

# Inhibiteurs des Janus kinases : nouvelles perspectives pour la médecine de précision ?

JÉRÉMIE TACHET<sup>a,b</sup>, Dr ALEXANDRE DUMUSC<sup>c</sup>, Pr CURDIN CONRAD<sup>d</sup>, Dr FRANCESCO GRANDONI<sup>e</sup>, Pr YVES CHALANDON<sup>b,g</sup>, Pr CAMILLO RIBI<sup>h</sup>, Pr THIERRY BUCLIN<sup>b</sup> et Pr FRANÇOIS GIRARDIN<sup>b</sup>

Rev Med Suisse 2022; 18: 1979-83 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.800.1979

Les inhibiteurs des Janus kinases (JAKi), tels que le tofacitinib, le baricitinib, l'upadacitinib ou le ruxolitinib, représentent une nouvelle classe de petites molécules actives sur des cibles intra-cellulaires spécifiques, utilisables par voie orale pour traiter des maladies autoimmunes ou néoplasies myéloprolifératives. Leur efficacité thérapeutique remarquable est contrebalancée par un risque significatif de toxicités essentiellement dose-dépendantes et un profil pharmacocinétique variable. Les JAKi constituent une nouvelle arme thérapeutique pour le traitement des maladies autoimmunes, myéloprolifératives et inflammatoires (Covid-19), mais nécessitent une individualisation et un suivi attentifs. Le suivi thérapeutique des médicaments des JAKi pourrait permettre de personnaliser leur prescription et améliorer leur profil efficacité-toxicité.

## Janus kinase inhibitors: new perspectives for precision medicine?

*Janus kinase inhibitors (JAKi), such as tofacitinib, baricitinib, upadacitinib or ruxolitinib, are small molecules active on specific intracellular targets and used orally for the treatment of autoimmune or myeloproliferative diseases. Their remarkable therapeutic efficacy is offset by a significant risk of toxicities, essentially dose-dependent and a variable pharmacokinetic profile. The JAKi represent a new therapeutic armamentarium for treating autoimmune, myeloproliferative and inflammatory diseases (incl. COVID-19), but require thorough treatment individualization and close monitoring. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of JAKi could allow a personalized prescription and improve the efficacy-toxicity profile.*

## INTRODUCTION

La voie de signalisation JAK/STAT (*Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription*) met en jeu une cascade de messagers secondaires intracellulaires impliqués dans des processus biologiques critiques, notamment la réponse immunitaire et l'hématopoïèse. Elle assure la transduction de signaux intercellulaires provenant de facteurs de croissance

et de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Comme toutes les kinases, les protéines JAK catalysent le transfert d'un groupe phosphate d'un nucléotide (en principe l'ATP) sur un substrat (phosphorylation), dont la fonction enzymatique est ainsi activée. La présence de deux domaines de type kinase antagonistes évoque le dieu romain Janus, gardien des portes, muni d'une tête à deux visages opposés, correspondant au premier domaine dont l'activité kinase est régulée négativement par le second. Cette dualité explique que des mutations génétiques affectant les JAK puissent entraîner tantôt un déficit fonctionnel, tantôt une hyperactivité.

L'étude de la voie de signalisation JAK/STAT a permis de comprendre l'étiologie, d'influencer l'évolution et d'améliorer le pronostic de nombreuses maladies multisystémiques.<sup>1</sup> Des mutations des JAK sont associées à de nombreuses pathologies immunologiques et oncologiques.<sup>2,3</sup> Les inhibiteurs des JAK (JAKi), tels que le tofacitinib (Xeljanz), le baricitinib (Olumiant), le ruxolitinib (Jakavi) ou l'upadacitinib (Rinvoq) sont des petites molécules (poids moléculaire: 300-400 g/mol) ciblant spécifiquement les protéines JAK. Ils présentent l'avantage d'être administrés par voie orale, mais leur utilisation requiert de la prudence en raison de leur toxicité essentiellement dose-dépendante (index thérapeutique étroit) et de leur variabilité pharmacocinétique (polymorphismes pharmacogénétiques, interactions médicamenteuses, insuffisances d'organes d'élimination). Leur instauration relève en principe du spécialiste, mais le médecin de premier recours sera de plus en plus souvent amené à suivre des patients recevant des JAKi, dont il devrait connaître les principales propriétés que nous résumons dans cet article.

## VOIE DE SIGNALISATION JAK/STAT

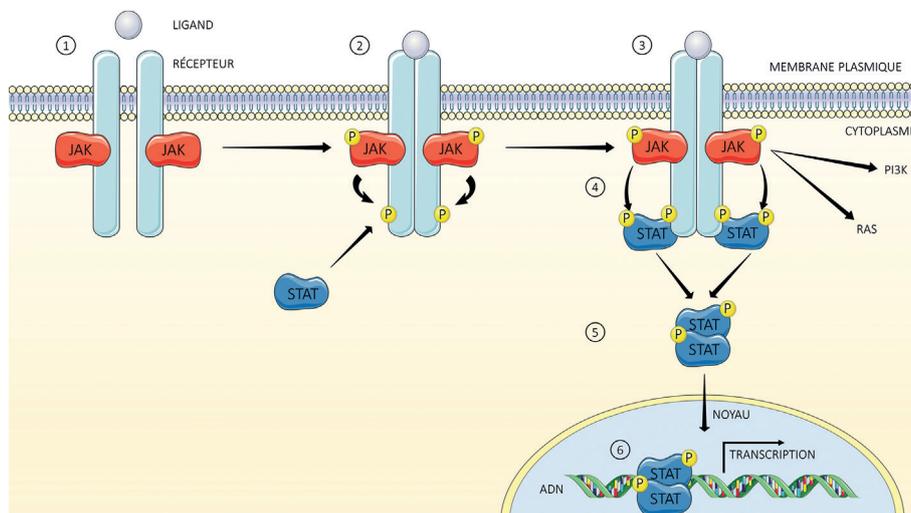
Les JAK sont des tyrosines kinases liées à la partie intracellulaire de récepteurs transmembranaires des cytokines de types I et II. Leur dimérisation par rapprochement des deux entités lors de la fixation du ligand induit une modification conformationnelle et une activation enzymatique: une première phosphorylation de JAK permet le recrutement de protéines STAT et le déclenchement de la cascade JAK/STAT (figure 1).

Les protéines JAK passent ensuite en conformation active et peuvent phosphoryler à leur tour un résidu tyrosine présent sur la portion intracellulaire du récepteur (2<sup>e</sup> phosphorylation). Ce résidu phosphorylé devient un site de liaison pour une protéine STAT, phosphorylée par la protéine JAK (3<sup>e</sup> phosphorylation).

<sup>a</sup>Pharmacien-doctorant, <sup>b</sup>Service de pharmacologie clinique, Département de médecine de laboratoire et pathologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Service de rhumatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, <sup>d</sup>Service de dermatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, <sup>e</sup>Service d'hématologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, <sup>f</sup>Service d'hématologie, Département d'oncologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>g</sup>Faculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4, <sup>h</sup>Service d'immunologie et allergie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne  
jeremie.tachet@chuv.ch | alexandre.dumusc@chuv.ch | curdin.conrad@chuv.ch  
francesco.grandoni@chuv.ch | yves.chalandon@hcuge.ch | camillo.ribi@chuv.ch  
thierry.buclin@chuv.ch | francois.girardin@chuv.ch

**FIG 1** Voie de signalisation JAK/STAT

1) Liaison d'une cytokine à son récepteur. 2) Dimérisation du récepteur et phosphorylation des protéines JAK; phosphorylation du résidu tyrosine. 3) Fixation de STAT au résidu nouvellement phosphorylé. 4) Phosphorylation de STAT par la protéine JAK. 5) Dimérisation de STAT et migration dans le noyau. 6) Liaison de STAT à une séquence spécifique de l'ADN; transcription du gène cible.  
ADN: acide désoxyribonucléique; JAK: protéine Janus kinase; P: phosphate; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription.



(Figure modifiée et générée en utilisant Servier Medical Art par Servier, sous licence libre Creative Commons Attribution 3.0 (smart.servier.com).)

L'amplification du signal intervient par une série de protéines STAT phosphorylées, qui s'imbriquent pour former des dimères qui migrent dans le noyau pour se lier à des portions spécifiques de l'ADN où ils agissent comme inducteurs de l'expression de certains gènes. Les gènes transcrits produisent des protéines essentielles à l'hématopoïèse ou à la réponse inflammatoire.<sup>2</sup>

La famille des JAK est composée de 4 entités: JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2 associées aux protéines STAT. Ces dernières sont exprimées dans tous les tissus, à l'exception de la protéine JAK3 retrouvée spécifiquement dans les lignées hématopoïétiques. La voie JAK/STAT interagit avec d'autres cascades de signalisation (voies PI3K/AKT/mTOR ou RAS/RAF/MEK/ERK que nous n'abordons pas ici) et est étroitement régulée.<sup>2</sup> Comme d'autres systèmes biologiques critiques, la cascade JAK/STAT est l'objet d'un subtil équilibre activation/répression.

### INHIBITEURS DES JAK

Les JAKi sont des inhibiteurs ATP-compétitifs ciblant spécifiquement une ou plusieurs protéines JAK selon leur sélectivité. In vivo, ces molécules agissent sur toutes les protéines JAK mais avec un profil d'affinité variable. Elles interfèrent ainsi avec la transduction de signaux provenant de cytokines pro-inflammatoires ou de facteurs de croissance. Elles présentent des avantages avérés par rapport aux anticorps monoclonaux (mAb), qui ciblent les mêmes médiateurs inflammatoires mais doivent être injectés et peuvent entraîner le développement d'anticorps antimédicaments. Les JAKi possèdent une excellente distribution tissulaire, y compris dans le milieu intracellulaire, et n'élicitent pas d'auto-anticorps contrairement aux agents biologiques injectables.

En Suisse, les premiers JAKi approuvés ont été le ruxolitinib (Jakavi, 2012) et le tofacitinib (Xeljanz, 2013). Plusieurs autres

JAKi ont obtenu une autorisation de mise sur le marché entre 2020 et 2022. Le **tableau 1** énumère les JAKi disponibles en Suisse (ou en cours d'évaluation) en juillet 2022 avec leurs caractéristiques pharmacologiques.

### PHARMACOCINÉTIQUE DES INHIBITEURS DES JAK

Des voies métaboliques polymorphiques (par exemple, CYP2C19) déterminent l'exposition circulante à plusieurs JAKi, en particulier l'abrocitinib (Cibinqo). D'autres, principalement métabolisés par le CYP3A4, peuvent être sujets à diverses interactions médicamenteuses. Les pathologies inflammatoires aiguës (sepsis, virose) et chroniques (maladie rhumatismale, hépatite virale) peuvent aussi moduler le métabolisme enzymatique des médicaments jusqu'à une phénoconversion.<sup>4,5</sup> Une hyperfiltration glomérulaire associée à un état inflammatoire pourrait de son côté diminuer l'exposition au baricitinib éliminé essentiellement par voie rénale.

### PHARMACODYNAMIE ET INDICATIONS DES INHIBITEURS DES JAK

Sur le plan pharmacodynamique, le tofacitinib est le JAKi le moins sélectif puisqu'il inhibe simultanément les protéines JAK1 et JAK3 et plus faiblement JAK2 et TYK2. Il empêche ainsi fortement la différenciation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> matures n'ayant pas encore été en contact avec un antigène (naïfs) en Th1 et Th17, limite leurs fonctions effectrices et diminue la production de cytokines pro-inflammatoires qui participent à la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).<sup>6,7</sup> Les nouveaux JAKi possèdent un profil plus sélectif et leur utilisation dans des indications ciblées relève de la médecine de précision (**figure 2**).<sup>8</sup>

**TABEAU 1**

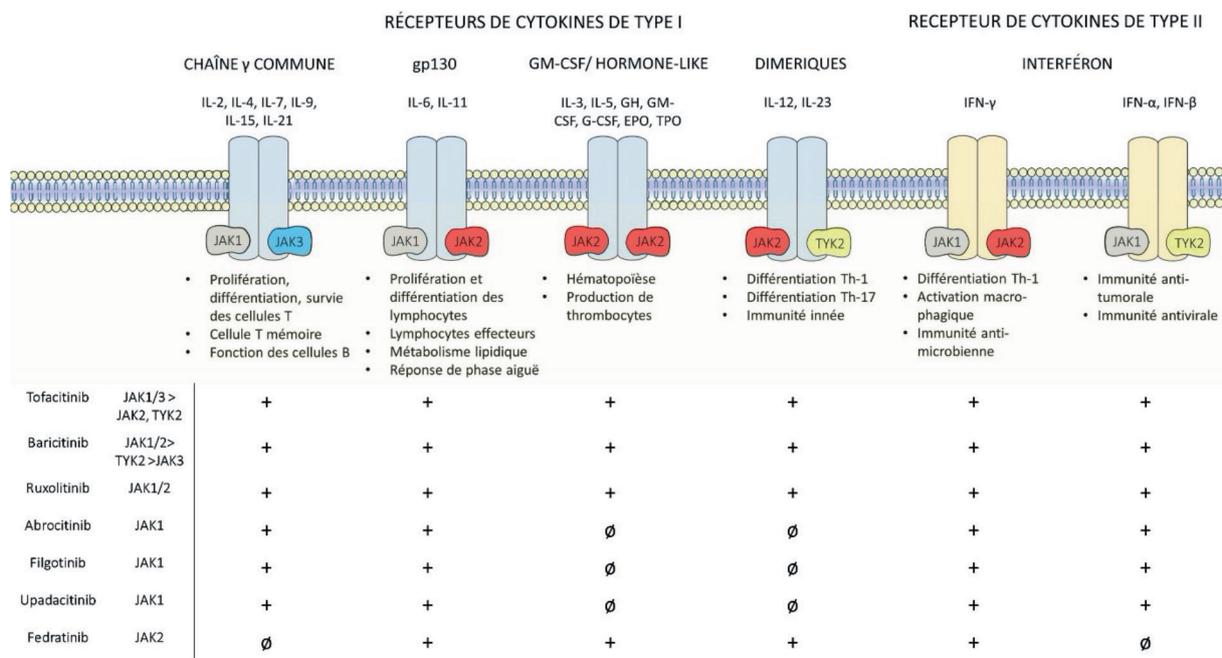
**Description pharmacologique des principaux JAK1 disponibles en Suisse**

aGVHD: maladie aiguë du greffon contre l'hôte; AJP: arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; AP: arthrite psoriasique; BCRP/ABCG2: Breast Cancer Resistance Protein ou ATP-Binding Cassette Super-Family G Member 2; CES: carboxylestérase 2; cGVHD: maladie du greffon contre l'hôte chronique; CU: colite ulcéreuse; CYP: cytochrome P450; DA: dermatite atopique; EP: embolie pulmonaire; FMO: Flavin-Containing Monooxygenase; GI: gastro-intestinale; JAK: Janus Kinase; MACE: effets indésirables cardiovasculaires majeurs; MC: maladie de Crohn; MF: myélofibrose; OATP1B1/1B3: polyptide transporteur d'anions organiques de type 1B1 ou 1B3; P-gp: glycoprotéine P; PR: polyarthrite rhumatoïde; PV: polycythémie vraie; SA: spondylarthrite ankylosante; TVP: thrombose veineuse profonde.

Molécule	Nom commercial (fabricant)	Sélectivité	Indications	Effets indésirables spécifiques	Demi-vie	Posologies usuelles	Pharmacocinétique/Interactions
Abrocitinib	Cibinqo (Pfizer)	• JAK1	• DA • <b>Études cliniques:</b> <i>Prurigo nodularis</i> , prurit chronique	• Céphalées • Troubles gastro-intestinaux • Infections du tractus respiratoire supérieur • Toxicité hématologique	3-5 h	100 mg 1 x/j	• Élimination: essentiellement hépatique (< 1% rénale sous forme inchangée) • Substrat: CYP2C19 (majeur), CYP2C9 (majeur) • Métabolites actifs
Baricitinib	Olumiant (Eli Lilly)	• JAK1/2>TYK2>JAK3 • AAK1, BIKE, GAK	• PR, DA • <b>Swissmedic, FDA:</b> Covid-19 • <b>FDA, EMA:</b> alopecie en aires (pelade) • <b>Études cliniques:</b> lupus érythémateux systémique, néphrite lupique, diabète de type 1, artérite géantocellulaire, AJP, syndrome de Sjögren	• Infections herpétiques • Thromboembolies • Dyslipidémie	12 h	4 mg 1 x/j	• Élimination: majoritairement rénale (69% sous forme inchangée) • Substrat: CYP3A4, P-gp (mineur) • Transporteur: BCRP/ABCG2, OAT1/3
Fedratinib	Inrebic (Ceigene)	JAK2	• MF • <b>Études cliniques:</b> leucémie chronique à neutrophiles, leucémie myéloïde aiguë, thrombocytémie essentielle	• <b>Encéphalopathie (Wernicke)</b> • Toxicité hématologique	41 h	Dépend du taux de thrombocytes: • Thrombocytes $\geq 50 \times 10^9/400 \text{ mg } 1 \text{ x/j}$	• Élimination: essentiellement hépatique (3% rénale sous forme inchangée) • Substrat: CYP3A4 (majeur) et FMO3 • Inhibiteur: CYP2C19 (modéré), CYP3A4 (modéré)
Figotinib	Jyseleca (Gilead)	JAK1	• <b>EMA:</b> PR, CU • <b>Swissmedic:</b> en cours • <b>Études cliniques:</b> MC, néphrite lupique, SA, AP, syndrome de Sjögren	• <b>Diminution de la fertilité (dont spermatogénèse)</b>	7-19 h	200 mg 1 x/j	• Élimination: essentiellement hépatique • Substrat: CES2 • Métabolite actif (élimination rénale)
Ruxolitinib	Jakavi (Novartis)	JAK1/2	• MF, PV, aGVHD • <b>EMA, FDA:</b> cGVHD • <b>Études cliniques:</b> DA, vitiligo, syndrome de libération de cytokines lors d'une thérapie CAR T-cell, Covid-19, cancer du sein, leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie myéloïde chronique, etc.	• <b>Syndrome de sevrage (effet rebond de la maladie)</b> • Infections mycobactériennes, fongiques, virales et autres infections opportunistes • Hématotoxicité	3-5,8 h	Dépend du taux de thrombocytes: • Thrombocytes > 200 000/mm <sup>3</sup> : – MF: 20 mg 2 x/j – PV: 10 mg 2 x/j • Thrombocytes 100 000-200 000/mm <sup>3</sup> – MF: 15 mg 2 x/j – PV: 10 mg 2 x/j • Thrombocytes 50 000 – 100 000/mm <sup>3</sup> – MF: max. 10 mg 2 x/j – PV: 5 mg 2 x/j	• Élimination: essentiellement hépatique (< 1% rénale sous forme inchangée) • Substrat: CYP3A4 (majeur) • Métabolites actifs (élimination rénale)
Tofacitinib	Xeljanz (Pfizer)	JAK1/3>JAK2, TYK2	• PR, AP, CU • <b>EMA, FDA:</b> CU, AJP • <b>Études cliniques:</b> Covid-19, sclérose systémique, MC, alopecie en aires (pelade), dermatomyosite, psoriasis, lupus érythémateux systémique, DA, SA, uvérite, sarcoïdose, sclérite, etc.	• Infections grippales • Infection herpétique • Perforation GI • Thromboembolies • Cardiotoxicité	3 h	• PA, AP: 5 mg 2 x/j • CU: 10 mg 2 x/j	• Élimination: essentiellement hépatique à 70% (30% rénale sous forme inchangée) • Substrat: CYP3A4 (majeur)
Upadacitinib	Rinvoq (AbbVie)	JAK1	• PR, AP, SA, DA • <b>FDA:</b> CU • <b>Études cliniques:</b> CU, MC, PJA, hidradénite suppurée, vitiligo, lupus érythémateux systémique, artérite à cellules géantes, artérite de Takayasu	Dyslipidémies	8-14 h	15 mg 1 x/j	• Élimination: essentiellement hépatique (24% rénale sous forme inchangée) • Substrat: CYP3A4 (majeur) • Inducteur: BCRP/ABCG2, CYP3A4, OATP1B1/1B3

**FIG 2** Impacts physiologiques des inhibiteurs des Janus kinase

Les récepteurs de cytokines de types I et II lient différentes combinaisons de protéines JAK (JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2). Le signal engendré par la liaison des cytokines à leur récepteur permet ainsi de générer un signal intracellulaire. En inhibant spécifiquement une protéine JAK, un inhibiteur bloque la réponse biologique normalement engendrée par cette protéine, ce qui peut mener à des effets indésirables; «+»: activité inhibitrice; «∅»: pas d'activité inhibitrice. EPO: érythropoïétine; G-CSF: facteur stimulant les colonies de granulocytes; GH: hormone de croissance; GM-CSF: facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages; gp130: glycoprotéine 130; IFN: interféron; IL-2: interleukine-2; Th1 et Th-17: lymphocytes T auxiliaires 1 et 17; TPO: thrombopoïétine.



(Figure modifiée et générée en utilisant Servier Medical Art par Servier, sous licence libre Creative Commons Attribution 3.0 (smart.servier.com).)

Les JAKi font partie des traitements de seconde ligne utilisés en rhumatologie pour la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthrite psoriasique (AP), l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIP) et la spondylarthrite ankylosante (SA). Selon l'American College of Rheumatology (ACR), des données montrent que les JAKi ont une efficacité supérieure au méthotrexate et, tout comme l'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), l'ACR recommande leur utilisation en seconde ligne. En dehors de la rhumatologie, les JAKi sont prescrits pour traiter la dermatite atopique (DA) et permettent de réduire l'inflammation.<sup>9,10</sup> L'European Task Force Atopic dermatitis/European Academy of Dermatology and Venereology (ETFAD/EADV) recommandent l'utilisation des JAKi, notamment les JAK1-sélectifs, lorsque la DA est insuffisamment contrôlée par les traitements topiques et par la thérapie UV. Leur utilisation hors indication peut être envisagée dans le cadre du traitement du vitiligo, du lichen plan, de la dermatomyosite et de l'alopecie en aire (pelade). Des études randomisées indiquent que les JAKi auraient une efficacité équivalente, voire supérieure aux anti-TNF ou aux anti-IL-4/IL-13 dans le cadre de la PR ou de la DA, respectivement.

Une utilisation hors indication des JAKi peut être envisagée dans le traitement de pathologies immuno-allergologiques plus rares, dont les indications n'ont pas été revendiquées par les fabricants (connectivites, lupus érythémateux systémique, maladie de Sjögren, syndrome de chevauchement, sarcoïdose et vasculites).<sup>11</sup>

Le baricitinib et le ruxolitinib sont sélectifs pour les protéines JAK1 et JAK2, alors que l'upadacitinib inhibe préférentiellement JAK1 et le fédératinib JAK2. Le baricitinib est indiqué dans la PR et la DA. Il a une activité inhibitrice sur la protéine AAK1 qui est nécessaire à l'endocytose du SARS-Cov 2 et aussi une activité régulatrice sur la cascade inflammatoire de l'infection Covid-19 (indication reconnue en Suisse).

Le ruxolitinib et le fédératinib (Inrebic) font partie des traitements ciblés en hématologie pour les néoplasies myéloprolifératives (myélofibrose primaire ou secondaire, polycythémie vraie). Le ruxolitinib est indiqué en première ligne pour les patients souffrant de myélofibrose associée soit à une splénomégalie, soit à des symptômes en lien avec la maladie. Ils sont aussi prescrits dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD – Graft versus Host Disease) aiguë ou chronique réfractaire aux corticostéroïdes.<sup>12,13</sup> Quant aux MICI, seul le tofacitinib est autorisé en Suisse pour traiter la colite ulcéreuse (CU). Selon l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), il devrait être prescrit chez les patients souffrant d'une CU modérée à sévère, ayant une réponse inadéquate et ne tolérant pas les traitements conventionnels.

Le deucravacitinib est une molécule particulière qui inhibe TYK2 au travers d'un mécanisme allostérique. Son mode d'action unique diffère des autres JAKi et lui confère une très haute sélectivité. Actuellement en cours d'évaluation par les autorités sanitaires de plusieurs pays, cette molécule pourrait s'avérer utile dans le traitement du psoriasis.<sup>14</sup>

## TOXICITÉ DES INHIBITEURS DES JAK

La plupart des effets indésirables sont dose-dépendants. Ils peuvent être relativement bénins (céphalées, troubles gastro-intestinaux) mais aussi sévères, voire mortels.

À court terme, les JAKi prédisposent au développement d'infections (y compris les infections sévères mycobactériennes, fongiques, virales et les autres opportunistes, en particulier à *Herpes zoster* et la tuberculose ou la réactivation du cytomégalo-virus, en particulier chez les patients souffrant d'hétopathies malignes ou d'une GVHD aiguë). Comme décrit dans l'étude clinique JUMP, des toxicités hématologiques surviennent fréquemment. Tous grades confondus, on observe de nombreuses anémies (59,5%), thrombocytopénies (53,5%) et, moins souvent des neutropénies (6,6%).<sup>15</sup> Les JAKi sont encore associés à des atteintes hépatiques, rénales et musculaires.

À moyen terme, les patients peuvent développer des dyslipidémies (dès 4 semaines) et des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) dose-dépendants. Une augmentation de l'incidence des lymphomes, des cancers pulmonaires et des cancers de la peau non mélanocytaires a été rapportée au long cours, attribuable à une diminution du contrôle immunitaire des tumeurs naissantes. Rarement, des cas d'encéphalopathies graves (Wernicke) ont été observés chez les patients en déficit de thiamine (vitamine B1) sous fédératinib.

Un avertissement a été émis par les autorités sanitaires pour les JAKi en raison d'un risque élevé d'infections sévères, de mortalité toutes causes confondues, de cancers, de MACE et d'événements thromboemboliques. Le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) a récemment diligenté une réévaluation des données sur les risques d'effets indésirables. Toutefois, des études observationnelles suggèrent que les risques infectieux, cardiovasculaires et oncologiques n'excéderaient pas significativement ceux des anti-TNF et des anti-IL-6, à l'exception de l'incidence des zona qui restent significativement plus fréquents sous JAKi.<sup>16-19</sup> La cardiotoxicité incluant les syndromes coronariens aigus associés au tofacitinib pourrait être l'effet indésirable ayant le plus de retentissement sur la qualité de vie des patients.<sup>20</sup>

## CONCLUSION

Les JAKi ouvrent des perspectives prometteuses pour le traitement des pathologies inflammatoires et myéloprolifératives. Ils complètent un arsenal thérapeutique de médecine de précision fondé actuellement surtout sur les anticorps monoclonaux. Les JAKi présentent l'avantage d'être administrés per os avec une modification rapide et simple de l'exposition systémique suite au changement de posologie. Toutefois, ces molécules ont une marge thérapeutique étroite et doivent être prescrites avec prudence, notamment chez les personnes à risque d'interactions, ayant des facteurs de risques ou une atteinte des organes d'élimination. Dans une perspective de médecine de précision, le suivi thérapeutique des médicaments permettra de déterminer les concentrations plasmatiques des JAKi, dans le but d'améliorer la réponse au traitement tout en limitant les effets indésirables. Nous développons actuellement un tel suivi pour les JAKi, qui sera disponible prochainement pour les praticiens.

**Conflit d'intérêts:** Le Pr Yves Chalandon déclare les conflits d'intérêts suivant en relation avec cet article: membre de l'Advisory Board et Travel Support de Novartis et Incyte. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les inhibiteurs des Janus kinase (JAKi) sont utilisés dans le cadre des pathologies inflammatoires et hématologiques. Généralement prescrits en seconde ligne à l'exception de la myélofibrose où ils peuvent l'être en première ligne, ils représentent une alternative innovante et fondamentale aux agents biologiques (anticorps monoclonaux)
- De par leur variabilité pharmacocinétique et leur marge thérapeutique étroite, les JAKi sont sujets à de nombreuses interactions et susceptibles d'engendrer des effets secondaires polymorphiques importants
- La prescription des JAKi doit être réalisée prudemment et les patients suivis étroitement pour améliorer la sécurité

1 Varisco PA, So A. Rhumatologie – Une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'inflammation chronique en rhumatologie : les inhibiteurs des Janus kinases. *Rev Med Suisse*. 2014;10:187-91.

2 \*Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Nov 26;6(1):402.

3 Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*. 2020 Mar;80:106210.

4 Lenoir C, Rollason V, Desmeules JA, Samer CF. Influence of Inflammation on Cytochromes P450 Activity in Adults: A Systematic Review of the Literature. *Front Pharmacol*. 2021 Nov;12:733935.

5 Girardin F, Daali Y, Gex-Fabry M, et al. Liver kidney microsomal type 1 antibodies reduce the CYP2D6 activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2012

Aug;19(8):568-73.

6 Texler B, Zollner A, Reinstadler V, et al. Tofacitinib-Induced Modulation of Intestinal Adaptive and Innate Immunity and Factors Driving Cellular and Systemic Pharmacokinetics. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(2):383-404.

7 Gerlach K, Lechner K, Popp V, et al. The JAK1/3 Inhibitor tofacitinib Suppresses T Cell Homing and Activation in Chronic Intestinal Inflammation. *J Crohns Colitis*. 2020 Aug 18;jjaa162.

8 Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology*. 2019 Jun 1;58(6):953-62.

9 Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Oct;148(4):927-40.

10 Tegtmeier K, Zhao J, Maloney NJ, et al. Off-label studies on tofacitinib in dermatology: a review. *J Dermatol Treat*. 2021 Jun;32(4):399-409.

11 Gadina M, Johnson C, Schwartz D,

et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol*. 2018 Sep;104:499-514.

12 \*Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2020 May;382(19):1800-10.

13 \*Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jul;385(3):228-38.

14 Schlapbach C, Conrad C. TYK-ing all the boxes in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jun;149(6):1936-9.

15 \*Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):888-903.

16 Fleischmann R. Recent issues in JAK inhibitor safety: perspective for the

clinician. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022 Mar;18(3):295-307.

17 \*Clarke B, Yates M, Adas M, Bechman K, Galloway J. The safety of JAK-1 inhibitors. *Rheumatology*. 2021 May;60 Suppl 2:i24-30.

18 \*Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan;386(4):316-26.

19 Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, 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 Apr;21(1):89.

20 Gencer B, Rodondi N, Auer R, et al. Health utility indexes in patients with acute coronary syndromes. *Open Heart*. 2016 May;3(1):e000419.

\* à lire

\*\* à lire absolument