

## Les nouveaux immunosuppresseurs : des traitements biologiques aux petites molécules

*New immunosuppressants: from biological treatments to small molecules*

SARRAND J. et SOYFOO M. S.

Service de Rhumatologie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

Les inhibiteurs de Janus kinases (JAKi) sont des nouvelles molécules qui se sont rajoutées à l'arsenal thérapeutique ces dernières dans la lutte contre les pathologies inflammatoires rhumatismales et systémiques. Actuellement, des JAKi sont disponibles en Belgique et sont remboursés dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique. Dans cette revue, nous abordons les différents mécanismes d'action des JAKi ainsi que leurs places dans les différentes pathologies inflammatoires rhumatismales.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 296-301

### ABSTRACT

Janus kinase inhibitors (JAKi) are new therapeutic molecules that have been recently added to the therapeutic arsenal in the fight against inflammatory rheumatic and systemic diseases. Currently, JAKi are available in Belgium and are reimbursed in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. In this review, we discuss the different mechanisms of action of JAKi, their different specificities and their role in the therapeutic armament in rheumatic inflammatory diseases.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 296-301

**Key words :** rheumatic disease, inflammatory disease, mechanism of action, Janus kinase inhibitor, disease modifying drugs, autoimmunity

### INTRODUCTION

Les pathologies rhumatologiques inflammatoires résultent d'une dérégulation du système immunitaire conduisant à une inflammation chronique. Les données scientifiques accumulées au cours des 20 dernières années incriminent certains types de cytokines dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et d'autres pathologies inflammatoires d'origine rhumatologique. Bien que ces anomalies de production des cytokines ne reflètent pas forcément le *primum movens* de la maladie, elles témoignent cependant d'une production chronique inadéquate de médiateurs inflammatoires par les cellules immunitaires. Elles constituent donc tout naturellement une cible d'intérêt pour le développement de nouveaux traitements. C'est ainsi que les deux dernières décades ont connu l'avènement des traitements biologiques plus fréquemment désignés par le terme anglais de « *biological disease-modifying antirheumatic drugs* » (bDMARDs). Pour la plupart, il s'agit d'anticorps monoclonaux visant directement une cytokine pro-inflammatoire ou son récepteur. Ils ont l'avantage par rapport au méthotrexate, le traitement d'ancrage de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres rhumatismes inflammatoires, de cibler avec plus de spécificités certaines parties du système immunitaire. Malgré l'apparition suc-

cessive de traitements biologiques ciblant des cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine (IL)-6 ou le cluster de différenciation (CD)-20, la maladie reste insuffisamment contrôlée chez certains patients, ce qui a conduit au développement de nouvelles cibles thérapeutiques.

C'est ainsi que les inhibiteurs de Janus kinases (JAKi) se sont ajoutés au cours des 5 dernières années à l'arsenal thérapeutique des rhumatologues. Ils diffèrent des traitements biologiques car ils ciblent le compartiment intra-cellulaire situé en aval de la voie de signalisation de bon nombre de cytokines pro-inflammatoires, ce qui permet une modulation plus large de l'inflammation. De plus, contrairement aux biologiques disponibles uniquement par voie injectable (intraveineuse ou sous-cutanée), ce sont des médicaments qui ont l'avantage d'être administrés par voie orale.

Plusieurs JAKi ont été approuvés par l'agence européenne des médicaments (EMA) et sont utilisés couramment en pratique clinique pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrite psoriasique. De plus, il semble que les JAKi puissent être utiles pour le traitement de nombreuses autres maladies inflammatoires ou auto-immunes.

Dans cette revue, nous présentons les données concernant le mécanisme d'action des JAKi dans le traitement des pathologies rhumatismales inflammatoires, la place actuelle de ces molécules dans la pratique clinique rhumatologique, leur profil de sécurité ainsi que les perspectives concernant leur emploi dans les années à venir ainsi que les potentielles nouvelles indications thérapeutiques.

## L'INHIBITION DE LA VOIE JAK-STAT

Les Janus kinases (JAK) sont des enzymes nommées d'après le dieu romain aux 2 faces, Janus. La famille des JAK comprend 4 sous-types : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Il s'agit de tyrosines kinases cytoplasmiques capables de phosphoryler les résidus tyrosines soit sur elles-mêmes (autophosphorylation) soit sur des molécules adjacentes (transphosphorylation), notamment les STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*). Ces derniers sont des facteurs de transcription agissant en aval des JAK et comprennent 7 membres (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a/5b et STAT6) (1). La voie JAK/STAT est conservée parmi les mammifères et transmet l'effet de différentes molécules comme des cytokines (IL-4, IL-6, IL-10, IL-23, interféron (IFN)), des facteurs de costimulation et des facteurs de croissance qui exercent leur effet à travers leur liaison à des récepteurs de type I et II. Ces récepteurs sont composés de différentes sous-unités, chacune d'entre-elles étant associée à un sous-type particulier de JAK. Après liaison de la cytokine à son récepteur, celui-ci induit l'activation de la JAK qui, à son tour, s'autophosphoryle ou phosphoryle une STAT. Les STAT activées se dimérisent et se dirigent du cytoplasme vers le noyau où elles régulent l'expression de gènes cibles en se liant à des promoteurs induisant la transcription de gènes cibles impliqués dans l'inflammation<sup>2</sup>. Chaque récepteur de cytokine recrute une combinaison spécifique de JAK/STAT qui active différents programmes cellulaires. La dimérisation de différents sous-types de STAT augmente le nombre de gènes cibles régulés, contribuant ainsi à la production de réponses biologiques différentes. Ces différentes combinaisons de JAK ont un impact crucial sur le développement de cible thérapeutique et sur leurs applications cliniques. L'inhibition de JAK spécifique peut interférer avec plus d'une voie de signalisation, ce qui explique à la fois leur efficacité et les effets secondaires observés avec les inhibiteurs de JAK.

Le rationnel pour utiliser des inhibiteurs de JAK pour traiter des pathologies rhumatismales repose sur donc sur le rôle des cytokines dans leur pathogenèse. Les maladies rhumatologiques sont en effet souvent caractérisées par un profil de cytokines et donc une activation préférentielle d'une voie de signalisation cytokinique, conduisant à l'utilisation de stratégies thérapeutiques ciblant les cytokines<sup>3</sup>. Dans ce contexte, cibler toutes les JAK ou une combinaison de JAK est une stratégie thérapeutique de choix. De plus, l'identification du lien entre des polymorphismes de JAK et des pathologies humaines comme par exemple JAK1 et arthrite juvénile idiopathique, TYK2 et lupus, IBD, psoriasis, sclérodé-

mie systémique et myopathies inflammatoires<sup>4</sup> ont encore accru l'intérêt pour le développement des JAKi.

## L'UTILISATION DES JAK EN RHUMATOLOGIE

Quatre JAKi ont été approuvés en Belgique pour le traitement de pathologies rhumatismales inflammatoires :

- **Le tofacitinib** (Xeljanz®), le premier inhibiteur de JAK développé pour le traitement de pathologie auto-immunes. Il a été initialement étudié pour la polyarthrite rhumatoïde. Le tofacitinib inhibe JAK1 et JAK3, et dans une moindre mesure JAK2<sup>5</sup>. Il a été approuvé par l'EMA pour le traitement de la PR en mars 2017 et par la suite pour l'arthrite psoriasique en 2018<sup>6</sup> et approbation en juin 2021 pour l'arthrite idiopathique polyarticulaire juvénile et l'arthrite psoriasique juvénile ;
- **Le Baricitinib** (Olumiant®) inhibe JAK1 et JAK2. Il a été approuvé par l'EMA en février 2017 pour le traitement de la polyarthrite ;
- **L'upadacitinib** (Rinvoq®) est un inhibiteur JAK1, approuvé par l'EMA en décembre 2019 pour la polyarthrite rhumatoïde et en août 2021 pour l'arthrite psoriasique ;
- **Le filgotinib** (Jyseleca®) est un inhibiteur JAK1, approuvé par l'EMA en septembre 2020 pour la polyarthrite rhumatoïde et remboursé à partir du 1<sup>er</sup> Aout 2021 en Belgique.

### La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune chronique affectant les articulations et conduisant à un dommage articulaire progressif entraînant une perte fonctionnelle et une altération de la qualité de vie. La polyarthrite rhumatoïde est la pathologie pour laquelle on retrouve le plus d'essais cliniques contrôlés et randomisés.

De manière générale, 4 JAKi ont été approuvés jusqu'à présent pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Ils sont tous validés pour une utilisation en monothérapie ou en combinaison avec le méthotrexate, chez des patients avec une maladie insuffisamment contrôlée par le méthotrexate (MTX), qui est considéré comme le traitement d'ancrage prescrit aux patients en première intention ou par un traitement biologique (anti-TNF, anti-IL6 par exemple). Ils ont également tous démontré une efficacité similaire aux anti-TNF, c'est-à-dire que le taux de réponse ACR20 (20 % d'amélioration des scores d'activité de la maladie) est d'environ 60 % chez des patients insuffisamment contrôlés par un traitement par méthotrexate<sup>7</sup>. Il a également été démontré qu'ils diminuent l'apparition de dommages structuraux (érosions). Par rapport au méthotrexate et aux traitements biologiques, ils sont caractérisés par un délai d'action rapide avec l'obtention d'un effet thérapeutique dès la 2<sup>e</sup> semaine de traitement et par un effet maximal obtenu après 12 semaines.

Le tofacitinib a été approuvé en mars 2017 en Europe après 7 études randomisées et contrôlées de phase III. A 6 et 26 mois, le tofacitinib en monothérapie a montré un taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70

significativement supérieur par rapport au traitement par méthotrexate en monothérapie<sup>8</sup>. Seul le tofacitinib en combinaison avec du méthotrexate a été démontré non inférieur au traitement par adalimumab (anti-TNF) associé au méthotrexate. Sur le plan radiologique, le tofacitinib en monothérapie a été montré supérieur au méthotrexate en monothérapie pour limiter la progression des dommages structuraux<sup>9</sup>.

Le Baricitinib a été approuvé en février 2017 en Europe après 4 études randomisées et contrôlées de phase III. A 24 semaines, le baricitinib en monothérapie et en combinaison avec le méthotrexate a montré un taux d'ACR20, ACR50 et ACR70 significativement plus élevé que pour le méthotrexate en monothérapie<sup>10</sup>. A 12 semaines, le baricitinib a montré un taux d'ACR20 statistiquement non inférieur à l'adalimumab. A 24 semaines, le baricitinib a montré une réduction statistiquement significative de la progression des dommages structuraux par rapport au méthotrexate en monothérapie<sup>11,12</sup>.

L'upadacitinib a été approuvé en décembre 2019 après 5 études randomisées et contrôlées. A 12 semaines, l'upadacitinib en monothérapie a montré un taux d'ACR20, ACR50 et ACR70 significativement plus élevé que pour le méthotrexate en monothérapie. A 12 semaines, l'upadacitinib en association au méthotrexate a montré un taux supérieur d'ACR20 et ACR50 par rapport à l'adalimumab en association au méthotrexate<sup>13-15</sup>. L'upadacitinib en monothérapie a montré un taux plus élevé d'absence de progression des dommages structuraux par rapport au méthotrexate en monothérapie<sup>16</sup>.

Le filgotinib est le dernier JAKi approuvé en décembre 2020 après 3 études randomisées et contrôlées. A 12 semaines, filgotinib en monothérapie a montré un taux d'ACR20, ACR50 et ACR 70 significativement plus élevé que pour le méthotrexate en monothérapie. A 12 semaines, le filgotinib a montré un taux supérieur d'ACR20 et ACR50 par rapport à l'adalimumab. A 24 semaines, le filgotinib en monothérapie a montré un taux moins élevé de progression des dommages structuraux par rapport au méthotrexate en monothérapie<sup>17</sup>.

Les sociétés savantes américaine et européenne, respectivement l'*American College of Rheumatology* (ACR) et l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) ont publié des recommandations concernant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Les recommandations de l'ACR en 2015<sup>18</sup> et plus récemment de l'EULAR en 2019<sup>19</sup> ont réaffirmé la place du méthotrexate en monothérapie comme traitement de première ligne. L'utilisation de JAKi est considérée comme une seconde ligne pour la polyarthrite rhumatoïde insuffisamment contrôlée par méthotrexate avec activité modérée à haute. Ils sont donc à présent considéré sur le même pied d'égalité que les anti-TNF et autres traitements biologiques comme l'abatacept (CTLA-4Ig), le tocilizumab (anti-IL6) et le rituximab (anti-CD20). L'efficacité des JAKi au delà des 24 mois a été démontrée dans plusieurs études au même titre que les biologiques dans la PR, en diminuant la progression de la maladie.

### L'arthrite psoriasique

L'arthrite psoriasique est une forme d'arthrite inflam-

matoire chronique induisant une inflammation immuno-médiée des articulations provoquant un dommage structural progressif et une altération de la qualité de vie<sup>20</sup>. Jusqu'à 42 % des patients avec un psoriasis vont développer une arthrite psoriasique au cours des 10 années suivantes<sup>21</sup>.

Comme l'Upadacitinib, baricitinib et filgotinib, le tofacitinib est approuvé en Europe pour l'utilisation seul ou en combinaison avec le méthotrexate, chez des patients avec une réponse inadéquate au traitement de première ligne comme le ledertrexate (ou le leflunomide ou la salazopyrine) ou aux traitements biologiques. Tofacitinib peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté. L'effet du tofacitinib a été évalué dans 2 études randomisées et contrôlées par placebo (OPAL Broaden et OPAL Beyond)<sup>22,23</sup>. Les patients inclus dans les études avaient une réponse inadéquate au ledertrexate ou une réponse inadéquate à au moins un anti-TNFα. A 12 semaines, le tofacitinib en monothérapie a démontré un taux significativement plus élevé d'ACR20 par rapport au placebo ainsi qu'une efficacité non inférieure à l'adalimumab en terme d'ACR20. A 12 mois, il a été démontré que plus de 90 % des patients sous tofacitinib n'ont pas progressé sur le plan radiographique.

D'autres JAKi font actuellement l'objet d'études randomisées de phase 2 et 3.

Le filgotinib est étudié dans une étude randomisée de phase II (EQUATOR). A 16 semaines, le filgotinib a montré un taux significativement d'ACR20 et d'ACR50 par rapport au placebo<sup>24</sup>.

L'upadacitinib fait l'objet de 2 études de phase III. A 12 semaines, un taux d'ACR20 significativement supérieur a été mis en évidence par rapport au placebo. De plus, il a été démontré que l'Upadacitinib est non inférieur à l'adalimumab en terme d'ACR20<sup>25</sup>.

Les recommandations actuelles des sociétés savantes concernant la prise en charge des patients avec une activité persistante de l'arthrite psoriasique malgré un traitement par méthotrexate sont de faible qualité. Les recommandations publiées par l'ACR<sup>26</sup> en 2019 et par l'EULAR en 2019<sup>27</sup> réaffirment la place du méthotrexate (ou du leflunomide ou de la salazopyrine) en première intention. En cas d'échec des traitements de première ligne, les traitements biologiques par anti-TNF-α, anti-IL17 ou-IL12/23 sont recommandés en deuxième ligne. En cas d'atteinte axiale associée, une préférence est accordée aux anti-TNF ou aux anti-IL17A. Le tofacitinib est indiqué en 3<sup>e</sup> ligne après échec des traitements biologiques ou peut être utilisé à la place d'un traitement biologique chez un patient sans psoriasis sévère avec une préférence pour un traitement oral.

### LE PROFIL DE SECURITE DES INHIBITEURS DE JAK

Les inhibiteurs de JAK ont un profil de sécurité globalement comparable aux inhibiteurs du TNF-α<sup>28</sup>. On rapporte toutefois un risque de zones qui serait deux fois plus élevé que sous traitements biologiques<sup>29</sup>. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés

sont des diarrhées et des céphalées. Sur le plan biologique, des neutropénies ont été constatées, le plus souvent minimales et sans conséquence clinique, de même qu'une augmentation dose-dépendante du taux de LDL cholestérol.

### Infections

Le taux d'infections sévères chez les patients sous JAKi est relativement bas et comparable à ceux des agents biologiques (bDMARDs)<sup>30</sup>. Les infections les plus fréquemment rapportées sont des pneumonies acquises en communauté, infections urinaires, infections de la peau et des tissus mous<sup>31</sup>. Une augmentation du risque d'infection à Herpes Zoster a également été rapportée chez les patients traités par JAKi<sup>29</sup>. L'incidence d'infection à Herpes Zoster était de 5,1 % pour le tofacitinib vs 0,5 % dans le groupe placebo<sup>32</sup>. Comme pour les traitements biologiques, les patients avec une tuberculose latente doivent être traités par isoniazide au moins un mois avant l'initiation du traitement par JAKi. En comparaison aux traitements biologiques, les inhibiteurs de JAK ont une demi-vie courte, leur effet immunomodulateur a donc l'avantage d'être rapidement réversé.

### Néoplasies

Comme pour les anti-TNF, il existe un risque théorique d'altérer la surveillance immunitaire. Il n'y a cependant pas d'augmentation de risque de néoplasie clairement identifiée sur base des études cliniques<sup>28,33</sup>. Bien que les données actuelles soient rassurantes, un monitoring à long terme est malgré tout nécessaire.

### Thromboses

Un avertissement pour les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires et les thromboses artérielles a été fait<sup>34</sup>. Dans l'ensemble, ces risques sont très faibles et pourraient être dose-dépendants et maladie-dépendants. Pour le tofacitinib, une augmentation de l'incidence d'événement thrombotique a été identifiée chez des patients PR de plus de 50 ans, avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire et prenant des doses élevées de tofacitinib (10 mg 2x/j).

### Interaction médicamenteuse

La plupart des inhibiteurs JAK sont métabolisés par les enzymes CYP3A4. Dès lors, l'utilisation d'inducteurs (ex rifampicine) ou d'inhibiteurs (ex ketoconazole) doit être faite prudemment.

### Grossesse et allaitement

Les patientes enceintes ont été exclues des études impliquant les inhibiteurs de JAK, et sur cette base, les JAKi sont contre-indiqués pendant la grossesse. Cependant, le devenir des grossesses de petits nombres de patientes sous tofacitinib était similaire à celui de la population générale<sup>35</sup>. Étant donné l'impact théorique de l'inhibition de JAK sur le squelette, l'utilisation pendant la lactation n'est pas recommandée.

### Vaccination

Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients sous JAKi. Les autres types de vaccins peuvent

être administrés de manière sûre et efficace aux patients en cours de traitement par JAKi<sup>36</sup>.

## LES PERSPECTIVES POUR L'UTILISATION DES JAK

### Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante (SA) est une maladie inflammatoire chronique qui touche la colonne et les articulations sacro-iliaques, souvent associée à des formes extra-articulaires de la maladie comme une uvéite antérieure. Cette maladie a une forte association avec le HLA-B27 et appartient au groupe des spondyloarthropathies, qui incluent l'arthrite psoriasique, les arthrites liées aux maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (IBD, *inflammatory bowel disease*) et les arthrites réactives.

Une étude de phase 2 a étudié l'efficacité du tofacitinib chez des patients naïfs de tout traitement par anti-TNF et avec une SA active<sup>37</sup>. À la semaine 12 de traitement, le taux de patients atteignant un ASAS20 (20 % d'amélioration des scores d'activités de la spondylarthrite) était significativement plus élevé par rapport au groupe placebo (80,8 % vs 41,2 %). D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'effet des JAKi à plus long terme. Par ailleurs, des études de phases 2 avec l'upadacitinib et le filgotinib sont en cours.

### Le lupus érythémateux diffus

Le lupus érythémateux diffus est une maladie auto-immune complexe dont l'évolution est caractérisée par des poussées et des rémissions.

Récemment, la première étude randomisée, contrôlée, de phase 2 a évalué l'effet du baricitinib chez des patients lupiques sans atteinte rénale<sup>38</sup>. Au total, 314 patients avec une maladie active au niveau articulaire ou cutanée ont été inclus. Le baricitinib a été donné en addition au traitement standard. À 24 semaines, la proportion de patients avec une arthrite ou atteinte cutanée résolue était supérieure par rapport au groupe placebo. Bien que la réduction d'articulation douloureuse fût modérée, l'étude donne des résultats encourageants pour une phase 3.

### Le syndrome de Sjögren

Le syndrome de Sjögren primaire est une pathologie auto-immune caractérisée par la présence d'infiltrats inflammatoires lymphocytaires dans les glandes salivaires et lacrymales entraînant un syndrome sec. La présence d'auto-anticorps contre les antigènes SSA/Ro et SSB/La sont caractéristiques de la maladie.

Le tofacitinib topique a été testé dans un essai clinique contrôlé pour les yeux secs<sup>39,40</sup>. Le traitement a amélioré les signes et symptômes et a diminué l'expression cornéenne de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17A).

### La sclérodémie systémique

La sclérodémie systémique est une maladie auto-immune qui se caractérise par une fibrose progressive des tissus et des organes. Komai *et al.*<sup>41</sup> ont rapporté l'effet bénéfique du tofacitinib chez un patient atteint

d'une sclérodémie systémique associée à une atteinte poyarticulaire inflammatoire. Une étude de phase 1/2 utilisant le tofacitinib chez des patients atteints de sclérodémie systémique avec atteinte cutanée diffuse a démontré une amélioration rapide des scores de fibrose cutanée (amélioration du score de Rodnan modifié)<sup>42</sup>.

## MODALITES DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Les médicaments comme les biologiques et les JAKi sont soumis à une demande de remboursement à l'INAMI par un spécialiste en rhumatologie.

## CONCLUSION

Les JAKi offrent une nouvelle stratégie thérapeutique pour le traitement de pathologies rhumatologiques inflammatoires. Ils permettent un traitement oral ciblé, d'efficacité comparable aux anti-TNF et avec un profil de sécurité globalement similaire. Leur formulation orale et leur rapidité d'action les rendent particulièrement attractifs.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## EFFETS SECONDAIRES LES PLUS FREQUENTS DES JAKI

Parmi les effets secondaires les plus importants et fréquents des JAKi, nous devons retenir les nausées, vomissements, une augmentation des enzymes musculaires, le zona, des infections des voies respiratoires supérieures et dans certains cas des thromboses veineuses profondes.

Il ne faut oublier de mentionner les interactions avec des médicaments qui sont métabolisés par le cytochrome P3A4 comme repris plus haut.

## BIBLIOGRAPHIE

1. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2(o 2):ii111-5.
2. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-87.
3. Sarzi-Puttini P, Ceribelli A, Marotto D, Batticciotto A, Atzeni F. Systemic rheumatic diseases: From biological agents to small molecules. *Autoimmun Rev.* 2019;18(6):583-592.
4. Tao JH, Zou YF, Feng XL, Li J, Wang F, Pan FM *et al.* Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases. *Mol Biol Rep.* 2011;38(7):4663-72.
5. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW *et al.* Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol.* 2011;186(7):4234-43.
6. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):719-730.
7. Wijbrandts CA, Tak PP. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1129-43.
8. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D *et al.* Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377-86.
9. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10093):457-68.
10. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M *et al.* Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):506-517.
11. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J *et al.* Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652-62.
12. van der Heijde D, Durez P, Schett G, Naredo E, Østergaard M, Meszaros G *et al.* Structural damage progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate, baricitinib, or baricitinib plus methotrexate based on clinical response in the phase 3 RA-BEGIN study. *Clin Rheumatol.* 2018;37(9):2381-90.
13. Kremer JM, Emery P, Camp HS, Friedman A, Wang L, Othman AA *et al.* A Phase IIb Study of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2867-77.
14. Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, Burmester GR, Meerwein S, Camp HS *et al.* Efficacy and Safety of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in a Phase IIb Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2857-66.
15. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2503-12.
16. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Besette L, Li Y *et al.* Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1788-800.
17. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB *et al.* Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2021.
18. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC *et al.* 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(1):1-25.
19. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidiomyiou K, Dougados M *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.

20. Chimenti MS, Caso F, Alivernini S, De Martino E, Costa L, Tolusso B *et al.* Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease. *Autoimmun Rev.* 2019;18(6):565-75.
21. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D *et al.* Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):251-65 e19.
22. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F *et al.* Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1537-50.
23. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A *et al.* Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1525-36.
24. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, Stanislavchuk M, Rychlewska-Hanczewska A, Dudek A *et al.* Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2367-77.
25. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M *et al.* Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1227-39.
26. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A *et al.* Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(1):2-29.
27. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M *et al.* EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700-12.
28. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 1):i34-i42.
29. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1843-7.
30. Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Meon S *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.
31. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP *et al.* Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):2924-37.
32. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1554-73 e12.
33. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B *et al.* Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):831-41.
34. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, Rooney TP, Witt S, Walls CD *et al.* Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1042-55.
35. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, Kimball AB, Strand V, Warren RB *et al.* Pregnancy Outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Drug Saf.* 2016;39(8):755-62.
36. Winthrop KL, Korman N, Abramovits W, Rottinghaus ST, Tan H, Gardner A *et al.* T-cell-mediated immune response to pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) and tetanus toxoid vaccine in patients with moderate-to-severe psoriasis during tofacitinib treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1149-55 e1.
37. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T *et al.* Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1340-7.
38. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA *et al.* Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10143):222-31.
39. Liew SH, Nichols KK, Klamerus KJ, Li JZ, Zhang M, Foulks GN *et al.* Tofacitinib (CP-690,550), a Janus kinase inhibitor for dry eye disease: results from a phase 1/2 trial. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1328-35.
40. Huang JF, Yafawi R, Zhang M, McDowell M, Rittenhouse KD, Sace F *et al.* Immunomodulatory effect of the topical ophthalmic Janus kinase inhibitor tofacitinib (CP-690,550) in patients with dry eye disease. *Ophthalmology.* 2012;119(7):e43-50.
41. Komai T, Shoda H, Hanata N, Fujio K. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(6):505-6.
42. You H, Xu D, Hou Y, Zhou J, Wang Q, Li M *et al.* Tofacitinib as a possible treatment for skin thickening in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):2472-7.

Travail reçu le 9 juin 2021 ; accepté dans sa version définitive le 20 juillet 2021.

CORRESPONDANCE :

M.S. SOYFOO  
Hôpital Erasme  
Service de Rhumatologie  
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles  
E-mail : msyfoo@ulb.ac.be