

18

Comment utiliser les inhibiteurs de JAK dans les spondyloarthrites ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Au 1^{er} janvier 2018, le tofacitinib et le baricitinib classés dans les tsDMARDs (*Targeted Synthetic DMARDs*), ont l'indication dans 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). Ces inhibiteurs de JAK (JAKi) peuvent être utilisés en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée. Ces traitements oraux appelés « petites molécules » ont-ils un intérêt dans les spondyloarthrites ?

Rationnel du ciblage des JAKi

Tofacitinib

- Le tofacitinib module la signalisation intracellulaire par inhibition de JAK3 et/ou JAK1. Cette inhibition affecte la production cytokinique « JAK dépendante » IL-17, IL-23, IL-6 et aussi de manière indirecte la production de certaines cytokines « JAK indépendantes » comme le TNF. Les inhibitions de l'IL-17, IL-23 et TNF sont des stratégies thérapeutiques utilisées dans les spondyloarthrites.
- Dans les fibroblastes cutanés des patients atteints de rhumatisme psoriasique, le tofacitinib diminue l'expression de pSTAT3 et de pSTAT1, ainsi que de NFκB p65.

Baricitinib

- Le baricitinib inhibe sélectivement JAK1 et JAK2 et par conséquent, inhibe GM-CSF, IL-6, IL-12, IL-23 et de manière indirecte le TNF, ce qui en fait un traitement potentiel des spondyloarthrites.

Données de la littérature

Tofacitinib

- Dans la spondyloarthrite axiale :
 - Une seule étude (RCT phase II) a démontré un effet positif du tofacitinib dans la spondyloarthrite ankylosante chez des patients en échec d'AINS. Le tofacitinib aux posologies de 5 mg x2/j et 10 mg x2/j améliore globalement les scores cliniques, fonctionnels et IRM à la semaine 12 comparé au placebo (même si le critère principal particulier n'est atteint que par le groupe 5 mg x2/j) ⁽¹⁾.
- Dans le rhumatisme psoriasique :
 - Dans l'étude OPAL BROADEN (RCT phase III), le tofacitinib est étudié chez des patients en réponse inadéquate à un traitement de fond chimique (csDMARD). En majorité, les patients étaient traités par méthotrexate. Le tofacitinib 5 mg x2/j et 10 mg x2/j est comparé au placebo et à l'adalimumab. A 3 mois, la réponse clinique et fonctionnelle du tofacitinib est supérieure au placebo et comparable à celle de l'adalimumab ⁽²⁾.

- Dans l'étude OPAL BEYOND (RCT phase III), le tofacitinib 5 mg x2/j et 10 mg x2/j est comparé au placebo chez des patients en réponse inadéquate à un anti-TNF α , le JAKi étant associé au méthotrexate dans plus de 90 % des cas. A 3 mois la réponse clinique et fonctionnelle du tofacitinib est supérieure au placebo ⁽³⁾.
- Une étude ouverte d'extension (OPAL BALANCE) est en cours dans le rhumatisme psoriasique en utilisant la posologie de 5 mg x2/j.

Baricitinib

- Aucune donnée n'est publiée concernant le baricitinib dans les spondyloarthrites. Un essai randomisé de phase IIb dans le psoriasis a mis en évidence une amélioration significative des lésions cutanées à 12 semaines par rapport au placebo ⁽⁴⁾.

Pour quels patients potentiels ?

- Il est difficile pour le moment de proposer un traitement par tofacitinib dans les spondyloarthrites axiales. En effet, le JAKi a été testé en échec des AINS uniquement. Hors AMM, on ne peut pas placer le tofacitinib en 1^{ère} ligne devant les biothérapies sauf dans les cas de maladie active chez des patients contre-indiqués aux anti-TNF ou anti-IL17.
- Dans le rhumatisme psoriasique, le tofacitinib a montré une efficacité après une réponse inadéquate à un anti-TNF. Actuellement, on pourrait proposer le traitement après échec ou intolérance de l'ensemble des biothérapies disponibles pour cette pathologie. En 2018, l'Agence Européenne du Médicament a approuvé l'utilisation du tofacitinib dans cette indication.

Quelles précautions d'emploi ?

- Il n'y a pas de précaution spécifique d'utilisation dans les spondyloarthrites comparée à l'utilisation des JAKi dans la polyarthrite rhumatoïde.
- Les données poolées de tolérance des 2 RCT de phase III dans le rhumatisme psoriasique (tofacitinib) n'ont pas montré de différence avec les données des études dans la polyarthrite rhumatoïde, sans nouveau risque identifié ⁽⁵⁾. La tolérance du tofacitinib dans ces études est comparable avec les données des biothérapies dans le rhumatisme psoriasique excepté le sur-risque d'infection par le virus herpès zona, ce sur-risque étant comparable avec celui identifié dans la polyarthrite rhumatoïde ⁽⁶⁾.

Quel schéma posologique ?

Tofacitinib

- Le tofacitinib a été testé aux posologies de 5 mg x2/j ou 10 mg x2/j dans les essais sur les spondyloarthrites axiales et le rhumatisme psoriasique, avec des résultats comparables sur les plans cliniques et de tolérance. Dans la polyarthrite rhumatoïde, il est indiqué à la dose de 5mg x2/j, on peut donc appliquer ce schéma posologique en cas d'utilisation dans les spondyloarthrites.

Baricitinib

- Etant donné l'absence de donnée publiée dans les spondyloarthrites, il n'est pas conseillé d'utiliser le baricitinib dans les spondyloarthrites.

En pratique :

- **Seul le tofacitinib a, pour l'instant, démontré une efficacité clinique dans la spondyloarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique. Le tofacitinib 5 mg x2/j est maintenant approuvé dans le rhumatisme psoriasique en association avec le méthotrexate.**
- **La tolérance du tofacitinib est semblable à celle identifiée dans les études de polyarthrite rhumatoïde et comparable aux biothérapies dans le rhumatisme psoriasique, excepté le sur-risque d'infection herpès-zona.**

Références

1. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1340-47.
2. Mease P, Hall S, FitzGerald O et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537-50.
3. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:1525-36.
4. Papp KA, Menter MA, Raman M et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2016;174:1266-76.
5. Burmester GR, FitzGerald O, Winthrop K et al. Integrated Safety Summary of Tofacitinib in Psoriatic Arthritis Clinical Studies [ACR 2017 abstract 616]. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/integrated-safety-summary-of-tofacitinib-in-psoriatic-arthritis-clinical-studies/>. Accessed January 24, 2018.
6. Curtis JR, Yun H, FitzGerald O et al. Comparing Tofacitinib Safety Profile in Patients with Psoriatic Arthritis in Clinical Studies with Real-World Data [ACR 2017 abstract 617]. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/comparing-tofacitinib-safety-profile-in-patients-with-psoriatic-arthritis-in-clinical-studies-with-real-world-data/>. Accessed January 24, 2018.