

17

Comment utiliser les inhibiteurs de JAK dans les connectivites ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Rationnel

- La voie JAK/STAT est une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans les mécanismes de l'immunité innée et de l'inflammation ⁽¹⁾. La voie JAK est une famille de 4 protéines : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Les JAK sont activées après la liaison entre la cytokine et son récepteur et induisent une dimérisation du facteur de transcription STAT, qui peut, sous cette forme phosphorylée, traverser la membrane nucléaire et activer la synthèse de protéines de l'inflammation.
- Chaque récepteur est composé de plusieurs sous-unités, et chaque sous-unité est en lien avec une voie JAK. Certaines chaînes de récepteurs s'associent sélectivement à un JAK spécifique, tandis que d'autres sont moins sélectives. Par exemple, la sous-unité c commune (cc), utilisée par les interleukines IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21, s'associe exclusivement à JAK3 et est la seule sous-unité de récepteur qui utilise JAK3. D'autres sous-unités peuvent s'associer avec plusieurs isoformes de JAK : par exemple, la sous-unité gp130 peut utiliser JAK1, JAK2 et éventuellement TYK2.
- De nombreuses cytokines impliquées dans la pathogenèse des maladies auto-immunes et inflammatoires utilisent la voie JAK/STAT pour transduire des signaux intracellulaires. Des mutations dans les gènes JAK et STAT sont impliquées dans les déficits immunitaires primitifs (mutation de STAT 3 et syndrome de Job), et des polymorphismes dans ces gènes sont associés à des maladies auto-immunes (polymorphisme de STAT 4 et lupus).
- L'inhibition des kinases activées par ces cytokines offre une nouvelle voie thérapeutique dans le domaine des maladies auto-immunes et inflammatoires. **L'efficacité du tofacitinib et du baricitinib au cours de la polyarthrite rhumatoïde nous conforte dans l'intérêt de cette stratégie** ^(2, 3). Il s'agit d'inhibiteurs compétitifs de l'adénosine triphosphate (ATP) qui se lient à la conformation active de la kinase bloquant ainsi la voie de signalisation en aval. Le tofacitinib est un inhibiteur de JAK1/JAK3 avec une activité inhibitrice faible à l'égard de JAK2 et négligeable à l'égard de TYK2. Le baricitinib est un inhibiteur sélectif de JAK1/JAK2.
- Bien que leur utilisation soit actuellement recommandée uniquement dans la polyarthrite rhumatoïde, ils font l'objet d'un programme de développement notamment dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les connectivites (lupus et sclérodermie), les myosites et certaines pathologies dermatologiques (psoriasis, alopecie areata).

Données de la littérature

- Les données de la littérature concernant l'utilisation des inhibiteurs de JAK (JAKi) au cours des connectivites restent pour l'instant limitées aux modèles murins et expérimentaux ⁽⁴⁻⁶⁾.

- Divers essais cliniques de phase I et II sont actuellement en cours avec le baricitinib et le tofacitinib au cours des connectivites (clinical trials.gov). Aucun résultat n'est disponible pour l'instant.

Pour quels patients potentiels ?

En l'absence de données d'essais cliniques et de mention spécifique sur le Résumé des Caractéristiques du Produit du tofacitinib et du baricitinib ^(7,8), l'utilisation de ces molécules au cours des connectivites doit être encadrée par un avis d'expert.

Quelles précautions d'emploi ?

Les JAKi exposent à des complications infectieuses (notamment des voies respiratoires supérieures) et hématologiques (cytopénies) ^(7,8). Il convient de le souligner dans le contexte de patients affectés de connectivites et donc potentiellement déjà immuno-déprimés et cytopéniques du fait de leur pathologie et/ou des traitements reçus.

Quel schéma posologique ?

Les données actuelles ne permettent pas de recommander des posologies différentes de celles proposées au cours de la polyarthrite rhumatoïde ^(7,8) :

- Tofacitinib, Xeljanz[®], *per os*, 5 mg x 2/j
- Baricitinib, Olumiant[®], *per os*, 2 à 4 mg/j

En pratique :

Si la prescription des JAKi au cours des connectivites repose sur des bases physiopathologiques solides, il n'existe pas actuellement de données cliniques permettant de recommander le recours à ces thérapeutiques sans un avis d'expert.

Références

1. Banerjee S, Biehl A, Gadina M et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs* 2017;77:521-46.
2. Richez C, Truchetet ME, Kostine M et al. Efficacy of baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1399-407.
3. Strand V, Ahadieh S, French J et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:362.

4. Furumoto Y, Smith CK, Blanco L et al. Tofacitinib Ameliorates Murine Lupus and Its Associated Vascular Dysfunction. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:148-60.
5. Yamamoto M, Yokoyama Y, Shimizu Y et al. Tofacitinib can decrease anti-DNA antibody titers in inactive systemic lupus erythematosus complicated by rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016;26:633-4.
6. Ripoll E, de Ramon L, Draibe Bordignon J et al. JAK3-STAT pathway blocking benefits in experimental lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:134.
7. Résumé des Caractéristiques du Produit Xeljanz® .
8. Résumé des Caractéristiques du Produit Olumiant® .