0
Malignancy	0	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)
Nonmelanoma skin cancer	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Adrenocortical carcinoma	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Cervical carcinoma	0	0	0	0	1 (<1)	0
Malignant melanoma	0	0	0	0	0	1 (<1)
Gallbladder adenocarcinoma	0	0	0	0	0	1 (<1)
Carcinoid tumor of the GI tract	0	0	0	1 (<1)	0	0
MACE ^d	0	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0

^aValues are the number (%) of patients, to the time of rescue. TEAE = treatment-emergent adverse event; GI = gastrointestinal; MACE = major adverse cardiovascular event.

^bReported using conventional International Conference on Harmonisation definitions. Events that were serious only for the reason of protocol definition are not shown; the protocol required that any AE or laboratory value abnormality that led to permanent discontinuation of study drug be reported as a serious AE (SAE).

^cOne case of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and 1 case of esophageal candidiasis were reported in the group receiving baricitinib 4 mg plus methotrexate (MTX).

^dCardiovascular death, myocardial infarction, or stroke positively adjudicated.

2) L'essai RA BEAM

➤ Efficacité

L'étude RA BEAM a été réalisée chez des patients naïfs de tous biomédicaments et ayant eu une réponse inadéquate aux traitements de fond classiques (csDMARD). L'efficacité du baricitinib 4 mg/j fut comparée au placebo et à l'adalimumab SC 40 mg/2 semaines pendant 52 semaines ¹⁶.

1307 patients ayant maintenu leur csDMARD existant, ont été randomisés en trois groupes : Placebo (488 patients) ; Baricitinib 4mg/j (487 patients) ; Adalimumab 40mg/2semaines (330 patients).

A 12 semaines, la supériorité du groupe Baricitinib 4mg/j par rapport au placebo et à l'adalimumab, a été démontrée. En effet, les patients ayant reçu soit le baricitinib, soit l'adalimumab ou le placebo, sont respectivement 70%, 61% et 40%, à présenter une amélioration de leurs critères ACR 20 ($p < 0,001$, différence absolue entre le baricitinib et le placebo) (Figure 26) ⁵⁴.

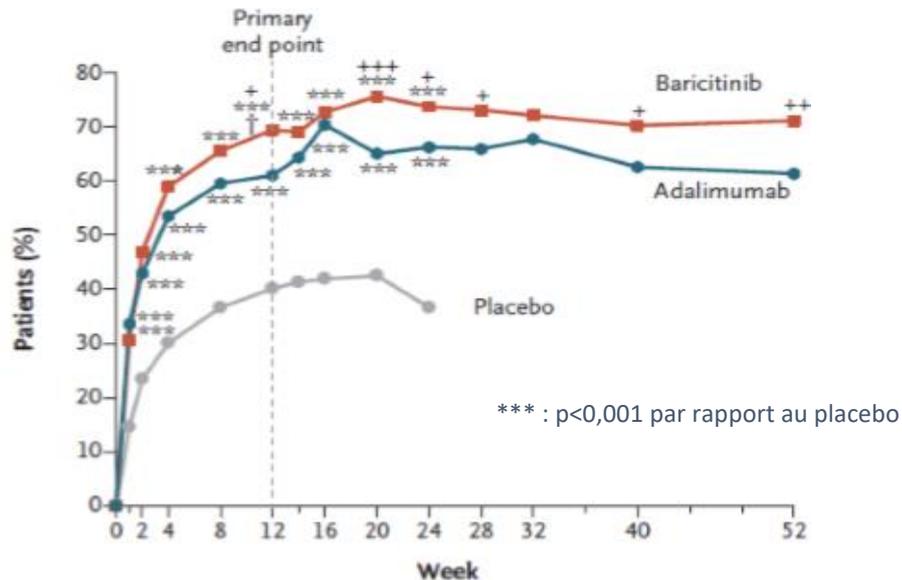


Figure 26 : taux de réponse aux critères ACR 20 à 12 semaines ⁵⁴

► Tolérance

La prise de tofacitinib et d'adalimumab augmente le risque d'apparition d'effets indésirables et d'infections par rapport au placebo (Tableau 14) ⁵⁴.

Les effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquents notifiés dans tous les groupes étaient la rhinopharyngite, l'infection des voies urinaires et respiratoires supérieures ainsi que la bronchite.

Tuberculose et autres infections

A 52 semaines, un cas de tuberculose (<1%) a été observé dans le groupe Adalimumab.

A 52 semaines, le zona est survenu chez 2% des patients du groupe Baricitinib et Adalimumab.

Les effets indésirables graves

La proportion d'infections graves est équivalente (2%) entre le groupe Baricitinib et le groupe Adalimumab jusqu'à la semaine 52.

Des patients du groupe Baricitinib et placebo, ont eu un cancer (excluant les cancers non mélanocytaires) diagnostiqué ($\leq 1\%$).

Des événements cardiovasculaires majeurs (<1%) sont survenus dans tous les groupes et davantage dans les groupes Baricitinib avec notamment un infarctus du myocarde et un arrêt cardiaque.

Tableau 14: Résumé de sécurité et de laboratoire du baricitinib jusqu'à la semaine 24 et 52, dans l'essai RA BEAM ⁵⁴

Variable	Week 0 to Week 24			Week 0 to Week 52	
	Placebo (N=488)	Baricitinib (N=487)	Adalimumab (N=330)	Baricitinib (N=487)	Adalimumab (N=330)
Safety data					
Treatment exposure — patient-yr	197.7	215.0	141.9	430.7	274.9
Serious adverse events — no. (%)†	22 (5)	23 (5)	6 (2)	38 (8)	13 (4)
Any adverse event after start of therapy — no. (%)	295 (60)	347 (71)	224 (68)	384 (79)	253 (77)
Withdrawal because of adverse event — no. (%)	17 (3)	24 (5)	7 (2)	36 (7)	13 (4)
Infection — no. (%)	134 (27)	176 (36)	110 (33)	233 (48)	145 (44)
Herpes zoster — no. (%)	2 (<1)	7 (1)	4 (1)	11 (2)	5 (2)
Tuberculosis — no. (%)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Serious infection — no. (%)	7 (1)	5 (1)	2 (<1)	10 (2)	5 (2)
Cancer — no. (%)	3 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)	0
Nonmelanoma skin cancer — no. (%)	1 (<1)	0	0	0	0
Breast cancer — no. (%)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Squamous-cell cancer — no. (%)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Ovarian cancer — no. (%)	1 (<1)	0	0	0	0
Clear-cell renal carcinoma — no. (%)	0	0	0	1 (<1)	0
Major adverse cardiovascular event — no. (%)‡	0	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
Gastrointestinal perforation — no. (%)	0	0	0	0	0

3) L'essai RA BUILD

➤ Efficacité

L'étude RA BUILD a été réalisée chez des patients naïfs de tous biomédicaments et ayant eu une réponse inadéquate aux traitements de fond classiques (csDMARD). L'efficacité du baricitinib 2mg et 4mg/j fut comparée au placebo pendant 24 semaines ¹⁶.

684 patients ayant poursuivi ou non leur csDMARD, ont été randomisés en trois groupes : Placebo (228 patients) ; Baricitinib 2mg/j (229 patients) ; Baricitinib 4mg/j (227 patients).

A la semaine 12, la réponse aux critères ACR 20 dans le groupe Baricitinib 4 mg, a été supérieure à celle du groupe Placebo, avec presque 62% de patients concernés sous baricitinib 4mg contre 39,5% sous un placebo ($p < 0,001$) (Figure 27) ⁵⁵.

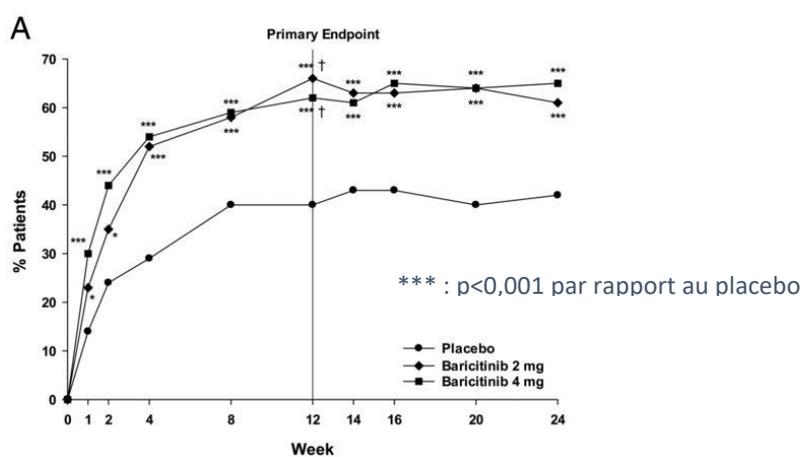


Figure 27 : Taux de réponses aux critères ACR 20 à 12 semaines ⁵⁵

➤ Tolérance

Le risque d'apparition d'effets indésirables est similaire dans les trois groupes.

Les effets indésirables les plus fréquents

Les infections des voies respiratoires restent les infections les plus courantes (Tableau 15) ⁵⁵.

Tuberculose et autres infections

Un cas de tuberculose a été observé chez un patient dont le dépistage avant introduction du baricitinib 4mg n'avait pas été correctement établi.

Le risque de développer un zona est augmenté dans les groupes traités par Baricitinib avec 1 % de cas notifiés jusqu'à la semaine 12 et ≤ 2 % jusqu'à la semaine 24. Les cas de zona non disséminés restaient sans gravité.

Les effets indésirables graves

Des infections graves (pneumonie, état septique, infection bactérienne) sont survenues dans tous les groupes ($\leq 2\%$).

Concernant les événements cardiovasculaires majeurs ($<1\%$), un AVC et un infarctus du myocarde sont survenus dans le groupe Placebo. Le premier a entraîné le décès du patient, le second décès fut la conséquence d'une pneumonie.

Deux cas de cancer au total ont été notifiés ($\leq 1\%$). Il s'agissait de cancer de la peau non mélanome, les patients étaient traités par le baricitinib 4mg (Tableau 15) ⁵⁵.

Tableau 15: Résumé de sécurité du baricitinib jusqu'à 12 et 24 semaines dans l'essai RA BUILD ⁵⁵

Semaines	Semaines 0 à 12			Semaines 0 à 24		
	Placebo (N = 228)	Baricitinib 2 mg (N = 229)	Baricitinib 4 mg (N = 227)	Placebo (N = 228)	Baricitinib 2 mg (N = 229)	Baricitinib 4 mg (N = 227)
Evènements indésirables graves	8 (4)	4 (2)	4 (2)	11 (5)	6 (3)	12 (5)
Les infections	53 (23)	45 (20)	66 (29)	79 (35)	70 (31)	96 (42)
Zona	0	3 (1)	3 (1)	0	4 (2)	3 (1)
Infections graves	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (2)	2 (<1)	4 (2)
Tumeurs malignes	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Cancers de la peau sans mélanome	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Evènements cardiovasculaires majeurs	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
Perforations gastro-intestinales	0	0	0	0	0	0

Les évènements cardiovasculaires indésirables majeurs peuvent être un décès cardiovasculaire, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral évalué positivement par un comité d'évaluation cardiovasculaire indépendant.

4) L'essai RA BEACON

➤ Efficacité

L'étude RA BEACON a été réalisée chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF, avec poursuite du traitement de fond classique initial ⁵⁶. L'efficacité du baricitinib 2mg et 4 mg/j en 3^{ème} ligne, fut comparée au placebo pendant 24 semaines.

527 patients ayant maintenu leur csDMARD existant, ont été randomisés en trois groupes : Placebo (176 patients) ; Baricitinib 2mg/j (174 patients) ; Baricitinib 4mg/j (177 patients).

L'étude met en évidence que 55% des patients du groupe Baricitinib 4mg/j, contre 27% dans le groupe placebo ($p<0,001$), ont présenté une réponse positive aux critères ACR20 à la semaine 12. Ces résultats pour les groupes Baricitinib sont significatifs dès la semaine 6, une amélioration plus importante avec la dose de 4 mg est visualisée. (Figure 28) ⁵⁷.

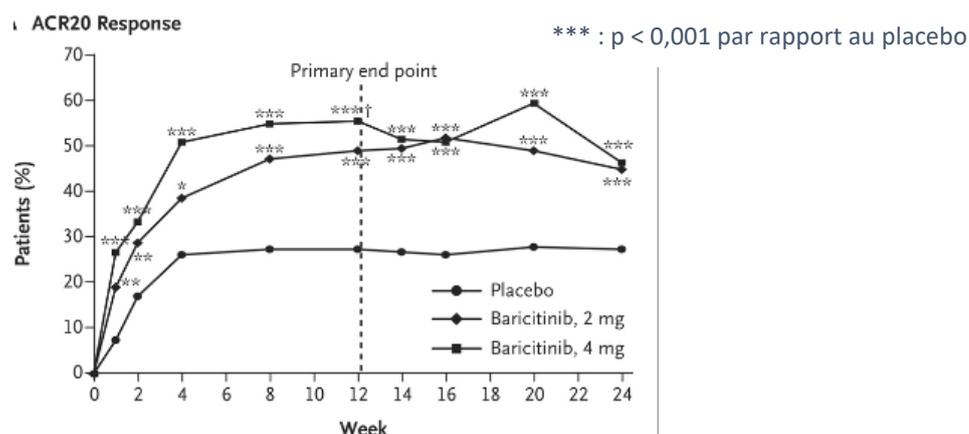


Figure 28 : Taux de réponse aux critères ACR 20 à la semaine 12⁵⁷

► Tolérance

La prise du baricitinib augmente le risque d'apparition d'effets indésirables et d'infections par rapport au placebo (Tableau 16)⁵⁷.

Les effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquents survenus dans les groupes Baricitinib étaient les céphalées, les infections des voies respiratoires supérieures et urinaires ainsi que les rhinopharyngites.

Tuberculose et autres infections

Aucun cas de tuberculose n'a été mentionné.

Le zona est survenu dans les trois groupes et davantage dans les groupes Baricitinib 4 mg (4%), restant sans gravité.

Les effets indésirables graves

Le nombre d'évènements indésirables graves et d'infections graves sont équivalents dans les trois groupes.

Deux cancers de la peau non mélanome ont été notifiés et deux évènements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde et thrombose de l'artère basilaire) dans le groupe Baricitinib 4mg.

Tableau 16 : Résumé de sécurité et de laboratoire du baricitinib jusqu'à la semaine 12 et 24, dans l'essai RA BEACON⁵⁷

Variable	Week 0 to Week 12			Week 0 to Week 24		
	Placebo (N=176)	Baricitinib, 2 mg Daily (N=174)	Baricitinib, 4 mg Daily (N=177)	Placebo (N=176)	Baricitinib, 2 mg Daily (N=174)	Baricitinib, 4 mg Daily (N=177)
Treatment exposure — no. of patient-yr	38.4	38.6	40.0	65.8	69.9	73.3
Safety data						
Serious adverse events — no. (%)†	7 (4)	3 (2)	11 (6)	13 (7)	7 (4)	18 (10)
Any adverse event after the start of therapy — no. (%)	96 (55)	107 (61)	119 (67)	112 (64)	123 (71)	137 (77)
Withdrawal from study because of adverse event — no. (%)	4 (2)	7 (4)	9 (5)	7 (4)	7 (4)	11 (6)
Infections — no. (%)	35 (20)	61 (35)	48 (27)	55 (31)	76 (44)	70 (40)
Herpes zoster — no. (%)	1 (<1)	2 (1)	4 (2)	2 (1)	2 (1)	7 (4)
Serious infections — no. (%)	3 (2)	3 (2)	3 (2)	5 (3)	4 (2)	6 (3)
Cancers — no. (%)	0	0	0	0	0	2 (1)
Nonmelanoma skin cancer — no. (%)	0	0	0	0	0	2 (1)
Major adverse cardiovascular event — no. (%)‡	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)
GI perforation — no. (%)	0	0	0	0	0	0

II. La rectocolite hémorragique

A. Présentation

La rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn font parties des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (*Figure 29*). Ces pathologies évoluent par poussées, plus ou moins sévères, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues ⁵⁸.

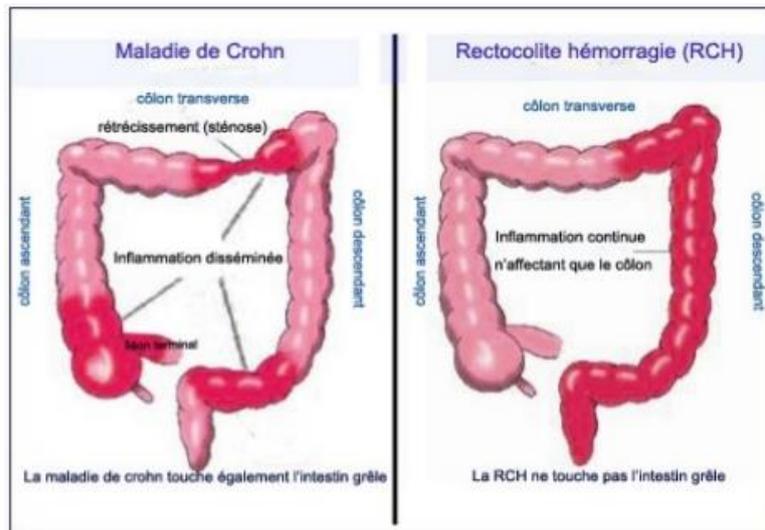


Figure 29 : Schéma différentiel des MICI ⁴⁷

La Rectocolite hémorragique (RCH) est diagnostiquée le plus souvent entre 30 et 40 ans. L'incidence actuelle (2019) en France est de 5 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants.

B. Les manifestations digestives et extra-digestives

Les patients atteints d'une rectocolite hémorragique ont fréquemment des rectorragies (sang dans les selles), très anxiogènes. Un syndrome rectal peut être présent qui se caractérise par une tension douloureuse avec sensation de brûlure et envies continuelles d'aller à la selle (ténésme), des faux besoins et émissions glairo-sanglantes afécales (ou syndrome dysentérique). Dans les formes sévères, les rectorragies et les émissions de glaires sont fréquentes (plus de 6/jour), elles sont associées à d'importantes douleurs abdominales et d'une altération de l'état général (fièvre, pâleur, amaigrissement) ⁵⁹.

De plus, des manifestations extra-digestives sont présentes. On note au niveau articulaire des polyarthrites périphériques fréquentes qui peuvent évoluer de façon chronique. Au niveau dermatologique, on peut voir un érythème noueux (éruption de nodosités érythémateuses dermo-épidermique localisées aux jambes et aux pieds et parfois au avant-bras) et des aphtes buccaux. Au niveau oculaires, une conjonctivite et/ou uvéite. D'autres manifestations telles qu'une pancréatite, des thromboses veineuses ou artérielles, des atteintes rénales, une anémie et une thrombocytose peuvent également apparaître.

La rectocolite hémorragique (RCH) touche le rectum et le colon. Les rectites restent les manifestations les plus fréquentes (40%) puis viennent les recto-sigmoïdites (30%) et les rectocolites gauches (15%). Il existe aussi des formes pancoliques (atteinte de l'ensemble du côlon) concernant plus d'un patient sur dix et justifiant généralement une hospitalisation lors des poussées (*Figure 30*)⁶⁰.

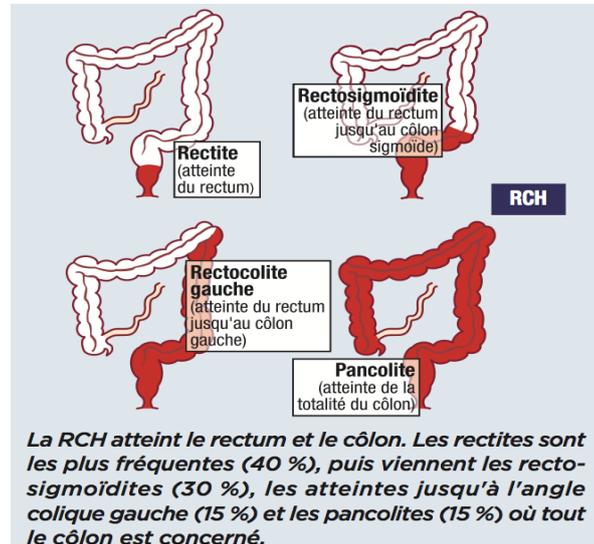


Figure 30 : Localisation inflammatoire de la RCH⁴⁹

C. La physiopathologie

Dans la RCH, l'organisme induit une réaction immunitaire inadaptée au niveau de la muqueuse intestinale, vis-à-vis des micro-organismes de sa propre flore intestinale. Cette réaction inflammatoire est sous l'influence de facteurs génétiques, environnementaux et du microbiote, propre à chaque individu⁶¹. Des anomalies au sein de ce microbiote favorisent l'activation des cellules pro-inflammatoires (lymphocyte T, macrophages...) de la muqueuse intestinale, entraînant une production de médiateurs inflammatoires (interleukine, TNF alpha)⁶².

D. Le diagnostic

Le diagnostic est établi devant la persistance d'une diarrhée hémorragique ou dysentérique caractérisée par des émissions glairosanglantes afécales. Une analyse des selles (coproculture et examen parasitologique) est alors réalisée. L'objectif étant de visualiser la présence de sang dans les selles et d'écarter l'hypothèse d'une infection (bactérienne, virale ou parasitaire)⁶³.

Au niveau biologique, une prise de sang révèle un syndrome inflammatoire illustré par une augmentation de la protéine-C-réactive (CRP), des globules blancs et des plaquettes ainsi qu'une baisse de l'hémoglobine (anémie secondaire).

Dans 65% des cas de RCH, la présence d'auto-anticorps est remarquée dont les pANCA.

Des endoscopies digestives confirment le diagnostic. Il peut s'agir d'une coloscopie pour visualiser tout le côlon, d'une sigmoïdoscopie pour voir la partie finale du côlon et du rectum ou d'une rectoscopie pour le rectum. Une biopsie de la muqueuse intestinale peut alors être effectuée, révélant une infiltration de cellules immunitaires (lymphocytes et plasmocytes) ⁶⁴.

E. Les critères d'évaluation

Les essais cliniques sur les anti-JAK dans la RCH, ont privilégié un critère d'évaluation, le score Mayo. Ce critère de jugement principal tient compte des signes cliniques et endoscopiques. Il inclut la fréquence des selles par jour, le saignement rectal, l'observation endoscopique (intensité de la colite) et l'évaluation globale du médecin (*Tableau 17*). Un score de 3 à 5 points correspond à une RCH légère, à partir de 6 points on parle d'une RCH modérée à sévère ⁶⁵.

Tableau 17 : Critères du score Mayo ⁶⁵

		score
Fréquence des selles	Normale	0
	1 à 2 > nb habituel	1
	3 à 4 > nb habituel	2
	5 ou plus au nb habituel	3
Sang dans les selles	Absent	0
	< 50%	1
	> 50 %	2
	Evacuation sang pur	3
Rectosigmoidoscopie	Score endoscopique (cf infra)	0-3
Appréciation globale	Quiescente	0
	Activité légère	1
	Activité modéré	2
	Maladie sévère	3

Score total :

≤2 points (pas de sous-score >1)	Inactive
3-5 points	Activité faible
6-10 points	Activité modérée
11-12 points	Activité sévère



F. La prise en charge médicamenteuse

La prise en charge médicamenteuse dépend de l'activité de la RCH et de la localisation de l'inflammation (*Figure 31*) (*Annexe 1*) ⁶⁶. Elle suit le schéma suivant :

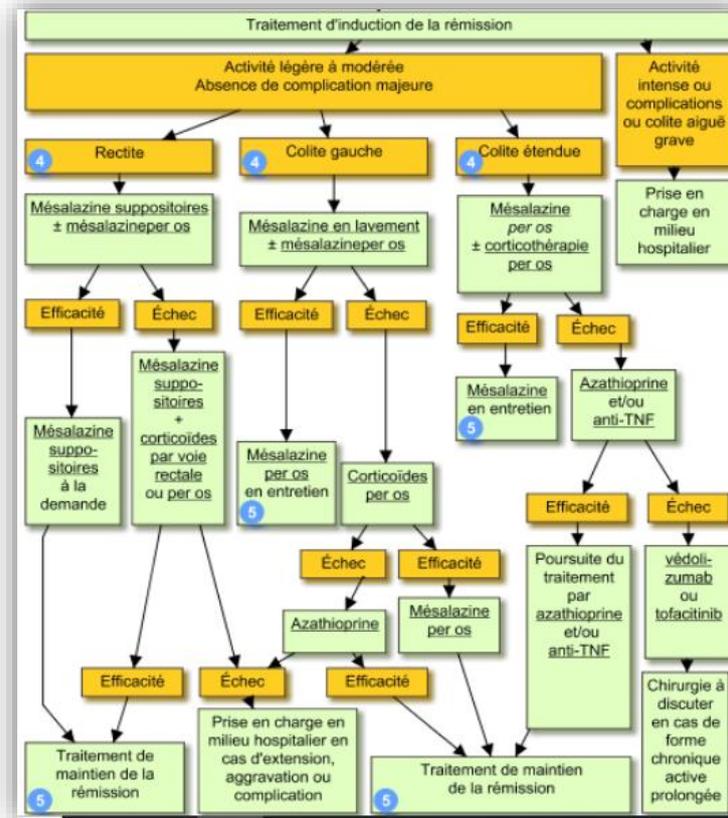


Figure 31 : Prise en charge médicamenteuse de la RCH, mise à jour en 2019 ⁶⁶

G. Présentation des essais cliniques des anti-JAK dans la RCH

- **XELJANZ® (Tofacitinib)**

a) AMM

« XELJANZ® 5mg est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel (csDMARD), soit à un agent biologique. » ³⁵

Le XELJANZ® a un service médical rendu (SMR) important dans la RCH active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate aux traitements de fond classique ou biologiques. En revanche, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est considérée comme mineure (IV). Le XELJANZ® est une alternative thérapeutique de 3^{ème} ligne dont l'efficacité à l'induction et à l'entretien fut démontrée avec une tolérance clinique connue ⁶⁷.

b) L'efficacité et la tolérance du tofacitinib

1) Les essais OCTAVE I et II

➤ Efficacité

Les essais OCTAVE Induction I et II ont été menés en double insu sur des patients atteints de RCH modérément à sévèrement active (score Mayo ≥ 6) malgré un traitement conventionnel antérieur (corticoïde, azathioprine ou 6-MP) ou une thérapie biologique (anti-TNF).

598 et 541 patients des essais OCTAVE I et II respectivement, ont été randomisés pour recevoir un traitement d'induction avec le tofacitinib 10 mg deux fois par jour (476 patients dans OCTAVE 1 et 429 patients dans OCTAVE 2) ou un placebo (122 patients dans OCTAVE 1 et 112 patients dans OCTAVE 2) pendant 8 semaines.

Le critère d'évaluation principal est la rémission (score total de Mayo ≤ 2) à la semaine 8 ⁶⁸.

Dans les essais OCTAVE Induction I et II, l'amélioration des patients par rapport aux valeurs initiales du score Mayo était significativement supérieure dans les groupes du tofacitinib 10mg dès la deuxième semaine (premier calcul du score après l'évaluation initiale) ($P < 0,001$ pour toutes les comparaisons).

Dans l'essai OCTAVE Induction I, 18,5% des patients du groupe Tofacitinib 10mg (88 sur 476) ont atteint la rémission clinique contre 8,2% (10 sur 122) du groupe placebo ($p=0,007$) (Figure 32) ⁶⁸. Dans l'essai OCTAVE Induction II, 16,6% des patients du groupe Tofacitinib 10 mg (71 sur 429) ont atteint la rémission clinique contre 3,6% (4 sur 112) du groupe placebo ($p < 0,001$) (Figure 32) ⁶⁸.

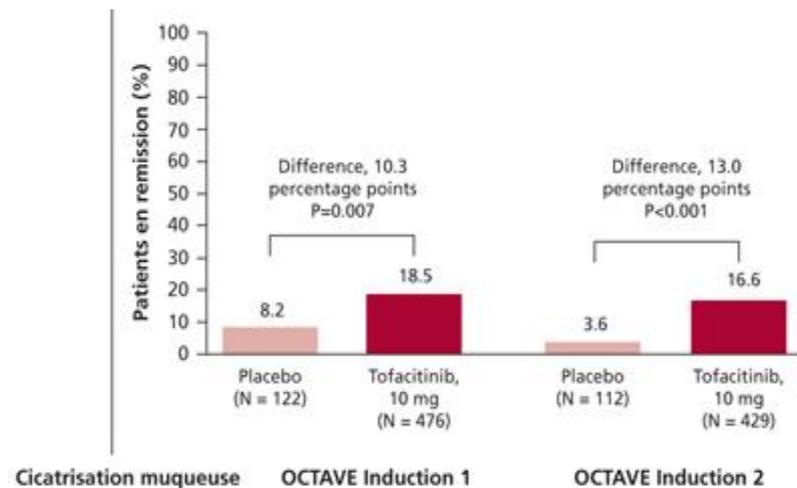


Figure 32: Taux de rémission des patients dans les essais OCTAVE Induction évalué à 8 semaines ⁶⁸

2) L'essai OCTAVE Sustain

➤ Efficacité

L'essai OCTAVE Sustain dure 52 semaines et porte sur des patients ayant obtenu une réponse clinique au traitement d'induction, le tofacitinib.

593 patients ont été randomisés en trois groupes : Placebo (198 patients) ; Tofacitinib 5mg x2/j (198 patients) ; Tofacitinib 10mg x2/j (197 patients). La majorité des patients (88%) de l'essai Octave Sustain avait reçu du tofacitinib 10mg au cours de l'essai d'induction. Parmi eux, 30% étaient en rémission au moment de leur entrée dans l'essai d'entretien.

Le critère d'évaluation principal est la rémission à 52 semaines.

A 52 semaines, 34,3% (68 sur 198) des patients du groupe Tofacitinib 5 mg et 40,6% (80 sur 197) du groupe Tofacitinib 10 mg ont atteint la rémission clinique contre 11,1% (22 sur 198) du groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons avec le placebo) (Figure 33) ⁶⁸.

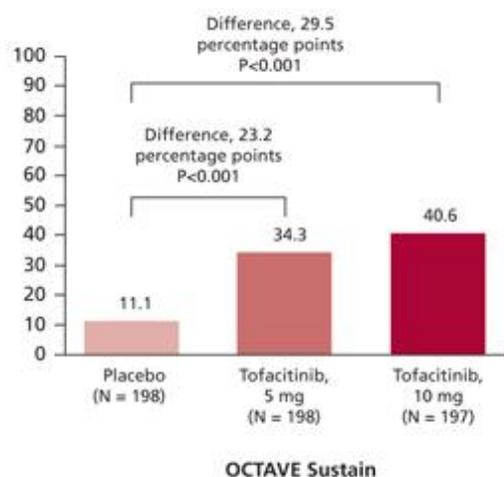


Figure 33 : Taux de rémission dans l'essai OCTAVE Sustain ⁶⁸

3) Synthèse de la tolérance des essais de phase III chez les patients atteints de RCH et traités par le tofacitinib

Les effets indésirables les plus fréquents

Dans les essais OCTAVE Induction :

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) étaient les céphalées et la rhinopharyngite.

Dans les essais OCTAVE Sustain :

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) étaient la rhinopharyngite, l'arthralgie, les céphalées et les infections des voies respiratoires supérieures chez les patients traités par Tofacitinib 5mg. A ces effets, s'ajoutent les hausses du taux sanguin de créatine kinase, les éruptions cutanées, l'hypercholestérolémie et le zona pour les patients traités par Tofacitinib 10mg.

Tuberculose et autres infections

Aucun cas de tuberculose n'a été mentionné.

Dans les essais OCTAVE Sustain :

Des infections sont survenues chez 35,9% des patients du groupe Tofacitinib 5 mg, 39,8% du groupe Tofacitinib 10 mg et 24,2% du groupe placebo.

Le risque d'infection opportuniste est augmenté dans les groupes Tofacitinib par rapport au placebo avec notamment un nombre de cas de zona plus important dans les groupes Tofacitinib 10mg (5,1%) par rapport au groupe Tofacitinib 5mg (1,5%). Mais aucun cas de zona ne fut de gravité sévère (Tableau 18) ⁶⁸.

Les effets indésirables graves

Dans les essais OCTAVE Induction :

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les troubles gastro-intestinaux et les infections, notamment les douleurs abdominales et les abcès anaux ⁴⁶.

Il y a eu deux cas de perforation intestinale, effets indésirables graves survenus dans les essais OCTAVE induction. Un cas notifié dans le groupe Tofacitinib 10mg chez un patient déjà atteint par un cytomégalovirus et traité par un corticoïde à 20mg/j et l'autre cas dans le groupe placebo.

Deux cas de cancers de la peau non mélanome sont survenus dans les groupes Tofacitinib 10mg, chez des patients ayant des antécédents oncologiques.

Dans les essais OCTAVE Sustain :

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les troubles gastro-intestinaux, les infections, les lésions et les troubles du système nerveux ⁴⁶.

Les infections graves (infection à Clostridium difficile, pneumonie, abcès anal...) sont survenues chez 1,0% des patients du groupe Tofacitinib 5 mg, 0,5% du groupe Tofacitinib 10 mg et 1,0% du groupe placebo (Tableau 18) ⁶⁸.

Trois cas de cancer de la peau non mélanome sont survenus dans les groupes Tofacitinib 10mg, chez des patients ayant des antécédents oncologiques. Un cas de ce type de cancer est survenu dans un groupe placebo. Mais aucun cas de cancer excluant les cancers non mélanocytaires n'a été notifié au cours de l'essai OCTAVE Sustain.

Des événements cardiovasculaires majeurs sont survenus (<1%) dans les groupes Tofacitinib tels que l'infarctus du myocarde, un bloc auriculo-ventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive.

Tableau 18 : Résumé de sécurité et de laboratoire dans les essais Octave ⁶⁸

End Point	OCTAVE Induction 1		OCTAVE Induction 2		OCTAVE Sustain		
	Placebo (N=122)	Tofacitinib, 10 mg (N=476)	Placebo (N=112)	Tofacitinib, 10 mg (N=429)	Placebo (N=198)	Tofacitinib, 5 mg (N=198)	Tofacitinib, 10 mg (N=196)
Adverse events — no. (%)	73 (59.8)	269 (56.5)	59 (52.7)	232 (54.1)	149 (75.3)	143 (72.2)	156 (79.6)
Serious adverse events — no. (%)	5 (4.1)	16 (3.4)	9 (8.0)	18 (4.2)	13 (6.6)	10 (5.1)	11 (5.6)
Most frequent adverse events — no. (%)†							
Worsening ulcerative colitis	5 (4.1)	11 (2.3)	6 (5.4)	13 (3.0)	71 (35.9)	36 (18.2)	29 (14.8)
Nasopharyngitis	9 (7.4)	34 (7.1)	4 (3.6)	21 (4.9)	11 (5.6)	19 (9.6)	27 (13.8)
Arthralgia	6 (4.9)	14 (2.9)	6 (5.4)	11 (2.6)	19 (9.6)	17 (8.6)	17 (8.7)
Headache	8 (6.6)	37 (7.8)	9 (8.0)	33 (7.7)	12 (6.1)	17 (8.6)	6 (3.1)
Infections — no. (%)							
Any infection	19 (15.6)	111 (23.3)	17 (15.2)	78 (18.2)	48 (24.2)	71 (35.9)	78 (39.8)
Serious infection‡	0	6 (1.3)	0	1 (0.2)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
Herpes zoster	1 (0.8)	3 (0.6)	0	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	10 (5.1)
Adverse events of special interest — no.							
Intestinal perforation§	0	1	1	0	0	0	0
Cancer other than nonmelanoma skin cancer¶	0	0	0	0	1	0	0
Nonmelanoma skin cancer¶	0	1	0	1	1	0	3
Cardiovascular events¶¶	0	2	0	2	0	1	1
Adverse events leading to discontinuation — no. (%)**	2 (1.6)	18 (3.8)	8 (7.1)	17 (4.0)	37 (18.7)	18 (9.1)	19 (9.7)
Abnormal laboratory test results — no./total no. (%)††							
Total cholesterol >1.3× ULN	11/122 (9.0)	80/471 (17.0)	6/111 (5.4)	73/424 (17.2)	16/198 (8.1)	54/198 (27.3)	44/195 (22.6)
Low-density lipoprotein >1.2× ULN	11/122 (9.0)	91/471 (19.3)	12/111 (10.8)	92/424 (21.7)	37/198 (18.7)	62/198 (31.3)	55/195 (28.2)
High-density lipoprotein <0.8× LLN	2/122 (1.6)	6/471 (1.3)	1/111 (0.9)	7/424 (1.7)	12/198 (6.1)	9/198 (4.5)	3/195 (1.5)
Triglycerides >1.3× ULN	1/122 (0.8)	15/471 (3.2)	2/111 (1.8)	12/424 (2.8)	7/198 (3.5)	9/198 (4.5)	15/195 (7.7)
Creatine kinase >2× ULN	2/122 (1.6)	45/474 (9.5)	10/112 (8.9)	40/425 (9.4)	14/198 (7.1)	37/198 (18.7)	54/195 (27.7)
Addition or increase in dose of lipid-lowering agent — no. (%)	0	4 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	8 (4.1)

* LLN denotes lower limit of the normal range, and ULN upper limit of the normal range.

† The rates of the four most frequent adverse events occurring in the OCTAVE Sustain trial are listed for all three trials.

‡ A list of serious infections that occurred during the trials is provided in Table S6 in the Supplementary Appendix.

§ These events were determined on the basis of the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* preferred term.

¶ These events were determined on the basis of external adjudication.

|| The cancer was invasive ductal breast carcinoma.

** These data include patients who discontinued treatment because of worsening ulcerative colitis.

†† Laboratory data were missing for some patients.

III. Le rhumatisme psoriasique

A. Présentation

Le rhumatisme psoriasique (RP) est un rhumatisme inflammatoire chronique appartenant au groupe des spondylarthropathies incluant aussi la spondylarthrite ankylosante, les arthrites réactionnelles et les arthrites secondaires aux MICI (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) ⁶⁹. L'incidence en France est de 6 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants ⁷⁰.

B. Les manifestations articulaires et extra-articulaires

Le RP est une douleur inflammatoire avec une raideur touchant le plus souvent les grosses articulations, se localisant au niveau des poignets, des genoux, des chevilles et des épaules.

Il existe trois formes d'atteinte articulaire de RP (*Figure 34*) ^{71,72} :

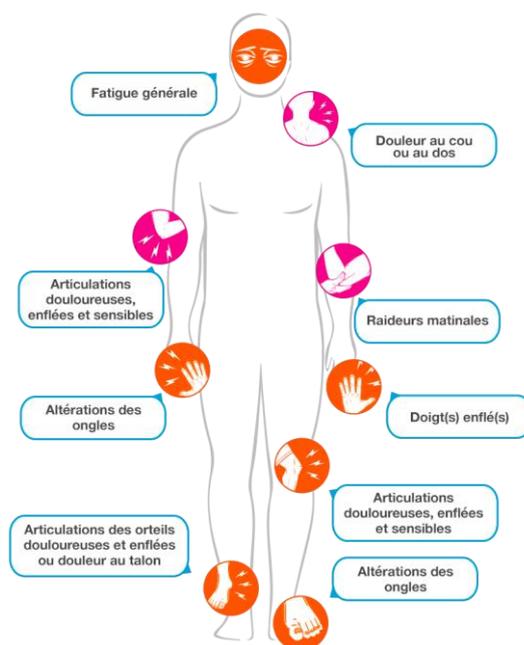


Figure 34 : Les différentes manifestations du RP ⁷¹

La forme articulaire périphérique est la plus courante, elle touche les genoux, les hanches, les épaules et les doigts/orteils. Chez 40 à 50 % des patients, une dactylite est présente, il s'agit d'une inflammation des doigts ou des orteils pouvant réduire la mobilité et provoquer une sensibilité. Ces zones touchées ont une forme de saucisse (*Figure 35*) ⁷³. Le RP atteint également l'ongle avec une décoloration et un décollement de celui-ci.

La forme axiale touche la colonne vertébrale, les articulations du thorax jusqu'aux articulations sacro-iliaques.

Et la forme des enthésites où une inflammation est produite sur le lieu d'attache sur l'os des tendons ou des ligaments ⁷².



Figure 35 : Les articulations de la main touchées par le RP ⁷³

Des manifestations extra-articulaires sont corrélées à ces atteintes articulaires. Une atteinte cutanée de psoriasis évoluant par poussée est souvent présente (80% des patients avec un RP sont aussi atteints de psoriasis). Elle est caractérisée par des plaques rouges, squameuses qui démangent le patient ⁷¹. D'autres maux sont aussi associés tels que la fatigue quotidienne à cause des douleurs nocturnes perturbant le sommeil, une obésité, un diabète, voir même une uvéite ⁷⁴.

C. La physiopathologie

Les facteurs favorisant le RP sont les facteurs génétiques (antécédents familiaux), environnementaux (stress, infections, tabac...) et immunitaires (réaction immunitaire anormale) ⁷⁴. Il y a d'autres facteurs favorisant comme certaines pathologies (diabète de type II, obésité...). Ils activent la réaction immunitaire de manière excessive, cause des manifestations articulaires à savoir l'inflammation locale et le gonflement des articulations, les raideurs et les douleurs, détruisant les tissus des articulations (*Figure 36*) ⁷⁵.

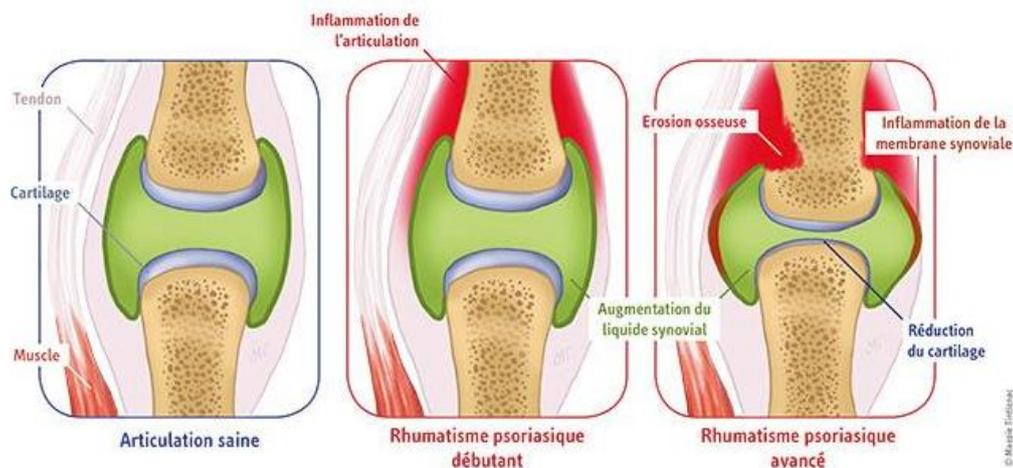


Figure 36 : La physiopathologie du RP ⁷⁶

Les cellules sentinelles activées par les facteurs favorisant, émettent des signaux d'alerte aux lymphocytes T qui vont à leur tour produire des cytokines inflammatoires (IL-17, TNF α) afin d'éliminer la substance détectée et considérée comme étrangère ⁷⁷.

D. Le diagnostic

Un diagnostic précoce est nécessaire afin d'éviter l'étendue des lésions articulaires. Il n'existe pas d'examen biologique spécifique. Néanmoins, c'est un ensemble d'arguments et d'observations qui vont affirmer le diagnostic.

Au niveau clinique, le patient souffre de douleurs articulaires spécifiques (asymétrie des atteintes, localisation...). Il peut avoir des manifestations extra-articulaires mais aussi des antécédents familiaux. Cet examen clinique est le premier pas vers le diagnostic du RP ⁷⁸.

La prise de sang révèle au niveau biologique un syndrome inflammatoire (VS et CRP augmentés) ainsi qu'une négativité du facteur rhumatoïde et de l'anticorps anti-CCP, écartant les diagnostics

différentiels incluant la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou la connectivite ⁷⁹. La présence de l'antigène HLA-B27, une protéine à la surface des globules blancs, est à prendre en compte car elle peut être augmentée chez les patients atteints de RP ⁶⁹.

Des examens d'imagerie médicale sont envisagés. La radiologie des sites douloureux en début de RP est normale. Par conséquent, une IRM des articulations, de la colonne vertébrale et des articulations sacro-iliaques s'avère être une solution ⁷⁸.

E. Les critères d'évaluation

Les essais cliniques sur les anti-JAK dans le RP ont privilégié deux critères d'évaluation, les critères ACR 20 pour évaluer la réponse thérapeutique (*Tableau 3*) et le questionnaire HAQ-DI (*Tableau 5*) pour évaluer l'état d'invalidité. Ces critères de jugement principaux des essais sont réalisés au bout de 3 mois.

L'objectif étant de savoir si le tofacitinib pouvait induire la réduction des douleurs articulaires et de l'enflure, la réduction de l'inflammation des doigts ou des orteils (dactylite), la réduction du nombre de zones touchées avec enthésite et l'amélioration de la pratique des activités quotidiennes.

F. La prise en charge médicamenteuse

La prise en charge médicamenteuse dans le RP est équivalente à celle de la PR (*Annexe 1*) ^{34, 80}.

G. Présentation des essais cliniques des anti-JAK dans le RP

- **XELJANZ® (Tofacitinib)**

- a) **AMM**

« XELJANZ® 5mg en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. » ³⁵

Le XELJANZ® a un service médical rendu modéré dans le RP. L'ASMR est absente (V). Bien que son efficacité fût démontrée, des comparaisons aux anti-TNF sont encore manquantes ⁴³.

- b) **L'efficacité et la tolérance du tofacitinib**

L'efficacité et l'innocuité de XELJANZ® (tofacitinib) ont été évaluées au cours de deux études OPAL de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo impliquant des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif depuis au moins 6 mois. Un traitement associé (csDMARD) était introduit (OPAL BROADEN) ou poursuivi (OPAL BEYOND) pendant la durée des études ⁸¹.

1) L'essai OPAL BROADEN

➤ Efficacité

L'étude OPAL BROADEN a été réalisée chez les patients naïfs de tous biomédicaments et ayant eu une réponse inadéquate aux traitements de fond classiques (csDMARD), comme le méthotrexate pour 83,9 % d'entre eux. L'efficacité du tofacitinib 5mg et 10mg fut comparée au placebo et à l'adalimumab pendant 12 mois ⁸¹.

422 patients ayant maintenu leur csMARD existant, ont été randomisés en cinq groupes : Placebo (105 patients) ; Tofacitinib 5mg x2/j (107 patients) ; Tofacitinib 10mg x2/j (104 patients) ; Adalimumab 40mg SC/ 2 semaines (106 patients) ;

Dans le groupe Placebo, le placebo fut donné pendant 3 mois aux patients puis remplacé par le tofacitinib 5mg ou 10mg x2/j pendant 9 mois.

À trois mois, 50%, et 61% des patients du groupe Tofacitinib 5mg et 10mg respectivement ont présenté une amélioration de la douleur et de l'enflure des articulations, contre 33% du groupe Placebo ($p < 0,001$ pour le dosage 10mg du tofacitinib et $p < 0,01$ pour les dosages de tofacitinib par rapport au placebo) selon les critères de réponse à l'ACR20 (*Figure 37-A/B*).

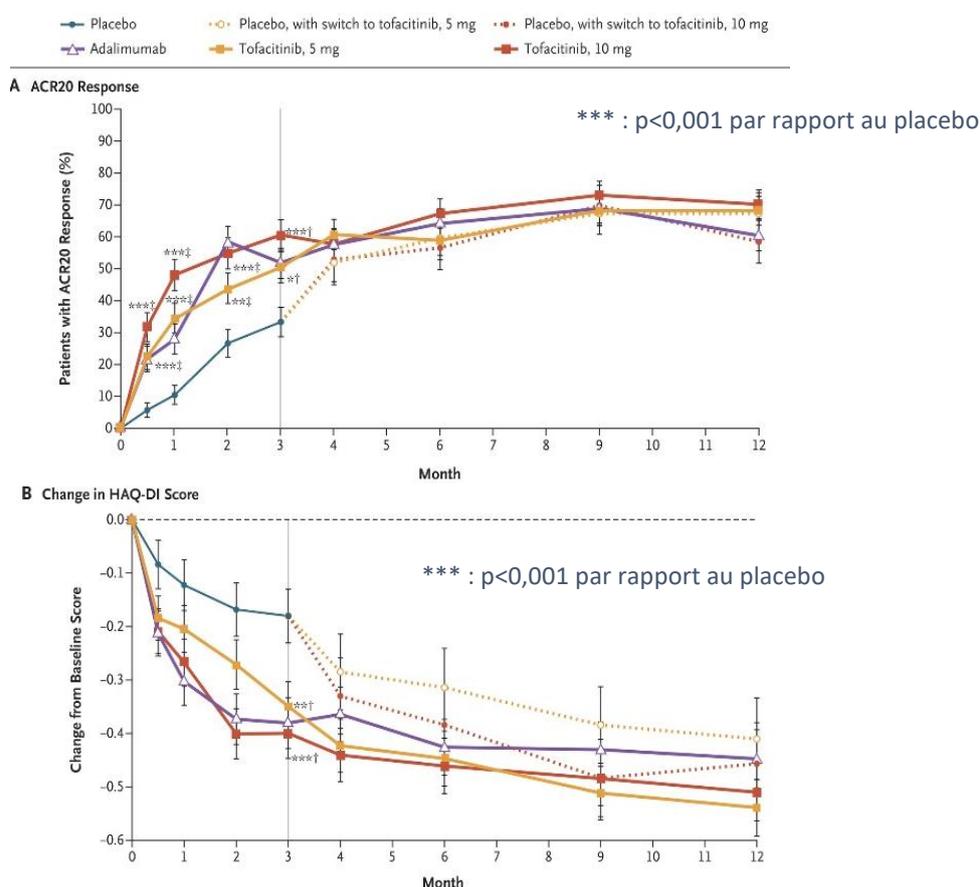


Figure 37 : Taux de réponse aux critères ACR 20 à 3 mois et variation du score HAQ-DI de l'inclusion à 3 mois ⁸¹

Les résultats de l'anti-JAK sont comparables à ceux du groupe Adalimumab dont le score ACR20 à 3 mois est de 52%.

L'essai témoin d'une rapidité d'action du tofacitinib. Dès deux semaines, un soulagement des signes et des symptômes caractéristiques de RP fut ressenti chez les patients des groupes Tofacitinib.

A 3 mois, les patients des groupes tofacitinib ont présenté une amélioration plus importante de la fonction physique initiale par rapport au placebo ($p < 0,006$ pour le dosage de 5mg de tofacitinib et $p < 0,001$ pour le dosage 10mg de tofacitinib par rapport au placebo) et similaire à l'Adalimumab selon le questionnaire HAQ-DI (Figure 37).

➤ Tolérance

La prise de tofacitinib 5mg et 10mg ainsi que la prise d'adalimumab a augmenté le risque d'apparition d'effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents

Les infections des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite et les maux de tête sont les événements les plus courants.

Tuberculose et autres infections

Aucun cas de tuberculose n'a été mentionné.

Au bout de 12 mois, deux cas de zona (2%) sont survenus chez des patients du groupe Tofacitinib 5mg et 10mg, restant sans gravité.

Les effets indésirables graves

Des infections graves (grippe, pneumonie, appendicite) sont survenues chez trois patients du groupe Tofacitinib 10 mg et un patient du groupe Adalimumab.

Quatre cas de cancer au total sont survenus dans les groupes Tofacitinib, dont trois excluant les cancers de la peau non mélanomes.

Un décès par arrêt cardiaque est survenu dans le groupe Placebo remplacé par le Tofacitinib 5mg, un événement cardiovasculaire majeur (Tableau 19)⁸¹.

Tableau 19 : Résumé de sécurité de l'essai OPAL BROADEN⁸¹

Event	Up to 3 Mo				Up to 12 Mo				
	Pooled Placebo (N=105)	Tofacitinib, 5 mg (N=107)	Tofacitinib, 10 mg (N=104)	Adalimumab (N=106)	Placebo to Tofacitinib, 5 mg (N=52)	Placebo to Tofacitinib, 10 mg (N=53)	Tofacitinib, 5 mg (N=107)	Tofacitinib, 10 mg (N=104)	Adalimumab (N=106)
Any adverse event — no. (%)	37 (35)	42 (39)	47 (45)	49 (46)	36 (69)	34 (64)	71 (66)	74 (71)	76 (72)
Serious adverse event — no. (%)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (6)	4 (8)	8 (7)	4 (4)	9 (8)
Discontinuation due to adverse event — no. (%)	1 (1)	3 (3)	0	2 (2)	2 (4)	2 (4)	6 (6)	3 (3)	4 (4)
Adverse event of special interest — no. (%) [day of onset] [†]									
Serious infection	0	0	0	0	2 (4) [days 102 and 331]	0	0	1 (1) [day 132]	1 (1) [day 170]
Herpes zoster infection	0	1 (1) [day 61]	0	0	0	0	2 (2) [days 61 and 173]	2 (2) [days 221 and 317]	0
Opportunistic infection	0	1 (1) [day 61]	0	0	0	0	1 (1) [day 61]	0	0
Cancer, excluding nonmelanoma skin cancer	0	2 (2) [days 1 and 11]	0	0	0	0	3 (3) [days 1, 11, and 232]	0	0
Nonmelanoma skin cancer	0	0	1 (1) [day 103]	0	0	0	0	1 (1) [day 103]	0
Cardiovascular event	0	0	0	0	1 (2) [day 139]	0	0	0	2 (2) [days 263 and 345]
Gastrointestinal perforation	0	0	0	0	1 (2) [day 102]	0	0	0	0

* Analyses were performed with data from the safety analysis set, which was the same as the full analysis set and included all patients who received at least one dose of tofacitinib, adalimumab, or placebo. Adverse events from any cause were included in the analyses.

[†] Among the adverse events of special interest, the cases of herpes zoster infection were not judged to be serious adverse events, and the events of opportunistic infection, cancer, cardiovascular event, and gastrointestinal perforation were all adjudicated.

2) L'essai OPAL BEYOND

➤ Efficacité

L'étude OPAL BEYOND a été réalisée chez des patients ayant eu une réponse inadéquate aux biomédicaments, tels qu'ENBREL® (Etanercept) ou HUMIRA® (Adalimumab). L'efficacité du Tofacitinib 5mg et 10mg fut comparée au placebo pendant 6 mois ⁸².

394 patients ont été randomisés en quatre groupes : Placebo (131 patients) ; Tofacitinib 5mg x2/j (132 patients) ; Tofacitinib 10mg x2/j (132 patients) ;

Ces patients recevaient un csDMARD à dose stable tout au long de l'étude.

Dans le groupe Placebo, le placebo fut donné pendant 3 mois aux patients puis remplacé par le tofacitinib 5mg ou 10mg x2/j jusqu'au 6^{ème} mois.

A 3 mois, 50% et 47% des patients du groupe Tofacitinib 5mg et 10mg respectivement, ont une réponse thérapeutique contre 24% du groupe placebo ($p < 0,001$) selon les critères ACR20 (Figure 38).

Dès la deuxième semaine, 27% des patients du groupe Tofacitinib présentent une amélioration de leurs signes et symptômes du rhumatisme psoriasique.

La supériorité de l'amélioration du score HAQ-DI à 3 mois dans les groupes Tofacitinib par rapport au placebo ($p < 0,001$), est maintenue jusqu'au 6^{ème} mois (Figure 38-A/B).

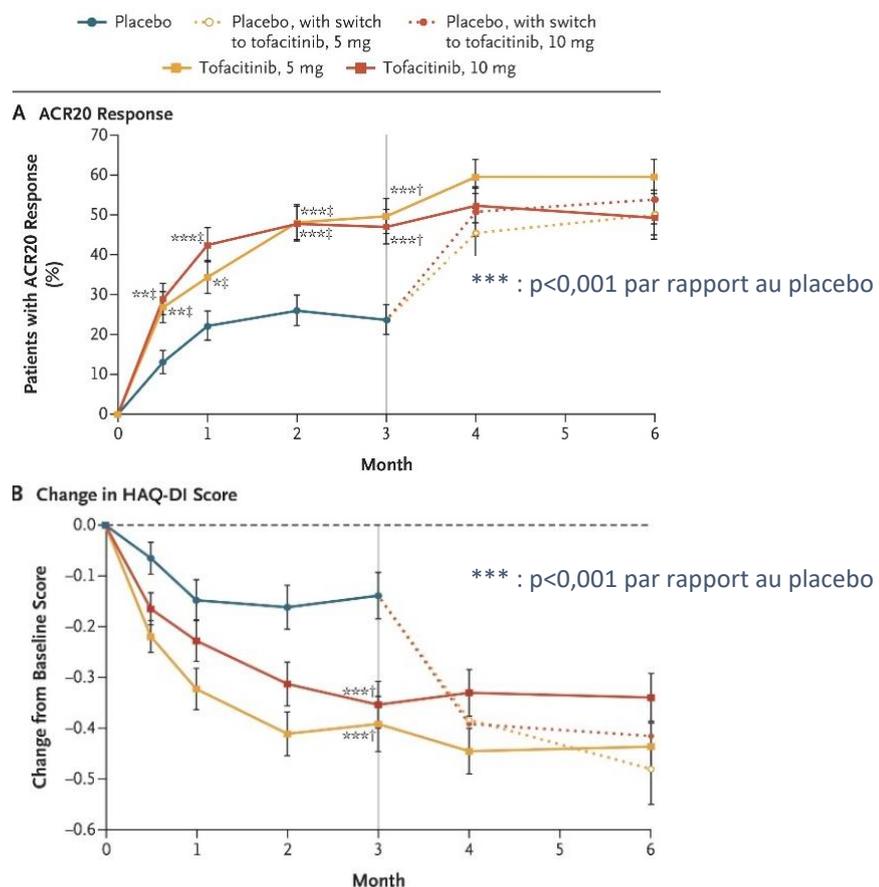


Figure 38 : Taux de réponse ACR 20 à 3 mois et variation du score HAQ-DI de l'inclusion à 3 mois ⁸²

➤ Tolérance

A 3 mois, la prise de tofacitinib a augmenté le risque d'apparition d'effets indésirables par rapport au placebo (Tableau 20).

Les effets indésirables les plus fréquents

Les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées et les rhinopharyngites sont les événements les plus courants.

Tuberculose et autres infections

Aucun cas de tuberculose n'a été mentionné.

Au bout de 6 mois, trois cas de zona sont survenus dans les groupes Tofacitinib dont un cas (1%) chez les patients recevant le tofacitinib 5mg et deux cas (2%) avec le tofacitinib 10mg.

Les effets indésirables graves

Au bout de 6 mois, des infections graves sont survenues chez deux patients dans le groupe Tofacitinib 5mg (2%) et dans le groupe Tofacitinib 10mg.

Deux événements cardiovasculaires majeurs ont été notifiés dans ces groupes Tofacitinib, un infarctus du myocarde et un AVC ischémique.

Aucun cas de cancer n'a été mentionné.

Tableau 20 : Résumé de sécurité de l'essai OPAL BEYOND ⁸²

Event	Up to 3 Mo			Up to 6 Mo			
	Placebo (N=131)	Tofacitinib, 5 mg (N=131)	Tofacitinib, 10 mg (N=132)	Placebo to Tofacitinib, 5 mg (N=66)	Placebo to Tofacitinib, 10 mg (N=65)	Tofacitinib, 5 mg (N=131)	Tofacitinib, 10 mg (N=132)
Adverse event — no. (%)	58 (44)	72 (55)	70 (53)	40 (61)	38 (58)	93 (71)	96 (73)
Serious adverse event — no. (%)	3 (2)	1 (1)	3 (2)	2 (3)	1 (2)	5 (4)	8 (6)
Discontinuation due to adverse event — no. (%)	5 (4)	2 (2)	10 (8)	2 (3)	3 (5)	5 (4)	11 (8)
Adverse event of special interest — no. (%) [day of onset]							
Serious infection	0	0	2 (2) [days 10 and 69]†	0	0	2 (2) [days 166 and 135]‡	2 (2) [days 10 and 69]†
Herpes zoster infection§	0	1 (1) [day 77]	1 (1) [day 8]	0	0	1 (1) [day 77]	2 (2) [days 8 and 156]
Adjudicated opportunistic infection	0	1 (1) [day 77]	0	0	0	1 (1) [day 77]	0
Adjudicated major adverse cardiovascular event¶	0	0	0	0	0	1 (1) [day 245]	1 (1) [day 94]**

* Analyses were performed with data from the safety analysis set, which included all patients who received at least one dose of tofacitinib or placebo. Adverse events from any cause were included in the analyses.

† One patient had bilateral pyelonephritis and one had parotitis.

‡ One patient had pneumonia and one had oral candidiasis.

§ The cases of herpes zoster infection were not judged to be serious adverse events.

¶ A major adverse cardiovascular event included any myocardial infarction, cerebrovascular event (nonfatal stroke), or cardiovascular death.

|| One patient had a myocardial infarction.

** One patient had an ischemic stroke.

Les événements indésirables et leur fréquence d'apparition étaient proches de ceux observés lors des essais cliniques chez les patients atteints de PR. Ces résultats sont donc applicables pour les essais chez les patients atteints de RP.

Chapitre 3 : Synthèse des effets indésirables et les précautions d'emploi

I. Les effets indésirables des anti-JAK au cours des essais cliniques

Pour chaque essai clinique, des tests sur l'innocuité des petites molécules ont été réalisés, ils sont tous aussi importants que ceux visant l'efficacité. Ils permettent d'identifier les événements indésirables liés aux anti-JAK et d'estimer leur fréquence d'apparition ⁴⁶.

Les effets indésirables notifiés sont en lien avec le mécanisme d'action des différents anti-JAK ⁸³. Parmi l'ensemble des petites molécules anti-JAK, seules celles inhibant à la fois les voies de signalisation JAK1, JAK2 et/ou JAK3 qui ont eu une AMM pour certaines pathologies inflammatoires (*Figure 39*).

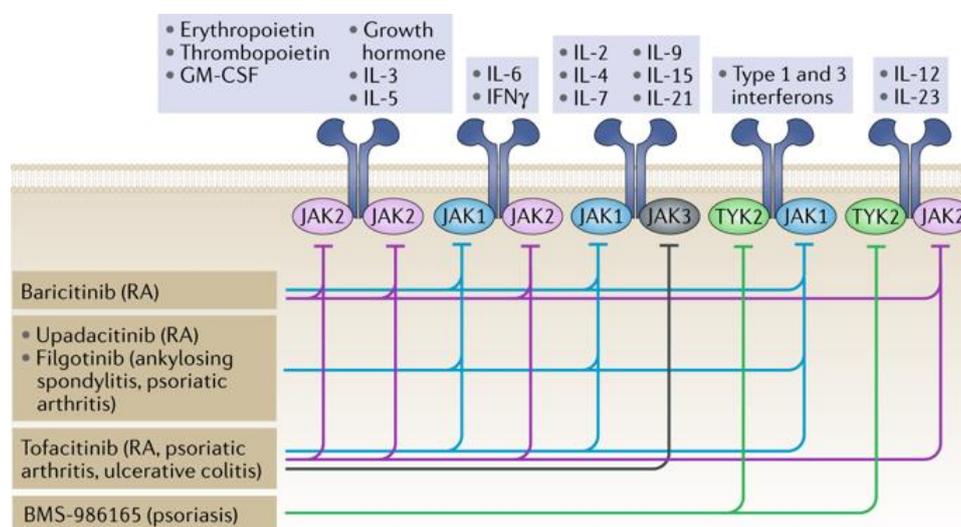


Figure 39 : Cible(s) des molécules inhibant la voie de signalisation Janus kinase ⁸³

La surveillance de la tolérance est réalisée lors d'une consultation médicale au minimum 3 mois après l'introduction d'un anti-JAK. Néanmoins, le patient peut à tout moment solliciter une consultation si des symptômes inhabituels apparaissent.

A. Dysrégulation lipidique

Quantitativement, ce sont les résultats anormaux des examens biologiques dévoilant des dyslipidémies avec une hausse du low-density-lipoprotein (LDL), du high-density-lipoprotein (HDL) et du cholestérol total (CT) qui touchent le plus souvent les patients. L'augmentation des HDL, LDL et CT, est dose-dépendante de la prise d'un anti-JAK et atteint ensuite un plateau. Elle ne s'accompagne pas d'une modification du rapport HDL/LDL ⁴.

Pour mieux comprendre le mécanisme : Les patients atteints de pathologies inflammatoires ont des taux sériques de HDL, LDL et de cholestérol total inférieurs à ceux des individus en bonne santé, liées à leur catabolisme plus important en ester de cholestérol. L'anti-JAK atténue ce

catabolisme en ester de cholestérol, augmentant les taux lipidiques de cholestérol chez ces patients⁸⁴. Des modifications similaires des taux de lipides ont été observées chez des patients recevant un antagoniste du récepteur de l'IL6, le tocilizumab. L'inhibition de l'IL-6 est donc à l'origine de la restauration de ce profil lipidique par rapport à l'individu en bonne santé⁸⁵.

Toutefois, si le seuil de la normale est dépassé, un arrêt du traitement anti-JAK est envisagé car l'augmentation des lipides est réversible sinon, l'introduction d'une statine rétablit le profil lipidique des LDL à la normale⁴.

B. Evènements cardiovasculaires

Par une vue d'ensemble de tous les essais cliniques, des épisodes de décompensation cardiaque, des évènements coronariens aigus et une sténose carotidienne, furent observés. Ces épisodes sont survenus dans les groupes Tofacitinib mais aussi dans ceux du placebo.

Il est bien de préciser que les maladies inflammatoires chroniques sont des facteurs de risque cardiovasculaires. Ces évènements sont apparus chez des patients souffrant au préalable de problèmes cardiovasculaires, provoquant dans la population naïve de tout anti-JAK déjà des décès. L'augmentation des évènements cardiovasculaires suite à la prise d'un anti-JAK, n'est donc pas significative par rapport au placebo. Cependant les effectifs de ces essais ne sont sans doute pas suffisants pour évaluer le risque sur les évènements cardiovasculaires. Le profil lipidique reste donc à surveiller⁸⁶.

Une surveillance du bilan lipidique (avec instauration d'un traitement par statine si besoin) entre 8 et 12 semaines est recommandée puisque les anti-JAK augmentent le taux de cholestérol total, LDL et HDL⁸⁷.

Les précautions d'emploi

Les médecins doivent prévenir les patients concernés par le dosage du Tofacitinib 10mg deux fois par jour et à risque de développer une embolie pulmonaire afin de trouver une alternative thérapeutique.

Les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'embolie pulmonaire, comme une insuffisance cardiaque, un trouble héréditaire de la coagulation, un risque thromboembolique, un contraceptif oral ou un traitement hormonal de substitution, un cancer, une chirurgie lourde programmée doivent suspendre leur traitement anti-JAK après l'avis du médecin qui doit aussi prendre en compte les autres facteurs favorisants tels que l'âge, l'obésité, le tabagisme et la sédentarité.

Ajouté à une surveillance étroite, il est conseillé au patient de consulter dès l'apparition des symptômes révélant potentiellement une embolie pulmonaire comme un essoufflement soudain ou une difficulté à respirer, une douleur à la poitrine ou au dos, une toux sanglante, une transpiration excessive et/ou une peau moite ou bleuâtre⁸⁸.

C. Affections hépatiques et musculaires

Les enzymes hépatiques, alanine et aspartate aminotransférases (ALAT et ASAT) se trouvent rarement augmentées par la prise d'un anti-JAK, pouvant aller néanmoins jusqu'à des valeurs 3 fois supérieures à la normale.

Il existe une élévation modérée de la créatine kinase (CK), enzyme musculaire (limite supérieur de la normale multipliée par 2), à prendre en compte contenu du risque majoré de rhabdomyolyse.

Les précautions d'emploi

Une surveillance régulière des transaminases après l'initiation d'un anti-JAK est recommandée notamment au début du traitement puis à 4-8 semaines et tous les 3 mois.

Si la prise d'un anti-JAK est suspectée dans une augmentation des enzymes hépatiques ALAT ou ASAT, alors le traitement est suspendu ⁸⁹.

D. Affections hématologiques et du système lymphatique

Des cytopénies sont à prévoir suite à un traitement anti-JAK, liées principalement à l'inhibition de la signalisation JAK2 in vitro, utilisée par l'érythropoïétine, la thrombopoïétine et le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) ainsi qu'à l'inhibition de la voie JAK3, utilisée pour la croissance des lymphocytes (Figure 40).

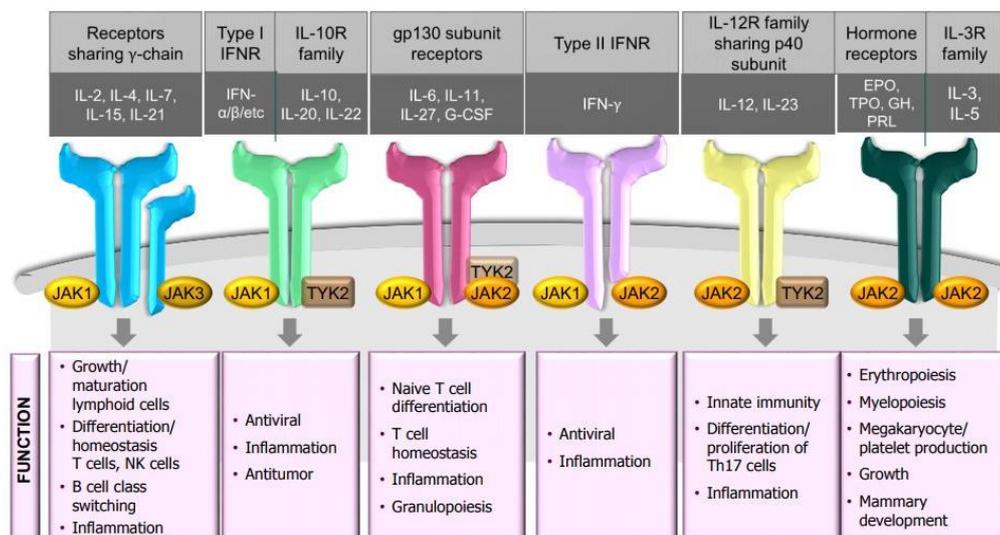


Figure 40 : Fonctions des voies de signalisation JAK activées ⁹⁰

L'étude ORAL SEQUEL permet d'apprécier sur le long terme (9,5 ans) l'effet du tofacitinib sur les valeurs biologiques des patients ⁵¹.

Les neutropénies sont le plus souvent minimes. Les neutropénies légères (2000 à 1500 cellules/mm³), modérées (1000 à 1500 cellules/mm³) et sévères (500 à 1000 cellules/mm³) concernent respectivement 6%, 1,3% et 0,2% des patients traités par Tofacitinib.

Une anémie peut être notifiée, car l'érythropoïétine stimule la production d'érythrocytes via la voie de signalisation JAK2.

Des cas de lymphopénie ont été observés. La majorité des lymphopénies était modérée (1000 à 1500 cellules/mm³) pour 40,6% des patients traités par Tofacitinib voir sévère (500 à 1000 cellules/mm³) pour 30,1% d'entre eux. 1,3% des patients traités par Tofacitinib ont eu une lymphopénie sévère inférieure à 500 cellules/mm³, engageant le pronostic vital.

Les précautions d'emploi

Une surveillance de la numération de formule sanguine (NFS) au début du traitement puis à 4-8 semaines et tous les 3 mois est recommandée, compte tenu des effets indésirables hématologiques décrits tels que les neutropénies, les anémies et les lymphopénies.

Ces effets indésirables cités, peuvent entraîner la suspension voir l'arrêt du traitement anti-JAK (Tableau 21, Tableau 22, Tableau 23)⁸⁹. Ils potentialisent le risque d'apparition d'infection.

Tableau 21: Les mesures envisagées en fonction de la numération absolue des neutrophiles⁷²

Numération absolue des neutrophiles (NAN)	Les mesures envisagées
NAN < 1000 cellules/mm ³	Traitement maintenu
NAN entre 500 et 1000 cellules/mm ³	Traitement interrompu ou réduit (selon le dosage) jusqu'à ce que la NAN soit > à 1000 cellules/mm ³ .
NAN < à 500 cellules/mm ³	Traitement arrêté définitivement

Tableau 22 : Les mesures envisagées en fonction de l'hémoglobine⁷²

Hémoglobine	Les mesures envisagées
Taux ≥ à 9,0 g/dl avec baisse ≤ à 2 g/dl	Traitement maintenu
Taux < à 8,0 g/dl ou baisse > à 2 g/dl	Traitement interrompu jusqu'à atteindre la normale.

Tableau 23 : Les mesures envisagées en fonction de la numération absolue des lymphocytes⁷²

Numération absolue des lymphocytes (NAL)	Les mesures envisagées
NAL ≥ à 750 cellules/mm ³	Traitement maintenu
NAL entre 500 et 750 cellules/mm ³	Traitement interrompu ou réduit (selon le dosage) jusqu'à ce que la NAN soit > à 750 cellules/mm ³
NAL < à 500 cellules/mm ³	Traitement arrêté définitivement

E. Infections et infestations

1-Généralités

Les infections (des voies aériennes supérieures et des voies urinaires) sont numériquement plus fréquentes dans les essais de phase III chez les patients prenant un anti-JAK par rapport au placebo et à un anti-TNF, mais la différence n'est pas toujours significative. Il faut prendre en compte dans l'analyse la présence de certains facteurs de risque comme l'âge, la prise de corticoïdes, les régions de recrutement, la consommation de tabac et la posologie du tofacitinib.

Pour l'instant, compte tenu des résultats des essais cliniques sur la tolérance, les infections notifiées peuvent être réparties sous quatre groupes distincts : les infections bénignes avec notamment l'infection des voies aériennes supérieures ; les infections sévères comme des pneumonies nécessitant la suspension du traitement ou les infections à *Herpès zoster* ; les infections opportunistes à *Pneumocystis jiroveci*, *Candida*, *Cryptococcus* ou mycobactéries atypiques ; les infections rares à *Mycobacterium tuberculosis*, touchant surtout les patients en provenance de pays où la tuberculose est fréquente. Dans l'ensemble des essais, la majorité des infections étaient de gravité légère ou modérée.

2-Les infections sévères

De par son action immunosupresseur et du rôle des cytokines dans la réaction immunitaire, le tofacitinib et le baricitinib exposent à un risque de réactivation du virus varicelle zona, généralement limité à une maladie localisée. Néanmoins, aucun cas d'infection par le zona n'a été considéré comme un événement indésirable grave ou ayant entraîné un arrêt du traitement. Les zona observés étaient d'intensités modérées aboutissant à une guérison ⁹¹.

Il faut savoir que les maladies inflammatoires de l'intestin ainsi que les traitements immunosupresseurs sont déjà des facteurs favorisant la survenue du zona. Les patients atteints de PR ont 2 à 3 fois plus de risques de réactiver le virus varicelle zona ⁹².

- **Analyse entre cinq registres et des essais cliniques des anti-JAK**

Une étude a comparé les informations recueillies dans cinq registres de patients atteints de PR au sein de différents pays, avec les résultats des essais cliniques de phase I, II, III et de prolongation à long terme sur le tofacitinib et le baricitinib ⁹².

Les cinq registres comportent les données du Consortium of Rheumatology Research of North America (CORRONA) (USA), du Swedish Rheumatology Quality of Care Register (Suède), du Norfolk Arthritis Register (UK), de CORRONA International (plusieurs pays) et de l'Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis (Japon). Ces données ont été harmonisées afin d'obtenir des estimations de taux d'incidence standardisés ⁹³.

L'incidence du zona atteint 4 et 3,3 patients-années chez les patients recevant respectivement le tofacitinib (636 patients sur 6192 au total sous tofacitinib) ou le baricitinib (170 patients sur 3492 au total sous baricitinib). En comparaison, l'incidence globale obtenue avec les cinq registres allait de 0,26 à 1,94 patients-années (*Figure 41*). Le risque de survenu d'un zona est donc majoré avec les patients sous anti-JAK ⁹².

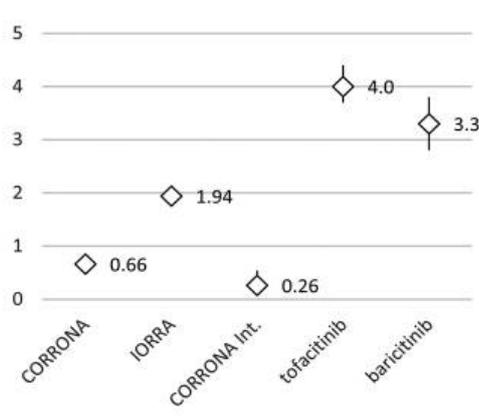


Figure 41: Taux d'incidence du zona pour chaque registre et anti-JAK ⁹²

Le risque de survenue d'infections graves (nécessitant une hospitalisation) est augmenté par des facteurs favorisants tels que l'âge, le diabète sucré, la prise de corticoïdes (>7,5mg/jour de prednisone) et la posologie de l'anti-JAK (*Figure 42*).

Ces infections graves restent plus rares, avec par exemple des pneumonies, des septicémies, des colites à *Clostridium difficile*...

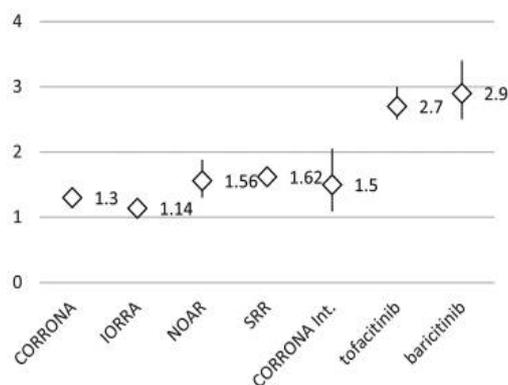


Figure 42: Taux d'incidence des infections graves pour chaque registre et anti-JAK ⁹²

3-Les précautions d'emploi

a) Surveillance des foyers infectieux

L'anti-JAK peut réduire la capacité du système immunitaire à combattre les infections. Elles sont, en général, des infections des voies aériennes supérieures, de type opportunistes avec des infections causées par des bactéries, des champignons ou des virus. Un risque plus important a été identifié de développer une infection grave, telle que la tuberculose. Il s'agit d'une infection mycobactérienne chronique survenant lors de l'inhalation d'un *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacille de Koch). Dans 90 % des cas, le développement de *M. tuberculosis* est interrompu par les défenses immunitaires de l'hôte. Mais ces bacilles peuvent rester sous forme latente dans l'organisme, d'où la notion de tuberculose-infection latente. Le risque étant qu'elle évolue en tuberculose active, mettant en jeu le pronostic vital du patient. La tuberculose est la première cause de mortalité infectieuse dans le monde. Par conséquent, une recherche sur les précédents voyages dans un pays étranger effectués par le patient doit être réalisée car ils augmentent le risque de contamination. Cette recherche d'un contact passé avec la tuberculose se réalise avant l'introduction du traitement et à l'aide d'un test mettant en évidence la réponse immunitaire cellulaire protectrice, à l'égard de *M. tuberculosis* avec la sécrétion d'interféron gamma (IFN γ). Il existe deux tests, Quantiferon-TB® et le T-SPOT.TB®. Il est alors recommandé pour les patients d'effectuer le test tuberculique (TuberTest®) pour la tuberculose avant de débiter le XELJANZ® et pendant ce traitement, et surveiller étroitement pour détecter les signes et les symptômes de l'infection tuberculeuse pendant le traitement ⁹⁴.

De la même façon pour les autres infections, il est aussi conseillé pour les patients de signaler une quelconque infection déjà présente remarquée par des symptômes typiques tels que la fièvre, des frissons, une toux, une sensation de brûlure lors des urines, des douleurs musculaires; pouvant majorer le risque de développer un zona. Les personnes prenant la plus forte dose (10 mg deux fois par jour) de XELJANZ ont un risque plus élevé d'infections graves et de zona. Une consultation médicale est nécessaire si ces symptômes sont présents ⁹⁵.

Etant donné les risques infectieux des anti-JAK, il est important de surveiller la CRP, les marqueurs de l'inflammation et l'hémogramme.

b) La vaccination

D'après l'agence européenne du médicament (EMA), il est recommandé avant l'initiation d'un traitement par anti-JAK que les patients aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier vaccinal en vigueur élaboré par le ministère de la santé. Dans le cas contraire, une vaccination ou un rappel par un vaccin inactivé est nécessaire (vaccination contre la grippe), peut être réalisée sans arrêter le traitement anti-JAK car les anti-JAK semblent avoir peu ou pas d'effet sur la réponse au vaccin anti-grippal saisonnier. La vaccination annuelle antigrippale est donc conseillée ainsi que la vaccination contre le pneumocoque (vaccination initiale par vaccin conjugué 13-valent PREVENAR13® suivi 2 mois plus tard du vaccin polysaccharidique 23-valent PPV23 PNEUMOVAX® puis rappel par PPV23 à 5 ans). Deux études indépendantes, la réponse au vaccin anti-pneumococcique semble être diminuée chez les patients débutant le tofacitinib, particulièrement en cas de prise concomitante de méthotrexate. Chez des patients utilisant le tofacitinib associé au MTX (selon AMM), l'arrêt temporaire pendant 2 semaines de cette thérapie suivant la vaccination a amélioré la réponse vaccinale sans risque majeur de poussée (PPSV-23) à en juger par le taux d'anticorps mesuré ⁸⁹.

En revanche, en l'absence d'informations concernant la réponse après vaccination par des vaccins vivants atténués ((Poliomyélite orale, Rougeole-Oreillon-Rubéole (ROR), varicelle, fièvre jaune, Bacille de Calmette et Guérin (BCG)), ces derniers ne sont pas recommandés pendant le traitement. La décision d'utiliser des vaccins vivants avant le traitement par un anti-JAK doit tenir compte du degré d'immunocompétence d'un patient donné en précédant à une évaluation de la balance bénéfiques (protection vaccinale)/risques (infection vaccinale ou risques liés à une possible réactivation de la maladie en cas d'arrêt des traitements) ⁹⁶.

Par exemple chez la personne âgée de plus de 50 ans, la vaccination prophylactique du vaccin vivant contre le zona (ZOSTAVAX®) doit être envisagée uniquement pour les patients ayant des antécédents connus de varicelle ou à ceux qui sont séropositifs vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV). Si l'antécédent de varicelle est considéré comme douteux ou peu fiable, il est recommandé d'effectuer des analyses sanguines à la recherche d'anticorps contre le VZV ⁹⁶.

En raison de leur courte demi-vie, les anti-JAK peuvent être suspendus 1 semaine avant l'injection d'un vaccin vivant varicelle/zona. Néanmoins, en absence d'informations pour le vaccin contre la fièvre jaune, la poliomyélite (voie orale), le ROR, la grippe (voie orale) et le BCG, le haut conseil de la santé publique (HCSP) recommande une suspension des anti-JAK, 3 mois avant l'administration de ces vaccins. La reprise du traitement anti-JAK ne pourra pas avoir lieu avant 2 semaines après la vaccination, et au mieux pas avant un mois ⁹⁶.

F. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (kystes et polypes)

Les patients atteints d'une pathologie inflammatoire dont la PR, la RCH et le RP, ont déjà un risque augmenté de développer une tumeur par rapport à la population générale.

La prise d'un anti-JAK peut potentialiser ce risque de malignité par son immunosuppression, en freinant la réaction immunitaire anti-tumorale. En effet, l'anti-JAK inhibe la transduction du signal de certaines cytokines notamment les interférons de type I et II, l'homéostasie et la différenciation des cellules Natural Killer (NK), perturbant l'élimination des cellules anormales lors du processus cancérogène ^{92,97}.

Toutefois, les données sont encore insuffisantes pour affirmer cette hypothèse. Les incidences de tumeurs sont donc dites «normale» au regard de l'âge, du sexe, de la pathologie inflammatoire et des facteurs de risque habituels des tumeurs décrites ⁵¹.

- **Analyse entre cinq registres et des essais cliniques des anti-JAK**

L'incidence des tumeurs malignes (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanome) atteint 0,85 et 0,8 patients-années chez les patients recevant respectivement le tofacitinib (107 patients sur 5677 au total sous tofacitinib) ou le baricitinib (52 patients sur 3492 au total sous baricitinib). En comparaison, l'incidence globale obtenue avec les cinq registres allait de 0,46 à 0,87 patients-années (*Figure 43*). Le risque de survenue d'une tumeur maligne n'est donc pas majoré avec les patients sous anti-JAK au regard des résultats de cette méta analyse ⁹².

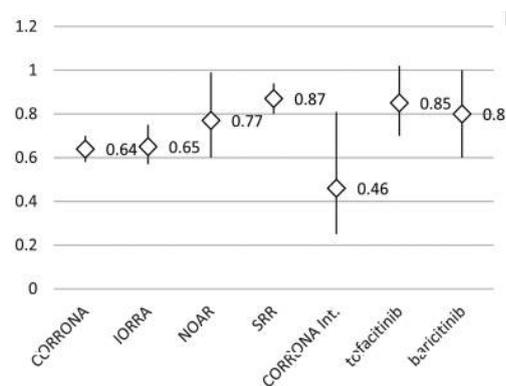


Figure 43: Taux d'incidence des tumeurs malignes pour chaque registre et anti-JAK ⁹²

G. Perforations digestives

Quelques cas de perforations digestives ont été notifiés chez les patients recevant un anti-JAK (dans l'étude ORAL SEQUEL, l'incidence est de 0,1/100 patient-année) ⁵¹.

- **Les précautions d'emploi**

Un suivi du rapport bénéfice/risque de l'anti-JAK est suggéré chez les patients atteints de ces pathologies inflammatoires et présentant des facteurs de risque de la perforation du tractus gastro-intestinal inférieur tels que l'âge avancé, la diverticulite et d'autres troubles gastro-intestinaux, et la prise de corticoïde ($\geq 7,5$ mg/jour) ⁹².

Le patient doit informer son médecin traitant de ses traitements de fond, notamment s'il s'agit d'un AINS et/ou d'un corticostéroïde ⁸⁹.

II. Les adaptations posologiques

A. Pharmacocinétique des anti-JAK

Le tofacitinib étant métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), une interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 est possible. L'exposition au tofacitinib est augmentée lorsqu'il est administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (certains antifongiques) ou

lorsque l'administration d'un ou plusieurs médicaments de façon concomitante entraîne une inhibition modérée du CyP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CyP2C19 (comme le fluconazole). L'exposition au tofacitinib est en revanche diminuée lorsqu'il est administré avec des inducteurs puissants du CyP (rifampicine) (Figure 44)⁹⁷.

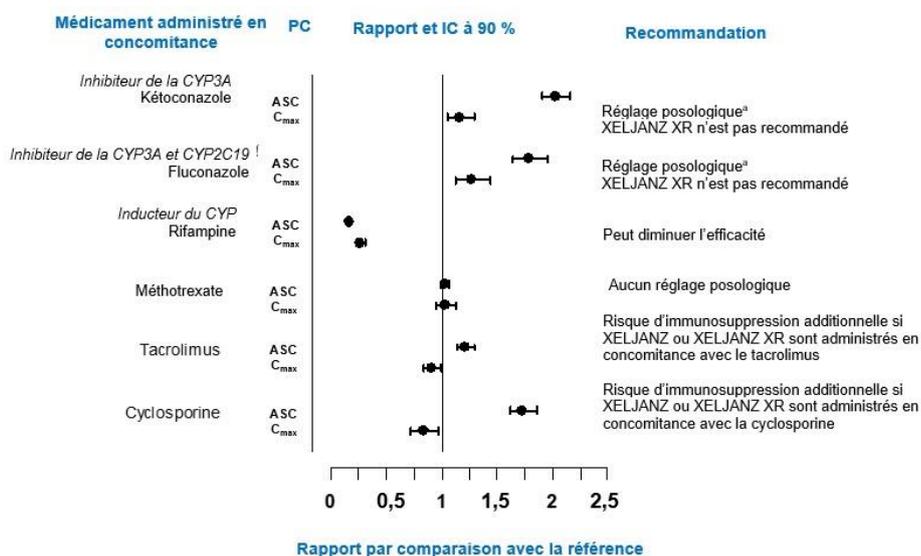


Figure 44 : Effets pharmacocinétiques et recommandations en fonction des médicaments concomitants au tofacitinib⁴⁶

Le baricitinib est métabolisé par le rein à 75% et par le CyP3A4 à moins de 10 %, réduisant considérablement le risque d'interaction médicamenteuse. L'élimination rénale est le principal mécanisme de la clairance du baricitinib par filtration glomérulaire et sécrétion active via OAT3, glycoprotéine P (P-gp), BCRP et MATE2-K. La dose recommandée est de 2 mg une fois par jour chez les patients traités par des inhibiteurs du transporteur d'anion organique de type 3 (OAT3) à fort potentiel d'inhibition, comme le probénécide et à un moindre degré l'ibuprofène et le diclofénac⁹⁷.

Par précaution, ni les biomédicaments tels que les anti-TNF, les anti-IL-1R, les anti-IL-6R, ni les autres immunosuppresseurs comme le tacrolimus, la cyclosporine et l'azathioprine, ne sont utilisés en association aux anti-JAK en raison de l'augmentation de l'immunosuppression et du risque infectieux⁹⁸.

B. Dans l'insuffisance hépatique et rénale

Tableau 24 : Adaptations posologiques en cas d'insuffisance hépatique et rénale

	XELJANZ® (Tofacitinib)	OLUMIANT® (Baricitinib)
Insuffisance hépatique		
Légère	Aucun ajustement posologique	
Modérée	Diminution de la posologie	Aucun ajustement posologique
Sévère	Traitement contre-indiqué	Traitement contre-indiqué
Insuffisance rénale		
Légère	Aucun ajustement posologique	
Modérée	Aucun ajustement posologique	Diminution de la posologie
Sévère	Diminution de la posologie	Traitement contre-indiqué

C. En cas de cytopénies

Tableau 25 : Adaptations posologiques en cas de cytopénies

	XELJANZ® (Tofacitinib)	OLUMIANT® (Baricitinib)
Numération absolue de neutrophiles (NAN)		
Contre-indiqué	< 1000 cellules/mm ³	< 1000 cellules/mm ³
Hémoglobine		
Contre-indiqué	< 9g/dL	< 8g/dL
Numération absolue de lymphocytes (NAL)		
Contre-indiqué	< 750 cellules/mm ³	< 500 cellules/mm ³

Chapitre 4 : Analyse de la sécurité post-commercialisation des Anti-JAK : étude Cas/non cas sur la base internationale de pharmacovigilance

I. Contexte

Les traitements récemment commercialisés ne bénéficient que de peu de recul en terme de sécurité d'emploi et d'effets indésirables potentiels, ce sont les données issues d'études de pharmacopidémiologie et des données de pharmacovigilance qui permettent de mieux appréhender le risque iatrogène réel des médicaments dans la vraie vie. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, différents effets indésirables potentiellement graves ont été mis en évidence lors des essais thérapeutiques.

En effet, d'après un rapport récent de l'ANSM sur la tolérance des anti-JAK publié en Juin 2019, un risque augmenté d'embolie pulmonaire a été démontré lors d'un essai clinique de pharmacovigilance, chez les patients atteints de PR ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire⁴⁷. Toutefois, aucune remarque sur ce risque cardiovasculaire grave ne figure dans la rubrique des effets indésirables du Vidal. Il est donc intéressant d'explorer cette découverte pour affirmer ou non ce risque augmenté d'embolie pulmonaire avec un anti-JAK.

A titre de comparaison, il est mentionné dans la rubrique des effets indésirables du Vidal, le risque d'apparition de cancer de la peau non mélanome, qui reste peu fréquent. Le cancer de la peau non mélanome est un carcinome cutané non mélanocytaire puisqu'il se développe dans les cellules de l'épiderme. Localisé au niveau de la couche basale, il s'agit plus précisément d'un carcinome basocellulaire cutané (CBC) sinon il s'agit d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC), au niveau des couches supérieures⁹⁹. Le cancer de la peau non mélanome fait partie de la classe « Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kyste et polype) ». La tumeur est dite bénigne lorsqu'elle est non cancéreuse, des cellules se multiplient de façon anormale dans une zone du corps tandis que la tumeur est dite maligne lorsqu'elle est cancéreuse, ces cellules vont se développer dans le tissu voisin et circuler dans le sang ou le système lymphatique pour se loger dans les ganglions lymphatiques¹⁰⁰. Le kyste est une cavité contenant une substance liquide ou semi-solide qui se forme dans n'importe quelle partie du corps, il peut être cancéreux ou non¹⁰¹. Le polype est une excroissance ou une accumulation de cellules dans la paroi interne de l'intestin, il existe le polype adénomateux (malin), hyperplasique et inflammatoire (MICI)¹⁰².

L'objectif de ce travail a été d'évaluer deux types d'effets indésirables (le risque d'embolie pulmonaire et le risque de tumeur) et de voir s'il existe un signal de disproportionnalité pour ces 2 effets et les anti-JAK à partir des notifications spontanées dans la base de données internationales VigiBase.

II. Méthode

L'étude est une analyse de disproportionnalité (ou méthode Cas-non Cas) sur la base de données internationales de pharmacovigilance VigiBase.

A. La pharmacovigilance

La pharmacovigilance est désignée par l'ANSM comme étant « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré... »¹⁰³. L'effet indésirable (EI) est une réaction nocive et non désirée survenant chez un patient suite à la prise d'une substance active selon l'AMM ou en dehors de son bon usage (erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage...). L'EI est qualifié de grave (EIG) lorsqu'il engendre une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, une incapacité physique durable, une malformation congénitale, un danger pour la vie du patient voir la perte de vie¹⁰⁴.

Ainsi, la pharmacovigilance repose sur le recueil de notifications spontanées des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance. L'information apportée est ensuite enregistrée, analysée et hiérarchisée ce qui peut aboutir par accumulation d'une information similaire et concordante, à un signal. Ce signal met en lumière un risque augmenté de survenue d'un évènement non désiré chez les patients prenant la substance. Bien sûr, les données récoltées sur un patient (âge, sexe, antécédents médicaux et chirurgicaux) sont anonymes car elles sont dites sensibles.

La pharmacovigilance a le pouvoir de mener des enquêtes afin d'étudier les risques et de proposer un suivi des plans de gestion des risques. Elle communique enfin ses décisions aux professionnels de santé en déclenchant des alertes et les diffuse au public en décrivant la sécurité d'emploi relative afin d'assurer la protection des patients et garantir un usage plus sûr¹⁰⁵.

- VigiBase

VigiBase répertorie au niveau mondial les rapports d'effets indésirables présumés, associés à la substance. VigiBase est développé depuis 1968 et est continuellement mis à jour par l'Uppsala Monitoring Centre (UMC) au service de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Ce dernier a vu ses pays adhérents augmenter au fil des années, en passant de 10 membres fondateurs fin 1960 à plus de 130 pays adhérents à son programme de surveillance internationale des médicaments (WHO Programme for International Drug Monitoring). La base de données VigiBase est utilisée dans une démarche de pharmacovigilance¹⁰⁶.

- VigiLyse

VigiLyse est une ressource en ligne offrant un aperçu instantané et clair des données globales de VigiBase. Elle assure une analyse statistique avec une vision graphique structurée des effets indésirables médicamenteux notifiés, classés par exemple, par réaction, groupe d'âge et pays. VigiLyse est accessible pour les centres nationaux de pharmacovigilance de tous les pays membres du Programme international de surveillance du médicament de l'OMS¹⁰⁷.

Pour faciliter l'extraction et l'analyse de données structurées, VigiBase est exploité à l'aide des différentes classifications de médicaments par le biais de terminologies utiles pour le codage des effets indésirables liés à la substance thérapeutique avec MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activity), de diagnostics et de statistiques sur les maladies et les problèmes de santé avec WHO ICD et de dictionnaire du médicament avec WHODrug.

- **Classification MedDRA**

La terminologie médicale normalisée, MedDRA a été développée fin des années 1990 par le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) afin de faciliter le partage d'informations à l'échelle internationale sur les produits médicaux à usage humain tels que les produits pharmaceutiques, les produits biologiques, les vaccins et les produits d'association médicament-appareil. Son intégrité est garantie et préservée par le comité de gestion ICH MedRA assurant le développement du programme en perpétuel mis à jour ¹⁰⁸.

Un des atouts de cette classification est d'être traduite et accessible en 12 langues (anglais, japonais, chinois, tchèque, néerlandais, français, allemand, hongrois, italien, portugais, russe et espagnol). Chaque terme MedDRA correspond à un code numérique à 8 chiffres identique pour chaque langue.

MedDRA a une hiérarchie logique de cinq niveaux, classés de très spécifiques à très généraux. Le niveau le plus spécifique de la terminologie est le terme de niveau le plus bas (LLT), il fait l'objet d'une grande précision lors de l'extraction des données. Chaque LLT est associé à un seul terme préféré (PT). Ce dernier représente les qualificatifs cliniques, pathologiques ou étiologiques des descripteurs pour un symptôme, un signe, un diagnostic de maladie, une indication thérapeutique, une investigation, une procédure chirurgicale ou médicale et des caractéristiques médicales, sociales ou familiales ¹⁰⁸.

Sur ordonné au PT, le terme de haut niveau (HLT) est basé sur l'anatomie, la pathologie, la physiologie, l'étiologie ou la fonction (exemple hypertension pulmonaire, hypertension portale...). Il relie les PT en les rassemblant en certaines catégories.

De la même façon un ou des HLT sont subordonnés au groupe de termes de haut niveau (HLGT) (exemple Troubles hypertensifs vasculaires). Les HLGT permettent l'extraction et la présentation de données de manière plus larges. Ils sont regroupés en une classe de systèmes d'organes (SOC) qui constitue la hiérarchie la plus générale par l'étiologie, le site de manifestation et l'objectif (Figure 45, Figure 46).

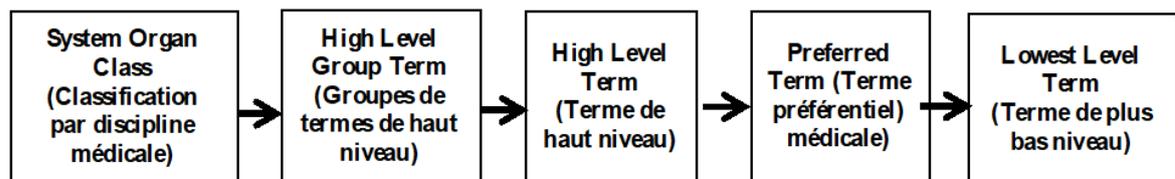


Figure 45 : Classification MedDRA ¹⁰⁹

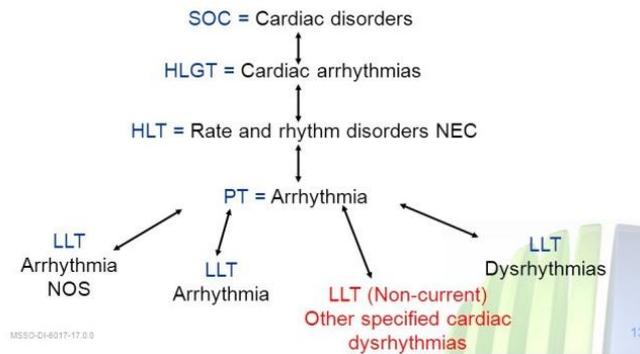


Figure 46 : Exemple de classification MedDRA ¹⁰⁹

Ainsi, MedDRA est sollicité lors de l'analyse des événements médicaux individuels (par exemple, «grippe») ou de problèmes impliquant un système, un organe ou une étiologie (par exemple, des infections) par son organisation hiérarchique. Cet outil, à l'aide d'un guide d'usage des Requêtes normalisées MedDRA (SMQ), garantit aussi la détection des signaux de sécurité ce qui permet une surveillance de la santé publique, l'analyse des données, la communication et la gestion de données.

B. Les analyses statistiques

Grâce à VigiLyse, nous avons extrait de la base de données VigiBase des notifications d'effets indésirables survenus chez des patients majeurs et recevant un anti-JAK détenteur d'une AMM comme le tofacitinib et le baricitinib. La recherche s'est fixée sur le HLT intitulé : « Pulmonary thrombotic and embolic conditions » et sur un SOC : « Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) » comprenant différents PT tels que les cancers cutanés, les cancers du sein...

La période de récolte des données s'étend de l'année 2013 au 19 juin 2019, de la première année où une notification d'EI liée à un anti-JAK est survenue à la date de l'exploration des données. Seules les notifications, selon la classification OMS, où l'un de ces deux médicaments était considéré comme « suspect » ont été retenues pour l'analyse. Un médicament est dit suspect s'il est considéré comme définitivement ou probablement responsable de l'effet indésirable.

- Les études cas/non-cas

Les études cas/non cas analysent des notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux à partir de la base de données de la pharmacovigilance. Cette analyse peut aboutir à une apparition de signaux concernant des effets indésirables jusque-là non connus ou sous-estimés.

Cette étude est employée pour déterminer une exposition médicamenteuse par rapport aux différentes proportions de notifications d'effets indésirables liés aux cas et aux non cas. Cette comparaison s'effectue entre les notifications de cas d'un effet indésirable d'intérêt et celles de tous les autres effets mentionnés dites « non cas » ¹¹⁰.

Le principe est simple et commun, l'étude est fondée sur un tableau de contingence à double entrée décrivant à la fois le nombre de notifications dans la base de données pour l'effet indésirable d'intérêt et l'exposition au médicament. Typiquement, les cases internes du tableau sont représentées par les lettres a, b, c, et d, désignant pour chacune le nombre de notifications des cas

exposés au médicament d'intérêt (a), des non cas exposés au médicament d'intérêt (b), des cas exposés aux autres médicaments (c) et des non cas exposés aux autres médicaments (d). Les cases externes résultent de la somme de tous les effets indésirables médicamenteux (EIM) avec M1, de tous les autres EIM « non cas » avec M0, de la somme de toutes les notifications d'EI du médicament d'intérêt avec N1 et de la somme de toutes les notifications d'EI des autres médicaments avec N0 (Tableau 25).

Tableau 25 : Tableau de contingence ¹¹⁰

EIM Exposition	EIM d'intérêt « Cas »	Autres EIM « Non cas »	
Médicament d'intérêt	a	b	N1
Autres médicaments	c	d	N0
	M1	M0	N

Dans cette thèse, cette étude permet d'explorer une hypothèse incriminant un anti-JAK dans l'augmentation de la survenue d'une embolie pulmonaire et de cancer.

- **Reporting odds ratio (ROR)**

L'exposition au médicament est évaluée en calculant le reporting odds ratio (ROR). Il s'agit d'un rapport de côtes : côte des cas/côte des non cas, en résumé le ROR est égal à ad/bc. Un ROR supérieur à 1 met en lumière un signal faisant la corrélation entre l'exposition médicamenteuse et l'EIM d'intérêt. Ce signal de disproportionnalité est significatif si l'intervalle de confiance est aussi supérieur 1. Il se calcule de cette manière :

$$IC (95\%) = ROR \times e^{(+/-)1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

Dans le cas contraire, il y a une absence de signal c'est-à-dire que l'EIM est autant voir moins notifié avec le médicament d'intérêt par rapport aux autres médicaments.

III. Résultats

A. Analyse du risque d'embolie pulmonaire

L'effet indésirable sélectionné est fixé selon la classification MedDRA avec le HLT « Pulmonary thrombotic and embolic conditions ». Ce HLT comprend à 75,7% le PT « Pulmonary embolism » et à 24,3% le PT « Pulmonary thrombosis », ce sont les deux PT majoritaires. Parmi les 169 cas où l'effet indésirable sélectionné a été notifié, 128 sont liés au tofacitinib, soit environ 75% des cas contre 25% pour le baricitinib.

- **Les caractéristiques de l'analyse**

Les premières déclarations d'EI incluent dans ce HLT furent notifiées en 2013, elles représentent 0,6% des EI notifiés dans ce HLT. Le nombre de déclarations a ensuite augmenté jusqu'à atteindre une part de 34,9% en 2019 (Tableau 26).

Tableau 26 : Proportion d'EI dans le HLT en fonction de l'année de survenue

Année d'apparition d'EI dans VigilLyse	Nombre de patients	Pourcentage
2013	1	0,6%
2014	12	7,1%
2015	15	8,9%
2016	12	7,1%
2017	29	17,2%
2018	41	24,3%
2019	59	34,9%

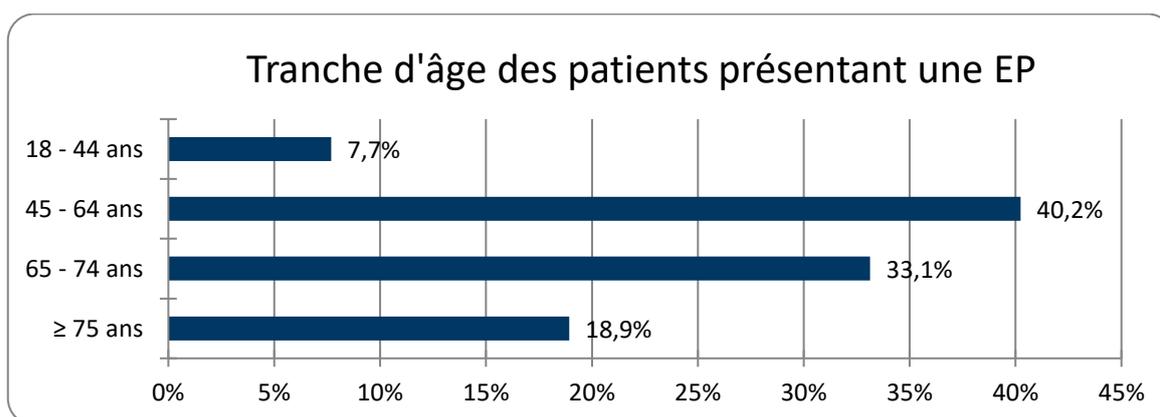


Figure 47 : Proportion de patients en fonction de leur âge

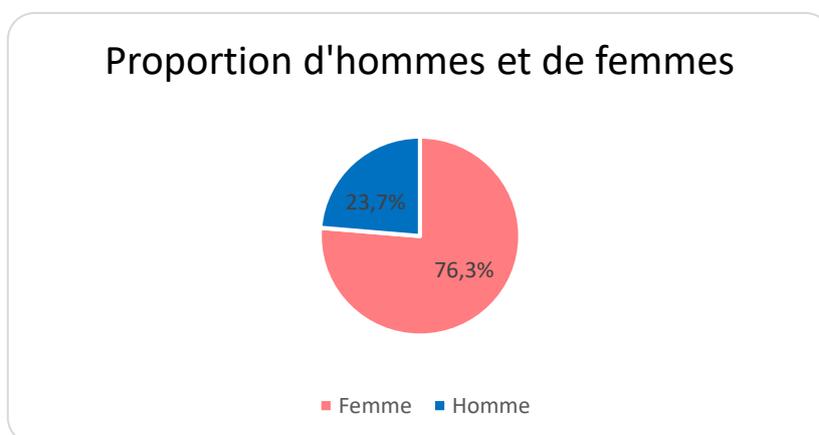


Figure 48 : Proportion de patients en fonction de leur sexe

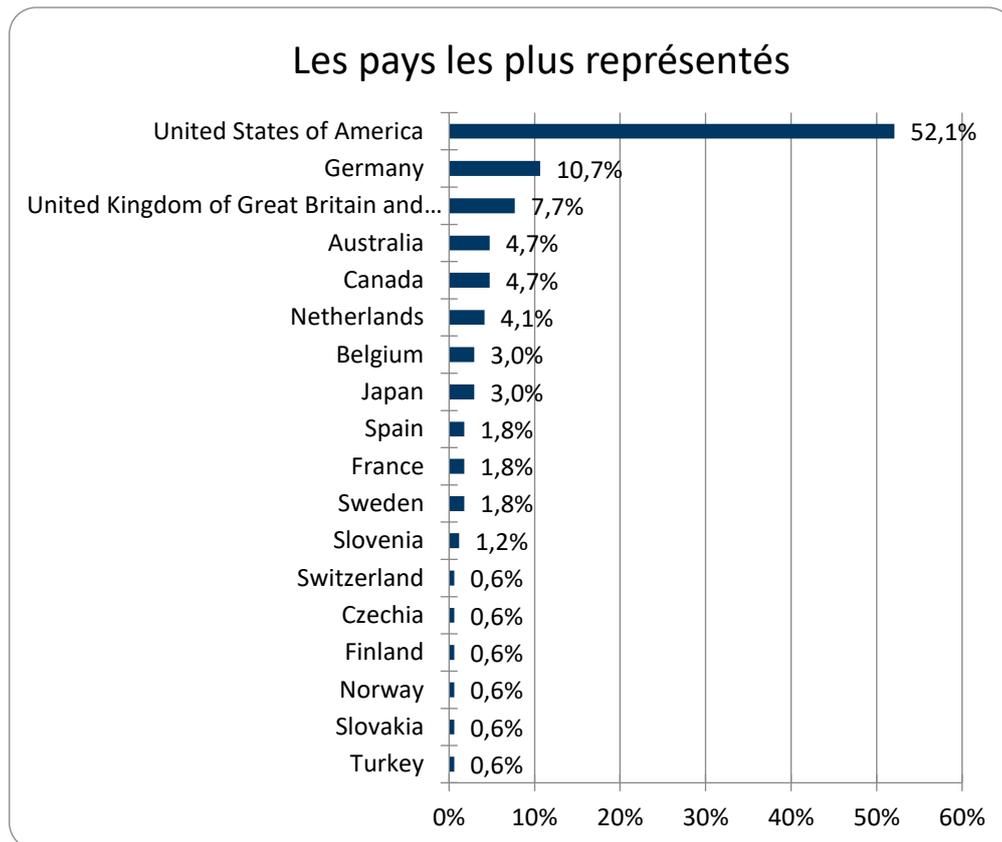


Figure 49 : Proportion de patients en fonction de leur origine

- **L'étude cas/non-cas**

Tableau 27 : Résultats de l'étude cas/non-cas pour l'EP

	Cas	Non cas	Total
Médicaments d'intérêt	169	42414	42583
Autres médicaments	56227	12596471	12652698
	56396	12638885	12695281

$$\text{ROR} = \text{ad/bc} = 169 \cdot 12596471 / 42414 \cdot 56227 = 0,89$$

Le ROR calculé donne un résultat inférieur à 1.

Le ROR calculé est égal à 0,89 avec un **intervalle de confiance compris entre 0,77 et 1,04.**

B. Analyse du risque de tumeur

Parmi les 1183 cas où l'effet indésirable sélectionné a été notifié, 1148 sont liés au tofacitinib, soit environ 97% des cas contre 3% pour le baricitinib. Parmi les cas décrits, la proportion de cancers cutanés est de 7,6%. En comparaison, la proportion de cancers du sein et de cancer du poumon est respectivement de 7,1% et de 5,7%. Le PT « cancers cutanés » comprend le CEC et le CBC, la proportion de ce dernier est estimée à 3%.

- **Les caractéristiques de l'analyse**

Les premières déclarations d'EI incluent dans ce SOC furent notifiées en 2011, elles représentent 0,1% des EI notifiés dans ce SOC. Le nombre de déclarations a ensuite augmenté jusqu'à atteindre une part de 18,6% en 2019 (Tableau 28).

Tableau 28 : Proportion d'EI dans le SOC en fonction de l'année de survenue

Année d'apparition d'EI dans VigiBase	Nombre de patients	Pourcentage
2011	1	0,1%
2012	3	0,3%
2013	8	0,7%
2014	55	4,6%
2015	115	9,7%
2016	162	13,7%
2017	254	21,5%
2018	365	30,9%
2019	220	18,6%

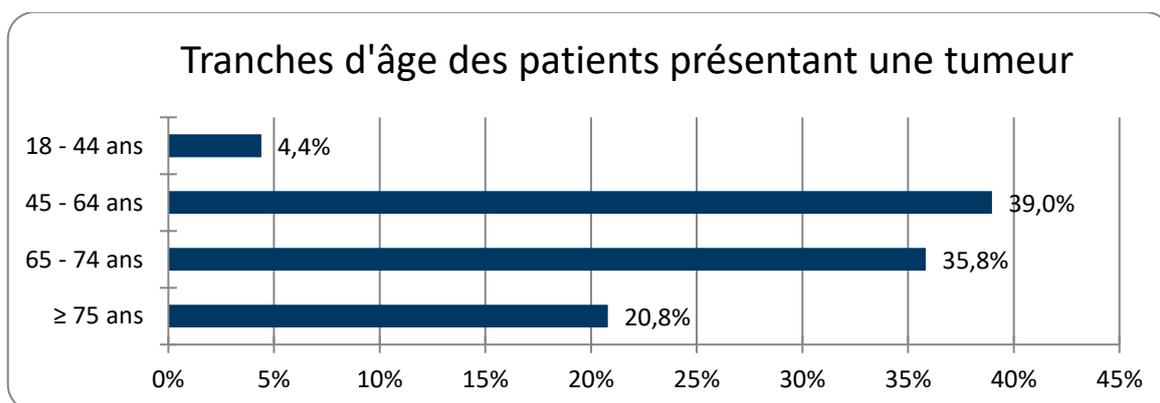


Figure 50 : Proportion de patients en fonction de leur âge

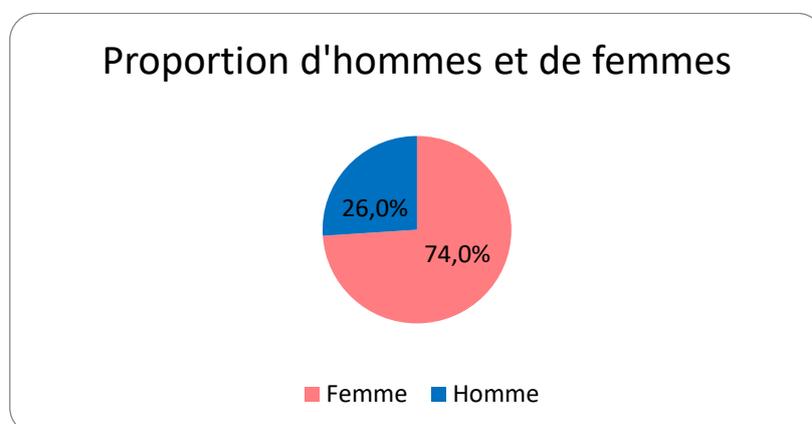


Figure 51 : Proportion de patients en fonction de leur sexe

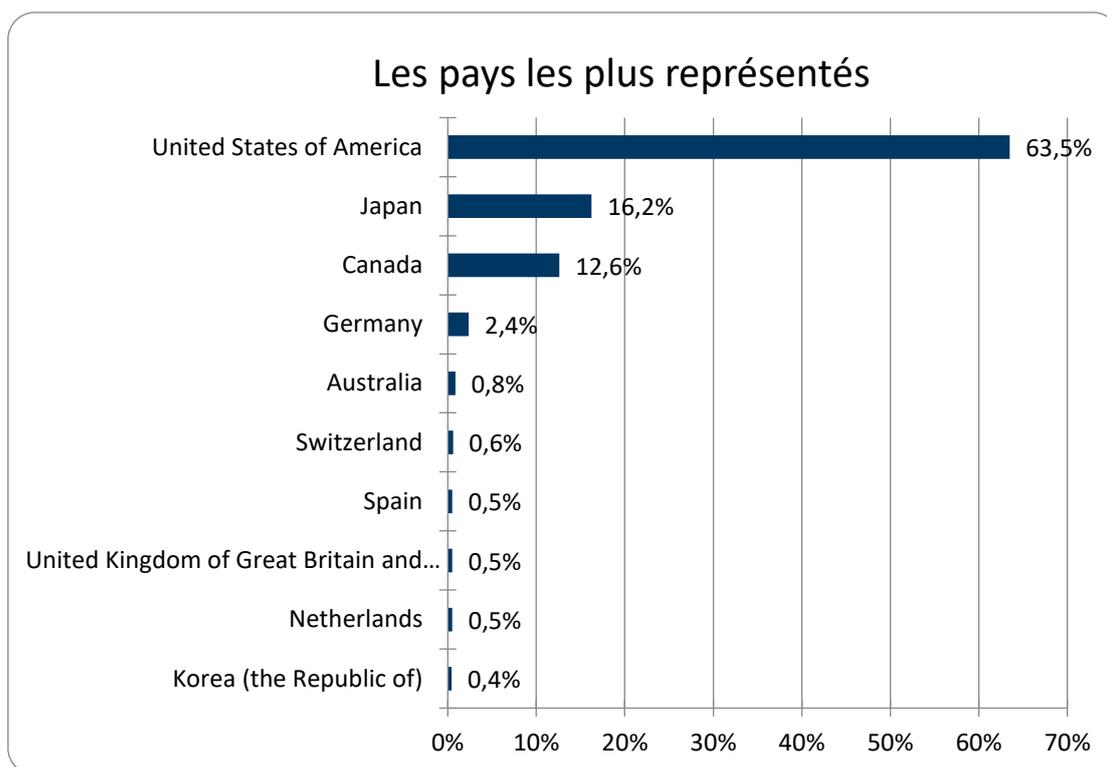


Figure 52 : Proportion de patients en fonction de leur origine

- **L'étude cas/non-cas**

Tableau 29 : Résultats de l'étude cas/non-cas pour les tumeurs

	Cas	Non cas	Total
Médicaments d'intérêt	1183	41400	42583
Autres médicaments	254597	12398101	12652698
	255780	12439501	12695281

$$\text{ROR} = \text{ad/bc} = 1183 \cdot 12398101 / 41400 \cdot 254597 = 1,39$$

Le ROR calculé donne un résultat supérieur à 1.

Le ROR calculé est égal à 1,39 avec un intervalle de confiance compris entre 1,31 et 1,47.

IV. Discussions

A l'aide des données récoltées dans VigiBase sur les notifications d'effets indésirables survenus chez les patients majeurs et recevant un anti-JAK, post-commercialisation, nous avons pu analyser 169 cas notifiés d'embolie pulmonaire et 1183 cas notifiés de tumeurs. Il en ressort que nous ne confirmons pas le signal d'embolie pulmonaire avec un ROR calculé de 0,89 (IC [0,77-1,04]). En

revanche, nous avons remarqué un signal pour la survenue de tumeurs justifié par un ROR calculé de 1,39 (IC [1,31-1,47]).

Il faut noter que le XELJANZ® (Tofacitinib) est la molécule majoritairement représentée dans les notifications. Au niveau international, cet anti-JAK a l'AMM en Europe et aux Etats-Unis depuis 2012 et au Canada, Suisse et Japon depuis 2013 (indiqué en premier lieu pour la PR) contrairement à l'OLUMIANT® qui n'a obtenu uniquement l'autorisation par l'Agence européenne du médicament (EMA) en 2017. La majorité des notifications se trouve alors dans ces pays précurseurs de la commercialisation, une plus longue durée de commercialisation potentialise le risque d'avoir des notifications.

A. Analyse du risque d'embolie pulmonaire

Dans notre analyse, chez l'ensemble des patients majeurs recevant un anti-JAK, la corrélation entre l'exposition médicamenteuse d'un anti-JAK et l'embolie pulmonaire n'est pas établie.

Ce résultat est en dissonance avec celui paru dans l'essai clinique de pharmacovigilance « A3921133 ».

En effet, la restriction de l'usage du XELJANZ® (Tofacitinib) à dose élevée de 10mg a été validée par rapport aux résultats de l'essai clinique mettant en valeur une incidence globale d'embolies pulmonaires par patient-année 6 fois plus élevée avec ce dosage de 10mg qu'avec un anti-TNF α . Les patients inclus dans cet essai avaient plus de 50 ans et présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire.

Au total, ils étaient 4414 patients randomisés en trois groupes : Tofacitinib 5mg x 2/j ; Tofacitinib 10mg x 2/j et Anti-TNF α injecté en SC (Adalimumab 40mg/2semaines ou étanercept 50mg/semaine)⁴⁸. Le MTX est en traitement de fond toujours associé⁴⁷.

Cet essai de pharmacovigilance entrepris par le laboratoire Pfizer a débuté en mars 2014. Malgré le signal émis, il reste en cours avec néanmoins un retour au dosage de 5mg pour les patients ayant reçu la double dose. La fin de l'essai est prévue en septembre 2020. En attendant, le laboratoire Pfizer ne communiquera pas plus de détails sur la répartition des patients au sein des groupes, ni sur le rapport d'étude clinique⁴⁸.

Néanmoins, à partir de la base de données explorée par VigiLyse, l'exposition d'un anti-JAK (tous dosages confondus) ne semble pas engendrer un risque sur-ajouté d'embolies pulmonaires pour l'ensemble des patients majeurs par rapport aux autres médicaments connus pour avoir cet effet indésirable.

Cette discordance peut s'expliquer par la différence chez les patients à l'inclusion (*Tableau 30*).

Tableau 30 : Différence dans les caractéristiques des analyses évaluant le risque d'EP

	Essai A3921133	VigiLyse
Durée de l'étude	5 ans	6 ans
Âges des patients	>50 ans	>18ans
Critères d'exclusion des patients	Sans facteur de risque cardiovasculaire. Sans tumeur maligne.	Aucun
Anti-JAK administré	Tofacitinib	Tofacitinib et Baricitinib
Indication(s) anti-JAK	PR	Toutes indications

Dosage(s) de l'anti-JAK	10 mg	Tous dosages
Médicaments concomitants en traitement de fond classique	MTX +/- médicaments concomitants possibles	Tous médicaments possibles

Dans l'essai A3921133, les patients ayant déjà un âge avancé >50 ans ont en plus un autre facteur de risque. Un âge supérieur à 60 ans est un facteur de risque de l'embolie pulmonaire. La dose administrée de XELJANZ® (Tofacitinib) est la plus haute parmi les deux dosages ayant obtenu l'AMM soit 10mg deux fois par jour.

Le méthotrexate est toujours en prise concomitante avec le tofacitinib. Or le MTX est connu pour entraîner des affections vasculaires dont les événements thromboemboliques, le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) résume ces effets indésirables ¹¹¹.

Dans notre analyse avec VigiLyse, les patients inclus peuvent être plus jeunes, ils n'ont donc pas forcément de facteurs de risque cardiovasculaires.

Les notifications d'effets indésirables ne pouvaient être classées et comptées séparément selon le dosage des molécules, nous avons donc un résultat global représentatif de l'ensemble des deux dosages possibles.

Un ou des traitements de fond peuvent être pris, notamment le MTX ainsi que de la prednisone et/ou de l'oméprazole, souvent retrouvés chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire. L'étude informe de l'impact du MTX sur le risque d'embolie pulmonaire avec 10,7% de cas où ce médicament est suspecté parmi les 17,2% des cas notifiés avec le MTX concomitant.

A titre de comparaison, l'étude de longue durée ORAL SEQUEL ⁵¹ ne montre pas non plus de différence significative dans la survenue d'embolie pulmonaire entre les patients traités en monothérapie par Tofacitinib et ceux dont le tofacitinib est associé au MTX, avec respectivement une incidence à 0,1/100 patient-années et 0,2/100 patient-années.

De même, une analyse à partir des bases de données d'Assurance Maladie US Medicare et Truven Marketscan a été réalisée aux Etats-Unis après commercialisation du XELJANZ®, chez des patients atteints de PR et ne présentant ni d'antécédents néoplasiques ni d'accidents veineux thromboemboliques. Le critère principal est la survenue d'un premier accident thromboembolique ¹¹².

34 074 patients ont été sélectionnés dans la base de données Truven Marketscan dont 1 910 initiations au tofacitinib sur une période allant de 2012 à 2016. L'incidence d'accident thromboembolique observée fut de 0,6/100 patient-années (0,26-1,19) pour les patients recevant le tofacitinib contre 0,34/100 patient-années (0,27 – 0,41) pour ceux recevant un anti-TNFα.

17 086 patients ont été sélectionnés dans la base de Medicare dont 995 initiations au tofacitinib sur une période allant de 2012 à 2015. L'incidence d'accident thromboembolique observée fut de 1,12/100 patient-années (0,45 – 2,31) et 0,92 (0,76 – 1,11) pour ceux recevant un anti-TNFα.

Cette différence de résultats n'est pas significative entre le tofacitinib et l'anti-TNF, avec un rapport des risques à 1,33 (0,78 – 2,24).

Cette dernière analyse est en concordance avec les résultats obtenus avec VigiLyse. A la différence de l'essai A3921133, elle exclut les patients ayant des antécédents néoplasiques et des accidents veineux thromboemboliques.

Bien que les résultats précédents aient été rassurants, des résultats intermédiaires de l'étude A3921133, toujours en cours, ont été diffusés par l'ANSM le 10 février 2020 démontrant la nécessité d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque du XELJANZ®. En effet, les nouvelles données confirment une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thromboembolique

veineuse grave (MTEV), d'embolie pulmonaire (EP) et de thrombose veineuse profonde (TVP) pour ces patients âgés de plus de 50 ans et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire¹¹³.

Tableau 31 : Taux d'incidence des embolies pulmonaires ¹¹³

Résultats intermédiaires de l'étude A3921133	Taux d'incidence de l'EP pour 100 patients-années (IC 95 %)	Hazard Ratio (HR) par rapport aux anti-TNF
Tofacitinib 10 mg 2 fois par jour	0,54 (0,32 - 0,87) événements	5,96 (1,75-20,33)
Tofacitinib 5 mg 2 fois par jour	0,27 (0,12 - 0,52) événements	2,99 (0,81-11,06)
Anti-TNF	0,09 (0,02 - 0,26) événements	

Pour aller plus loin, une analyse plus spécifique portant sur les patients ayant un facteur de risque de MTEV témoigne d'une augmentation encore plus importante du risque d'embolie pulmonaire par rapport aux anti-TNF avec un HR de 9,14 (2,11-39,56) pour le tofacitinib 10 mg 2 fois par jour et de 3,92 (0,83-18,48) pour le tofacitinib 5 mg 2 fois par jour.

Les facteurs de risque de MTEV comprennent les antécédents d'infarctus du myocarde ou de thrombose, les patients ayant une insuffisance cardiaque, un cancer, une maladie héréditaire de la coagulation... Les patients restant immobile, ayant eu une intervention chirurgicale ainsi que les patientes traitées par contraceptifs hormonaux combinés ou traitements de substitution hormonale ont donc aussi ce facteur de risque¹¹³.

Tableau 32 : Taux d'incidence de thromboses veineuses profondes ¹¹³

Résultats intermédiaires de l'étude A3921133	Taux d'incidence de l'TVP pour 100 patients-années (IC 95 %)	Hazard Ratio (HR) par rapport aux anti-TNF
Tofacitinib 10 mg 2 fois par jour	0,38 (0,20 - 0,67) événements	2,13 (0,80 - 5,69)
Tofacitinib 5 mg 2 fois par jour	0,30 (0,14 - 0,55) événements	1,66 (0,60 - 4,57)
Anti-TNF	0,18 (0,07 - 0,39) événements	

Une attention supplémentaire est donc exigée pour les professionnels de santé devant toutes prescriptions de tofacitinib chez des patients présentant des facteurs de risque connus de MTEV ou toutes prescriptions de tofacitinib 10mg deux fois par jour chez des patients de plus de 50 ans ayant plus d'un facteur de risque cardiovasculaire (notamment dans la rectocolite hémorragique). Ces nouveaux résultats vont probablement limiter l'utilisation des anti-JAK dans l'avenir d'autant plus que dans ces pathologies inflammatoires les facteurs de risque cardiovasculaire sont augmentés par rapport à la population générale.

B. Analyse du risque de tumeur

La corrélation entre l'exposition médicamenteuse d'un anti-JAK et l'EIM (tumeurs bénignes et malignes) est significative.

Cette analyse met en avant un signal dévoilant un risque augmenté de survenue de tumeurs bénignes et malignes lors de la prise d'un anti-JAK par rapport aux autres médicaments connus pour engendrer cette conséquence. Or le Vidal ne mentionne pas de sur-risques encourus dans ce SOC.

Des études de longue durée sont nécessaires afin d'évaluer le risque de développer une tumeur. C'est avec le tofacitinib que les scientifiques disposent du plus grand recul avec la première autorisation d'utilisation en 2012 aux États-Unis.

Une analyse réalisée sur 6194 patients atteints de PR et recevant du tofacitinib (toutes doses), a mis en avant 173 cas de tumeurs malignes (excluant les cancers de la peau non mélanomes) dont le taux d'incidence était de 0,9/100 patient-année. Le taux d'incidence des cancers de la peau non mélanomes était de 0,6/100 patient-année avec 118 cas notifiés. Cette analyse inclut les données recueillies sur la tolérance dans les essais de phase I à III et dans l'étude de prolongation de longue durée d'une durée de 8,5 ans ¹¹⁴.

L'analyse n'a donc pas permis de constater l'augmentation du risque de tumeurs malignes avec un taux d'incidence standardisé (SIR) selon l'âge et le sexe, égal à 1. Un risque jugé équivalent à celui des biomédicaments ^{97, 114}.

Le tableau suivant compare les caractéristiques de l'analyse de longue durée et celle de notre analyse avec VigiLyse (*Tableau 33*).

Tableau 33 : Différence dans les caractéristiques des analyses évaluant le risque de tumeur ¹¹⁴

	Analyse de longue durée	VigiLyse
Durée	8,5 ans	8 ans
Age des patients	>18ans	>18ans
Critères d'exclusion des patients	Antécédents de tumeurs malignes sauf cancers de la peau non mélanomes. Infections significatives ou non traitées avec <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Aucun
Anti-JAK administré	Tofacitinib	Tofacitinib et Baricitinib
Indication(s) anti-JAK	PR	Toutes indications
Dosage(s) anti-JAK	Tous dosages	Tous dosages
Médicaments concomitants en traitement de fond classique	Tous médicaments possibles	Tous médicaments possibles

Les critères d'exclusion dans l'analyse de longue durée ont influencé le résultat sur le risque d'apparition de tumeur. Ce risque est potentiellement diminué compte tenu des antécédents des patients par rapport à ceux inclus dans l'étude VigiLyse qui pouvaient déjà avoir eu par exemple, une tumeur maligne (davantage de sujets à risque).

Néanmoins, ces deux analyses sont comparables à en juger les autres caractéristiques. La période de recueil des données s'est étendue à 8 années chez des patients majeurs ayant une polyarthrite rhumatoïde ou une autre pathologie inflammatoire pour VigiLyse, et recevant un anti-JAK : le XELJANZ® (Tofacitinib) pour l'analyse de longue durée ; XELJANZ® ou OLUMIANT® pour VigiLyse. Ces critères entraînent peu de répercussions puisque le XELJANZ® représente une grande majorité des cas notifiés de par sa commercialisation précoce par rapport à l'OLUMIANT® et son indication dans la PR en premier lieu.

Pour ces deux analyses, les notifications d'effet indésirable n'ont pas été classées ni dénombrées selon le dosage de l'anti-JAK. Le résultat est donc global.

Les données récoltées par la pharmacovigilance ont donc tous leurs intérêts, une enquête peut alors être ouverte afin de mesurer l'impact d'une exposition à un anti-JAK plus élargi au niveau cancéreux.

V. Avantages et limites des études cas/non-cas

Les avantages et les limites des études cas/non-cas à prendre en compte lors de l'analyse sont décrits dans le tableau suivant (*Tableau 34*).

Tableau 34 : Avantages et limites des études cas/non cas ¹¹⁰

AVANTAGES	LIMITES
<p>Le principe est simple et accessible, de faible coût.</p> <p>Les études cas/non cas assurent :</p> <ul style="list-style-type: none"> -L'étude d'EI rare. -L'utilisation des médicaments en temps réel. -La détection de nouveaux signaux. -L'utilisation de données pharmacodynamiques pour des hypothèses mécanistiques. 	<ul style="list-style-type: none"> -La sous-notification d'EI (alerte sur la pertinence) (5-10% EIM notifiés en France) compromet la mesure de l'incidence réelle de l'iatrogénie et limite la sensibilité de détection des signaux. -Les résultats sont variables selon l'expérience et le type du notificateur, la gravité, la médiatisation de l'EI, l'habitude d'usage du médicament... <p><u>BIAIS de temporalité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Effet WEBER = Variation de notifications dans le temps (augmentation après les 2 premières années de commercialisation puis déclin) -Effet notoriété = Médiatisation d'EI avec un médicament particulier (Rhabdomyolyse et statine) <p><u>BIAIS d'informations :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Renseignements manquants sur les données cliniques, l'indication, l'âge, le sexe, le pays, les doses, les dates du traitement qui limitent les analyses complémentaires. (Un score contrôle la qualité de la notification : SCORE VigigRADE >0,8 : notification bien documentée). -Erreur dans la notification sur le diagnostic qui dépend du notificateur. -Erreur d'exposition sur la sélection de termes cliniques avec des définitions plus spécifiques ou plus sensibles des classes thérapeutiques. -Analyses temporelles variables selon les pays.

CONCLUSION

❖ Conclusion

Les anti-JAK nous donnent l'espoir d'apporter aux patients atteints de pathologies inflammatoires et en échec des traitements de fond classiques et/ou biologiques, une réponse thérapeutique positive et efficace dans le temps.

Les résultats des essais cliniques de phase III prouvent la non-infériorité de l'efficacité d'un anti-JAK associé au MTX par rapport à un traitement de fond classique et/ou biologique.

D'autant plus que son administration par voie orale est un sérieux bénéfice notamment pour les patients jeunes actifs.

Néanmoins, les données sur la tolérance au long terme sont encore insuffisantes pour garantir un contrôle de la prise en charge. Les cytopénies induites (lymphopénies, anémies, neutropénies) par un anti-JAK, nécessitent une organisation des soins pour un suivi biologique régulier. Des précautions d'emploi au niveau infectieux, cardiovasculaire et carcinogène ont été mises au point.

La publication récente d'un nouvel essai de pharmacovigilance A3921133 sur une population particulière atteinte de PR a même engendré une restriction de dose du XELJANZ® en raison du risque augmenté d'embolie pulmonaire chez les patients de plus de 50 ans et présentant un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire.

La déclaration des effets indésirables post-commercialisation à la pharmacovigilance est donc primordiale pour statuer sur le profil de sécurité des anti-JAK.

Notre analyse de la base de données par le biais de VigiLyse n'a pas permis de confirmer ce risque augmenté d'embolie pulmonaire chez les patients majeurs atteints d'une des pathologies inflammatoires pour laquelle les anti-JAK sont indiqués. En revanche, les résultats obtenus sur le risque de tumeur demandent une recherche approfondie.

Ainsi, ces nouveaux résultats peuvent présager d'une limitation dans l'indication des anti-JAK pour une population particulière de patients atteints d'une pathologie inflammatoire.

❖ Ouverture

L'inhibition sélective d'une voie de signalisation (JAK1) pourrait être un recours afin d'éviter l'apparition du désordre hématologique (cytopénie).

Les isoformes JAK2 et JAK3 interviennent surtout dans l'hématopoïèse, la régulation de l'interféron et de nombreuses interleukines tandis que JAK1 se focalise sur les cytokines pro-inflammatoires comme les interférons (IFN γ) et l'IL-6⁸³.

Ainsi, de nouveaux essais sont menés sur l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib, anti-JAK1¹¹⁵.

ANNEXE

Annexe 1 : Les biomédicaments dans les pathologies inflammatoires

Annexe 1 : Les biomédicaments dans les pathologies inflammatoires

BIOMÉDICAMENTS & IMMUNOTHERAPIES CIBLEES						
	Ac monoclonaux		Industriel	Indications		Mode d'administration & Posologie
	Anti-TNF	Remicade*	Infliximab			
Inflectra*			Hospira France	RP, RCH	IV	5mg/kg à 50, 52, 56 puis toutes les 8sem
Flixabi*			Biogen			
Humira*		Adalimumab	Abbvie	PR, RP	SC	40 mg toutes les 2sem
Hulio*			Mylan			
Imraldi*			Biogen	RCH	SC	160 mg à 50 puis 80 mg à 52 et 40 mg toutes les 2sem
Amgevita*			Amgen			
Cimzia*		Certolizumab	UCB pharma	PR, RP	SC	<u>Dose initiale</u> : 400 mg à 50, 52, 54 puis <u>Dose d'entretien</u> : 200 mg toutes les 2sem
Simponi*		Golimumab	MSD France	PR, RP	SC	50 ou 100 mg / mois
				RCH	SC	Si <80kg, 200mg à 50 puis 100mg à 52 puis 90mg à 56 et 50mg toutes les 4sem Si >80kg, 200mg à 50 puis 100mg à 52 et 100mg toutes les 4sem
<u>Récepteur de fusion</u>			PR, RP	SC	50 mg /semaine	
Enbrel*	Etanercept					Pfizer
Benapali*						Biogen
Erelzi*			Sandoz			
Anti-IL1	Kineret*	Anakinra	SOBI	PR	SC	100 mg / jour
	Ilaris*	Canakinumab	Novartis Pharma			
Anti-IL12/IL23	Stelara*	Ustekinumab	Janssen-Cilag	RP	SC	45 mg à 50, 54 puis toutes les 12sem (Si >100kg, 90mg à 50, 54 puis toutes les 12sem)
Anti-IL6R	RoActemra*	Tocilizumab	Roche	PR	IV	8 mg/kg toutes les 4sem (>2 ans)
	Kevzara*	Sarilumab	Sanofi-Aventis	PR	SC	200 mg toutes les 2sem (150 mg toutes les 2sem si neutropénie, thrombopénie/cytolyse hépatique)
CTLA-4 Ig	Orencia*	Abatacept	Bristol-Myers-Squibb	PR, RP	IV SC	50, 52 54 puis toutes les 4sem ; 500mg si <60Kg ; 750 mg si 60-100Kg ; 1 g si >100Kg 125mg/ semaine
Anti-CD20	Matthera*	Rituximab	Roche	PR	IV de 4h	1g à J1 et J15
Anti-IL17A	Cosentyx*	Sécukinumab	Novartis Pharma	RP	SC	RP : 300mg à 50, 51, 52, 53, 54 puis toutes les 4sem ; SA : 150mg à 50, 51, 52, 53, 54 puis toutes les 4sem
	Talz*	Ixekizumab	Lilly	RP	SC	160 mg à 50 puis 80 mg toutes les 4sem
I-PDE4	Otezla*	Apremilast	Celgene	RP	Per os	30 mg matin et soir après induction progressive
Anti-JAK	1/3 Xeljanz*	Tofacitinib	Pfizer	PR, RP	Per os	5 mg X2/ jour (Si clairance <30ml/min : 5mg/jour) (CI si ly <750, PNN <1000, Hb <9)
	1/2 Olumiant*	Baricitinib	Lilly	PR	Per os	4 mg/ jour (Si >75 ans ou inf chrq ou cl 30-60 : 2mg/jour) (CI si clairance <30, PNN <1000, ly <500, Hb <8)
	1	Upadacitinib	Abbvie	PR, RP, RCH	Per os	15 mg ou 30 mg/ jour

Légende : PR = Polyarthrite rhumatoïde, RP = Rhumatisme psoriasique, RCH = Rectocolite hémorragique

Bibliographie

- (1) Netgen. Rhumatologie Une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'inflammation chronique en rhumatologie : les inhibiteurs des Janus kinases <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-414/Rhumatologie-Une-nouvelle-option-therapeutique-dans-la-prise-en-charge-de-l-inflammation-chronique-en-rhumatologie-les-inhibiteurs-des-Janus-kinases> (accessed Feb 17, 2019).
- (2) Ma, C.; Lee, J. K.; Mitra, A. R.; Teriaky, A.; Choudhary, D.; Nguyen, T. M.; Castele, N. V.; Khanna, R.; Panaccione, R.; Feagan, B. G.; et al. Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors for Inflammatory Bowel Disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2019**. <https://doi.org/10.1111/apt.15297>.
- (3) Netgen. Rhumatologie La patiente polyarthritique qui ne répond pas à l'anti-TNF <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-93/31961> (accessed Mar 2, 2020).
- (4) Tran, V.; Shamma, R. M.; Sauk, J. S.; Padua, D. Evaluating Tofacitinib Citrate in the Treatment of Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: Design, Development and Positioning of Therapy. *Clin. Exp. Gastroenterol.* **2019**, *12*, 179–191. <https://doi.org/10.2147/CEG.S150908>.
- (5) Les nouvelles molécules orales dans les MICI <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/mici-les-nouvelles-molecules-orales/> (accessed Nov 28, 2018).
- (6) Forien, M. Les inhibiteurs de JAK dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. 46.
- (7) Mechanisms in Medicine. *Mechanism of Action of JAK Inhibitors*; 2017.
- (8) Mécanismes en médecine <http://www.mechanismsinmedicine.com/site/home> (accessed Jul 23, 2019).
- (9) Maillard, D.; Maloubier, D. Avec le soutien institutionnel de Lilly France. **2018**, *14*.
- (10) Tout savoir sur les anti TNFα. *Abbvie Care*, 2017.
- (11) OLUMIANT® (baricitinib) - Lilly <https://www.lilly.fr/fr/medicaments/liste-medicaments/olumiant-lilly.aspx> (accessed Feb 1, 2020).
- (12) *Arrêté Du 27 Novembre 2017 Modifiant La Liste Des Spécialités Pharmaceutiques Remboursables Aux Assurés Sociaux*.
- (13) Haute Autorité de Santé - XELJANZ (tofacitinib), anti-JAK 1 et 3 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2798163/en/xeljanz-tofacitinib-anti-jak-1-and-3 (accessed Feb 17, 2019).
- (14) Meddispar - 3400930088111 - XELJANZ [http://www.meddispar.fr/Medicaments/XELJANZ-5-B-56/\(type\)/letter/\(value\)/X/\(cip\)/3400930088111](http://www.meddispar.fr/Medicaments/XELJANZ-5-B-56/(type)/letter/(value)/X/(cip)/3400930088111) (accessed Feb 8, 2020).
- (15) Anonymous. Olumiant <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant> (accessed Feb 1, 2020).
- (16) OLUMIANT (baricitinib), anti-JAK 1et 2 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2778111/fr/olumiant-baricitinib-anti-jak-1et-2 (accessed Jul 31, 2019).
- (17) Polyarthrite rhumatoïde : le nouveau thérapeutique <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/05/29/10895-polyarthrite-rhumatoide-renouveau-therapeutique> (accessed Nov 22, 2018).
- (18) VIDAL - Polyarthrite rhumatoïde - La maladie https://www.vidal.fr/recommandations/1481/polyarthrite_rhumatoide/la_maladie/ (accessed Jul 25, 2019).
- (19) Prix GREMI 2005 <https://gremi.asso.fr/PGE2/Prix%20GREMI%202005.htm> (accessed Jul 25, 2019).
- (20) AUTOIMMUNITÉ Horror autotoxicus ! Paul Ehrlich Julius Morgenroth - ppt télécharger <https://slideplayer.fr/slide/1293924/> (accessed Nov 22, 2018).
- (21) Dumontet, E.; Bigot-Corbel, E. Physiopathologie de l'atteinte Osseuse et Articulaire Dans La Polyarthrite Rhumatoïde. *Rev. Francoph. Lab.* **2012**, *2012* (446), 65–72. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(12\)71738-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71738-0).

- (22) Comment diagnostiquer ? | la rhumatologie pour tous
<https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-diagnostiquer> (accessed Jul 25, 2019).
- (23) Fondation Arthritis | Rôle des peptidyl arginine deiminases (PAD) dans la production des anticorps anti protéines citrullinées. <https://www.fondation-arthritis.org/la-recherche/projets-soutenus/role-des-peptidyl-arginine-deiminases-pad-dans-la-production-des-anticorps-anti-proteines-citrullinees/> (accessed Jul 25, 2019).
- (24) Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde <http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1699-evaluation-de-la-polyarthrite-rhumatoide> (accessed Jul 25, 2019).
- (25) Critère de jugement principal - Interprétation des essais cliniques
<http://www.txrating.org/spc/polycop/Critere%20de%20jugement%20principal.htm> (accessed Jul 26, 2019).
- (26) Bouaddi, I.; Badri, D. E.; Hassani, A.; Bahouque, H.; Rkain, H.; Allali, F.; Hajjaj-Hassouni, N. Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. 5.
- (27) DAS28-CRP | Calculators | RheumaKit https://www.rheumakit.com/fr/calculators/das28_crp (accessed Feb 17, 2019).
- (28) Comment se manifeste la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous
<https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-se-manifeste-la-polyarthrite-rhumatoide> (accessed Oct 28, 2019).
- (29) Moi et la stratégie TtT. *Mieux vivre ma Polyarthrite Rhumatoïde*.
- (30) Théorie scoresharp | Service de rhumatologie
<http://rhumatologie.usherbrooke.ca/?q=scoresharp> (accessed Jul 30, 2019).
- (31) Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) - PhUSE Wiki
[https://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Health_Assessment_Questionnaire_Disability_Index_\(HAQ-DI\)](https://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Health_Assessment_Questionnaire_Disability_Index_(HAQ-DI)) (accessed Feb 8, 2019).
- (32) HAQ <http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/161-polyarthrite-rhumatoide/1684-haq> (accessed Jul 26, 2019).
- (33) Arthrites.be - Monde PR "Polyarthrite Rhumatoïde" <http://www.arthrites.be/fr/pr.asp?Rub=127> (accessed Jul 27, 2019).
- (34) VIDAL - Polyarthrite rhumatoïde - Prise en charge
https://www.vidal.fr/recommandations/1481/polyarthrite_rhumatoide/prise_en_charge/ (accessed Aug 29, 2019).
- (35) VIDAL - XELJANZ 5 mg cp pellic - Indications <https://www.vidal.fr/Medicament/xeljanz-180073-indications.htm> (accessed Jul 30, 2019).
- (36) Le portail du service public de la Sécurité sociale / A quoi correspond le Service médical (...)
<http://www.securite-sociale.fr/-A-quoi-correspond-le-Service-medical-rendu-SMR-des-medicaments-> (accessed Aug 26, 2019).
- (37) Indice radiologique de Sharp <http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/161-polyarthrite-rhumatoide/1592-indice-radiologique-de-sharp> (accessed Feb 1, 2020).
- (38) Lee, E. B.; Fleischmann, R.; Hall, S.; Wilkinson, B.; Bradley, J. D.; Gruben, D.; Koncz, T.; Krishnaswami, S.; Wallenstein, G. V.; Zang, C.; et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370* (25), 2377–2386.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310476>.
- (39) Heijde, D. van der; Tanaka, Y.; Fleischmann, R.; Keystone, E.; Kremer, J.; Zerbini, C.; Cardiel, M. H.; Cohen, S.; Nash, P.; Song, Y.-W.; et al. Tofacitinib (CP-690,550) in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate: Twelve-Month Data from a Twenty-Four-Month Phase III Randomized Radiographic Study. *Arthritis Rheum.* **2013**, *65* (3), 559–570.
<https://doi.org/10.1002/art.37816>.
- (40) van Vollenhoven, R. F.; Fleischmann, R.; Cohen, S.; Lee, E. B.; García Meijide, J. A.; Wagner, S.; Forejtova, S.; Zwillich, S. H.; Gruben, D.; Koncz, T.; et al. Tofacitinib or Adalimumab versus

- Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367* (6), 508–519.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112072>.
- (41) Fleischmann, R.; Kremer, J.; Cush, J.; Schulze-Koops, H.; Connell, C. A.; Bradley, J. D.; Gruben, D.; Wallenstein, G. V.; Zwillich, S. H.; Kanik, K. S. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367* (6), 495–507.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
- (42) Strand, V.; Kremer, J. M.; Gruben, D.; Krishnaswami, S.; Zwillich, S. H.; Wallenstein, G. V. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res.* **2017**, *69* (4), 592–598.
<https://doi.org/10.1002/acr.23004>.
- (43) XELJANZ (tofacitinib), anti-JAK 1 et 3 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2798163/fr/xeljanz-tofacitinib-anti-jak-1-et-3 (accessed Aug 8, 2019).
- (44) Burmester, G. R.; Blanco, R.; Charles-Schoeman, C.; Wollenhaupt, J.; Zerbini, C.; Benda, B.; Gruben, D.; Wallenstein, G.; Krishnaswami, S.; Zwillich, S. H.; et al. Tofacitinib (CP-690,550) in Combination with Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with an Inadequate Response to Tumour Necrosis Factor Inhibitors: A Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet* **2013**, *381* (9865), 451–460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61424-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61424-X).
- (45) (207) #03 « Les Traitements Anti-JAK » par le Pr Bernard COMBE - YouTube <https://www.youtube.com/watch?v=m5SVw4z8CIQ&t=3s> (accessed Jul 31, 2019).
- (46) XELJANZ / XELJANZ XR (tofacitinib) Effets Indésirables | Information Médicale Pfizer - Canada <https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca/xeljanz/effets-indesirables#> (accessed Aug 26, 2019).
- (47) XELJANZ (tofacitinib) : restriction d'utilisation en cas de risque élevé d'embolie pulmonaire https://www.vidal.fr/actualites/23360/xeljanz_tofacitinib_restriction_d_utilisation_en_cas_de_risque_eleve_d_embolie_pulmonaire/ (accessed Jun 18, 2019).
- (48) Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467> (accessed Feb 1, 2020).
- (49) FRANCISCO, E. M. Increased risk of blood clots in lungs and death with higher dose Xeljanz (tofacitinib) for rheumatoid arthritis <https://www.ema.europa.eu/en/news/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis> (accessed Feb 1, 2020).
- (50) Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2) (accessed Dec 15, 2019).
- (51) Wollenhaupt, J.; Lee, E.-B.; Curtis, J. R.; Silverfield, J.; Terry, K.; Soma, K.; Mojcik, C.; DeMasi, R.; Strengholt, S.; Kwok, K.; et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib for up to 9.5 Years in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Final Results of a Global, Open-Label, Long-Term Extension Study. *Arthritis Res. Ther.* **2019**, *21* (1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1866-2>.
- (52) VIDAL - OLUMIANT 4 mg cp pellic - Indications <https://www.vidal.fr/Medicament/olumiant-178594-indications.htm> (accessed Aug 27, 2019).
- (53) Fleischmann, R.; Schiff, M.; van der Heijde, D.; Ramos-Remus, C.; Spindler, A.; Stanislav, M.; Zerbini, C. A. F.; Gurbuz, S.; Dickson, C.; de Bono, S.; et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol. Hoboken Nj* **2017**, *69* (3), 506–517.
<https://doi.org/10.1002/art.39953>.
- (54) Taylor, P. C.; Keystone, E. C.; van der Heijde, D.; Weinblatt, M. E.; del Carmen Morales, L.; Reyes Gonzaga, J.; Yakushin, S.; Ishii, T.; Emoto, K.; Beattie, S.; et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376* (7), 652–662.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608345>.

- (55) Dougados, M.; Heijde, D. van der; Chen, Y.-C.; Greenwald, M.; Drescher, E.; Liu, J.; Beattie, S.; Witt, S.; Torre, I. de la; Gaich, C.; et al. Baricitinib in Patients with Inadequate Response or Intolerance to Conventional Synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD Study. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76* (1), 88–95. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210094>.
- (56) Malemud, C. J. The Role of the JAK/STAT Signal Pathway in Rheumatoid Arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **2018**, *10* (5–6), 117–127. <https://doi.org/10.1177/1759720X18776224>.
- (57) Genovese, M. C.; Kremer, J.; Zamani, O.; Ludivico, C.; Krogulec, M.; Xie, L.; Beattie, S. D.; Koch, A. E.; Cardillo, T. E.; Rooney, T. P.; et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374* (13), 1243–1252. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507247>.
- (58) Colite ulcéreuse et rectocolite, symptômes, alimentation, traitement et médicaments. *Physiothérapie pour tous*, 2015.
- (59) La rectocolite hémorragique. *Gastro-entérologie*.
- (60) Les atteintes dans la Rectocolite hémorragique (RCH) <https://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-atteintes.php> (accessed Aug 1, 2019).
- (61) Rectocolite Hémorragique RCH <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-mecanismes.php> (accessed Aug 1, 2019).
- (62) La rectocolite hémorragique (RCH) <https://www.digestscience.com/fr/pathologies-digestives/592-la-rectocolite-hemorragique-rch> (accessed Aug 1, 2019).
- (63) Diagnostic de la Rectocolite Hémorragique (RCH) <https://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-diagnostic.php> (accessed Aug 2, 2019).
- (64) Rectocolite hémorragique - LE DIAGNOSTIC - Pourquoi Docteur <https://www.pourquoidocteur.fr/MaladiesPkoidoc/872-Rectocolite-hemorragique-des-solutions-contre-les-coliques-et-les-diarrhees-sanglantes/p-631-LE-DIAGNOSTIC-Rectocolite-hemorragique> (accessed Aug 2, 2019).
- (65) Fiche Score de MAYO - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif <https://www.getaid.org/outils/mayo-score-uc-dai/fiche-score-de-mayo.html> (accessed Aug 2, 2019).
- (66) VIDAL - Rectocolite hémorragique - Prise en charge https://www.vidal.fr/recommandations/4021/rectocolite_hemorragique/prise_en_charge/ (accessed Aug 29, 2019).
- (67) XELJANZ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912419/fr/xeljanz (accessed Aug 2, 2019).
- (68) Sandborn, W. J.; Su, C.; Sands, B. E.; D'Haens, G. R.; Vermeire, S.; Schreiber, S.; Danese, S.; Feagan, B. G.; Reinisch, W.; Niezychowski, W.; et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376* (18), 1723–1736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>.
- (69) Rhumatisme psoriasique : potentiellement très destructeur - Pourquoi Docteur <https://www.pourquoidocteur.fr/MaladiesPkoidoc/1112-Rhumatisme-psoriasique-une-arthrite-potentiellement-tres-destructrice> (accessed Aug 5, 2019).
- (70) Cours http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_30/site/html/5.html#5 (accessed Oct 22, 2018).
- (71) Quels sont les symptômes du rhumatisme psoriasique? | <https://inforhumatisme-psoriasique.ca/quels-sont-les-symptomes-du-rhumatisme-psoriasique/> (accessed Aug 5, 2019).
- (72) Rhumatisme psoriasique - EurekaSanté par VIDAL <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/rhumatisme-psoriasique.html> (accessed Aug 5, 2019).
- (73) L'impact du rhumatisme psoriasique - Rhumatisme psoriasique - SanteChezNous.com <https://santecheznous.com/channel/rhumatisme-psoriasique/limpact-du-rhumatisme-psoriasique/limpact-du-rhumatisme-psoriasique> (accessed Jan 30, 2019).
- (74) Rhumatisme psoriasique : Causes et symptômes <https://fr.medipedia.be/rhumatisme-psoriasique/causes-et-symptomes/causes-et-symptomes-du-rhumatisme-psoriasique> (accessed Aug 5, 2019).

- (75) Connaissez-vous l'arthrite psoriasique ? <https://www.psoriasis-contact.be/connaissez-vous-larthrite-psoriasique/> (accessed Aug 5, 2019).
- (76) Qu'est-ce que le rhumatisme psoriasique? <https://fr.medipedia.be/rhumatisme-psoriasique/d%C3%A9finition/quest-ce-que-le-rhumatisme-psoriasique> (accessed Sep 5, 2019).
- (77) Psoriasis et Rhumatisme Psoriasique : des <https://studylibfr.com/doc/3906632/psoriasis-et-rhumatisme-psoriasique---des> (accessed Aug 5, 2019).
- (78) Rhumatisme psoriasique : diagnostic <https://fr.medipedia.be/rhumatisme-psoriasique/diagnostic/diagnostic-du-rhumatisme-psoriasique> (accessed Aug 5, 2019).
- (79) Psoriasis, A. F. Le diagnostic. *Association France Psoriasis*, 2016.
- (80) Les traitements du rhumatisme psoriasique - EurekaSanté par VIDAL <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/rhumatisme-psoriasique.html> (accessed Aug 29, 2019).
- (81) Mease, P.; Hall, S.; FitzGerald, O.; van der Heijde, D.; Merola, J. F.; Avila-Zapata, F.; Cieślak, D.; Graham, D.; Wang, C.; Menon, S.; et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377* (16), 1537–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615975>.
- (82) Gladman, D.; Rigby, W.; Azevedo, V. F.; Behrens, F.; Blanco, R.; Kaszuba, A.; Kudlacz, E.; Wang, C.; Menon, S.; Hendriks, T.; et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377* (16), 1525–1536. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615977>.
- (83) O'Shea, J. J.; Gadina, M. Selective Janus Kinase Inhibitors Come of Age. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2019**, *15* (2), 74. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0155-9>.
- (84) Charles-Schoeman, C.; Fleischmann, R.; Davignon, J.; Schwartz, H.; Turner, S. M.; Beysen, C.; Milad, M.; Hellerstein, M. K.; Luo, Z.; Kaplan, I. V.; et al. Potential Mechanisms Leading to the Abnormal Lipid Profile in Patients With Rheumatoid Arthritis Versus Healthy Volunteers and Reversal by Tofacitinib. *Arthritis Rheumatol. Hoboken Nj* **2015**, *67* (3), 616–625. <https://doi.org/10.1002/art.38974>.
- (85) De Vries, L. C. S.; Wildenberg, M. E.; De Jonge, W. J.; D'Haens, G. R. The Future of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis* **2017**, *11* (7), 885–893. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx003>.
- (86) Daïen, C. I.; Fesler, P. La polyarthrite rhumatoïde : une maladie cardiovasculaire ? </data/revues/00033928/v61i2/S0003392811001181/> **2012**.
- (87) XELJANZ - Tofacitinib - Posologie, Effets secondaires, Grossesse <http://www.doctissimo.fr/medicament-XELJANZ.htm> (accessed Aug 20, 2019).
- (88) Restriction d'utilisation du Xeljanz (tofacitinib) - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Restriction-d-utilisation-du-Xeljanz-tofacitinib-Point-d-Information> (accessed Jun 18, 2019).
- (89) XELJANZ / XELJANZ XR (tofacitinib) Mises En Garde Et Précautions | Information Médicale Pfizer - Canada <https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca/xeljanz/mises-en-garde-et-precautions> (accessed Aug 20, 2019).
- (90) Figure 2: Cytokine receptor families that utilize Janus kinase (JAK)... https://www.researchgate.net/figure/Cytokine-receptor-families-that-utilize-Janus-kinase-JAK-enzymes-for-signaling_fig1_260093069 (accessed Sep 4, 2019).
- (91) Sandborn, W. J.; Su, C.; Sands, B. E.; D'Haens, G. R.; Vermeire, S.; Schreiber, S.; Danese, S.; Feagan, B. G.; Reinisch, W.; Niezychowski, W.; et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376* (18), 1723–1736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>.
- (92) Harigai, M. Growing Evidence of the Safety of JAK Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2019**, *58* (Suppl 1), i34–i42. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key287>.
- (93) Yamanaka, H.; Askling, J.; Berglind, N.; Franzen, S.; Frisell, T.; Garwood, C.; Greenberg, J. D.; Ho, M.; Holmqvist, M.; Novelli Horne, L.; et al. Infection Rates in Patients from Five Rheumatoid

- Arthritis (RA) Registries: Contextualising an RA Clinical Trial Programme. *RMD Open* **2017**, 3 (2). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000498>.
- (94) Diagnostic d'une tuberculose-infection latente : détection de la production d'interféron | AtouSante <https://www.atousante.com/risques-professionnels/risques-infectieux/tuberculose/diagnostic-tuberculose-infection-latente/> (accessed Aug 20, 2019).
- (95) Polyarthrite rhumatoïde : XELJANZ, nouvel inhibiteur des Janus kinases https://www.vidal.fr/actualites/22462/polyarthrite_rhumatoide_xeljanz_nouvel_inhibiteur_des_janus_kinases/ (accessed Aug 20, 2019).
- (96) pfizerpgrfr <https://www.pfizerpgr.fr/> (accessed Aug 20, 2019).
- (97) CRI-net :: Fiches pratiques & eSessions SCRIPT:: Fiches pratiques du CRI : Prise en charge pratique des patients sous... :: inhibiteurs de Janus Kinases (JAKi) <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/prise-en-charge-patients-JAKi> (accessed Aug 20, 2019).
- (98) XELJANZ / XELJANZ XR (tofacitinib) Interactions Médicamenteuses | Information Médicale Pfizer - Canada <https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca/xeljanz/interactions-medicamenteuses> (accessed Aug 30, 2019).
- (99) Non mélanome | Cancer et environnement <https://www.cancer-environnement.fr/548-Non-melanome.ce.aspx> (accessed Jun 27, 2019).
- (100) Types de tumeurs - Société canadienne du cancer <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/types-of-tumours/?region=qc> (accessed Aug 21, 2019).
- (101) Tumeur ou kyste ? <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/cancer/tumeur-kyste/> (accessed Aug 21, 2019).
- (102) Polypes intestinaux <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hepato-gastro/polypes-intestinaux/> (accessed Aug 21, 2019).
- (103) Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament d'Amiens - CHU Amiens-Picardie <http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens/> (accessed Oct 22, 2018).
- (104) Effets indésirables & Pharmacovigilance | Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse <http://www.oncopaca.org/fr/page/effets-indesirables-pharmacovigilance-essais-cliniques-cancerologie> (accessed Aug 21, 2019).
- (105) Pharmacovigilance <https://www.leem.org/pharmacovigilance> (accessed Oct 22, 2018).
- (106) UMC | VigiBase <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/> (accessed Jun 25, 2019).
- (107) UMC | VigiLyze <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/> (accessed Jun 26, 2019).
- (108) Version anglaise | MedDRA <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english> (accessed Jun 25, 2019).
- (109) meddra hierarchie - Recherche Google https://www.google.com/search?rlz=1C1AVNE_enFR657FR657&biw=1366&bih=657&tbm=isch&sa=1&ei=8U4SXeubGfSc1fAPjoyAiAc&q=meddra+hierarchie&oq=meddra+hierarchie&gs_l=img.....0i19.SRBx70AB68Y#imgsrc=nZZpnlb20LVzSM: (accessed Jun 25, 2019).
- (110) Faillie, J.-L. Les Études Cas–Non Cas : Principe, Méthodes, Biais et Interprétations. *Therapies* **2018**, 73 (3), 247–255. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2017.08.006>.
- (111) Résumé des caractéristiques du produit - METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 mL), solution injectable - Base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65288721&typedoc=R> (accessed Aug 22, 2019).
- (112) Desai, R. J.; Pawar, A.; Weinblatt, M. E.; Kim, S. C. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* **2019**, 71 (6), 892–900. <https://doi.org/10.1002/art.40798>.
- (113) XELJANZ (tofacitinib) : utilisation prudente voire non recommandée chez les patients à risque élevé de thrombose

- https://www.vidal.fr/actualites/24313/xeljanz_tofacitinib_utilisation_prudente_voire_non_recommandee_chez_les_patients_a_risque_eleve_de_thrombose/ (accessed Feb 12, 2020).
- (114) Cohen, S. B.; Tanaka, Y.; Mariette, X.; Curtis, J. R.; Lee, E. B.; Nash, P.; Winthrop, K. L.; Charles-Schoeman, C.; Thirunavukkarasu, K.; DeMasi, R.; et al. Long-Term Safety of Tofacitinib for the Treatment of Rheumatoid Arthritis up to 8.5 Years: Integrated Analysis of Data from the Global Clinical Trials. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76* (7), 1253–1262. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210457>.
- (115) Profil de tolérance de l'upadacitinib dans le traitement de la PR : résultats du programme de phase 3 SELECT - rhumato.net
https://www.mediscoop.net/rhumatologie/index.php?pageID=d763986b646d5b48da1a50ff6979c649&from=moteur_recherche&page=&combinaison=&lmr=&rsa= (accessed Jul 4, 2019).
- (116) Traitement de la PR par upadacitinib en monothérapie : résultats de l'étude SELECT-MONOTHERAPY - rhumato.net
https://www.mediscoop.net/rhumatologie/index.php?pageID=791c149131d87e0690b8b26ee9437d6c&from=moteur_recherche&page=&combinaison=&lmr=&rsa= (accessed Jul 4, 2019).

Résumé de thèse

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par Eloïse VARLET,
le 12/05/20

Mots clés : Anti-JAK, efficacité, tolérance, pharmacovigilance, embolie pulmonaire, tumeur

Composition du jury :

Président : Sophie LIABEUF-ESTABANEZ

Directeur de thèse : Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ

Membres : Valérie GRAS, Laurence DACHICOURT

LES ANTI-JAK, UN NOUVEL ESPOIR DANS LES PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES

Les anti-JAK sont des molécules inhibitrices de l'enzyme Janus Kinase localisée au niveau intracellulaire. Ces petites molécules administrées par voie orale régulent le système inflammatoire en perturbant alors la voie de signalisation JAK-STAT. En découle, une baisse de la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α et de réguler la réaction immunitaire innée et adaptative.

Les anti-JAK semblent être des médicaments prometteurs dans le traitement des pathologies inflammatoires. Les résultats des essais cliniques de phase III prouvent la non-infériorité de l'efficacité d'un anti-JAK associé au MTX par rapport à un traitement de fond classique et/ou biologique chez des patients majeurs non répondant à ces traitements de fond.

A ce jour, deux anti-JAK ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France : le XELJANZ® (Tofacitinib) et l'OLUMIANT® (Baricitinib). Les pathologies indiquées sont la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique et le rhumatisme psoriasique. Ils sont prescrits pour l'instant en 2^{ème} ou 3^{ème} intention lorsque les patients ont une réponse inadéquate aux traitements de fond classiques et/ou biologiques.

Néanmoins comme pour toutes nouvelles thérapies innovantes, les données sur la tolérance au long terme sont encore insuffisantes pour garantir un contrôle de la prise en charge.

Les effets indésirables jusqu'alors notifiés ne se différencient pas de ceux des anti-TNF α , à savoir les infections, troubles pulmonaires et hépatiques, excepté le risque de réactivation du virus varicelle-zona plus important avec la prise d'un anti-JAK.

Une alerte récente de l'ANSM sur la tolérance des anti-JAK publiée en Juin 2019, suggère un risque augmenté d'embolie pulmonaire. Ce risque a été démontré lors d'un essai clinique de pharmacovigilance, chez les patients majeurs atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire.

Dans la présente thèse, une analyse de la base internationale de pharmacovigilance Vigibase, a permis de vérifier si un signal de disproportionnalité était retrouvé pour deux effets indésirables : embolie pulmonaire et tumeur. L'analyse a été réalisée à partir des notifications d'effets indésirables, survenus chez des patients majeures et recevant un anti-JAK détenteur d'une AMM comme le XELJANZ® et l'OLUMIANT®. La période de récolte des données s'étant de l'année 2013 au 19 juin 2019, c'est-à-dire de la première année où une notification d'EI liée à un anti-JAK est survenue à la date de l'exploration des données.

Il en ressort que nous ne confirmons pas le signal d'embolie pulmonaire avec un ROR calculé de 0,89 (IC [0,77-1,04]). En revanche, nous avons remarqué un signal pour la survenue de tumeurs justifié par un ROR calculé de 1,39 (IC [1,31-1,47]).