



L'upadacitinib comme traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère

Upadacitinib as a treatment for moderate to severe active Crohn's disease

CREMER A. et FRANCHIMONT D.

Département de Gastroentérologie, H.U.B - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI) s'est considérablement élargi, notamment avec l'arrivée des inhibiteurs de Janus kinase qui viennent compléter l'utilisation des anticorps monoclonaux.

Les Janus kinases (JAK) sont des molécules de signalisation qui jouent un rôle clé dans la transduction de récepteurs de plusieurs cytokines directement impliquées dans la pathogenèse des MICI. Les inhibiteurs de JAK ont été initialement développés et approuvés pour le traitement des maladies inflammatoires articulaires. Le tofacitinib fut le premier inhibiteur JAK non sélectif à être autorisé et remboursé pour la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) modérée à sévère, suivi plus récemment, par deux inhibiteurs sélectifs : le filgotinib et l'upadacitinib (UPA). L'UPA est également remboursé depuis peu dans la maladie de Crohn (MC) modérée à sévère. L'UPA est le premier et seul JAK inhibiteur autorisé pour le traitement de la MC modérée à sévère en deuxième ligne. Il a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans le traitement de la MC modérée à sévère dans 2 études d'induction et 1 étude de maintenance. L'UPA est significativement efficace tant dans l'obtention d'une rémission clinique que d'une réponse ou rémission endoscopique chez les patients en échec de biothérapie, indépendamment du nombre et du type de traitements biologiques précédemment utilisés. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché en Belgique pour la RCUH et la MC. Il est remboursé en deuxième ligne dans la RCUH modérée à sévère en Belgique depuis mars 2023 et depuis le 1^{er} février 2024 dans la MC modérée à sévère chez les patients adultes (au-dessus de 18 ans) ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel ou biologique.

Rev Med Brux 2024; 45 : 221-226

Doi : 10.30637/2024.24-005

Mots-clés : upadacitinib, inhibiteurs Janus kinases, JAK, Crohn, UPA, maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI)

ABSTRACT

In recent years, the therapeutic arsenal for chronic inflammatory bowel disease (IBD) has expanded considerably, notably with the arrival of Janus kinase inhibitors to complement the use of monoclonal antibodies.

Janus kinases (JAK) are signalling molecules that play a key role in the receptor transduction of several cytokines directly involved in IBD pathogenesis. JAK inhibitors were initially developed and approved for the treatment of inflammatory joint diseases. Tofacitinib was the first non-selective JAK inhibitor to be approved and reimbursed for moderate-to-severe ulcerative colitis (UC), followed more recently by two selective inhibitors: filgotinib and upadacitinib (UPA). UPA is also reimbursed very recently in moderate-to-severe Crohn's disease (CD). It has demonstrated superiority to placebo in the treatment of moderate-to-severe CD in 2 induction studies and 1 maintenance study. UPA is significantly effective in achieving both clinical remission and endoscopic response or remission in patients who have failed biotherapy, irrespective of the number and type of biological treatments previously used. It has obtained marketing authorization in Belgium for both UC and CD. It has been reimbursed as a second-line treatment for moderate-to-severe UC in Belgium since March 2023, and since the 1st of February 2024 for moderate-to-severe CD in adult patients (over 18 years of age) with an inadequate response, loss of response or intolerance to conventional or biological therapy.

Rev Med Brux 2024; 45: 221-226

Doi: 10.30637/2024.24-005

Key words: upadacitinib, Janus kinases inhibitor, JAK, Crohn, UPA, Inflammatory Bowel Disease (IBD)

INTRODUCTION

Historiquement, jusqu'en 1995, la prise en charge médicale des MICI reposait sur l'utilisation de plusieurs « anciennes » petites molécules, dites conventionnelles, notamment les 5-aminosalicylates, les corticostéroïdes, et les immunosuppresseurs. Dans les années 1960 et 1970, les antimétabolites, les thiopurines et le méthotrexate étaient déjà utilisés et se révélaient efficaces dans le traitement de maintenance (entretien) des MICI (surtout de la MC) après réponse ou rémission clinique à un traitement d'induction par corticostéroïdes. Les corticostéroïdes restent aujourd'hui un traitement d'induction (qui ne peut dépasser 8-12 semaines) de la réponse ou de la rémission clinique mais ne sont pas efficaces comme traitement de maintenance (entretien) de la rémission. La mésalamine est seulement efficace dans l'induction et la maintenance de la RCUH légère à modérée. Toutefois Les thiopurines comme traitement de maintenance dans la maladie de Crohn ne modifient pas ou rarement l'histoire naturelle des patients souffrant de MICI, notamment concernant le recours à la chirurgie². Les traitements biologiques ou dits « ciblés » sont des anticorps monoclonaux neutralisant des cytokines pivots dans la pathogénie des MICIs. Le TNF α fut la première cytokine ciblée dans la MC, et plusieurs anticorps monoclonaux comme l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab pegol, ont été introduits à la fin des années 1990 et sont capables d'induire et de maintenir la rémission dans la MC et la RCUH modérée à sévère, en traitement de première ligne³⁻¹⁰. Ces traitements biologiques ont permis de changer l'histoire naturelle des MICI en réduisant le nombre d'hospitalisations, de chirurgie et en améliorant significativement la qualité de vie et la vie sociale et professionnelle de ces patients¹¹⁻¹³. Des analyses secondaires d'essais princeps et d'autres études évaluant les stratégies de traitement ont démontré la grande efficacité des traitements biologiques dans la cicatrisation muqueuse des lésions de MC et RCUH. La cicatrisation muqueuse avec la rémission clinique et biologique sont devenus l'objectif de traitement (la rémission profonde) depuis les années 2010. En réalité, seule la cicatrisation muqueuse grâce aux traitements biologiques, rarement obtenue avec les antimétabolites, peut changer l'histoire naturelle de la maladie. Cependant, environ un tiers des patients atteints de MICI sont non répondeurs primaires au traitement d'induction par anti-TNF α ^{6,7,14,15}, et un autre tiers deviennent non répondeurs secondaires au cours du traitement de maintenance¹⁶⁻¹⁸. Grâce à une meilleure compréhension des mécanismes pathogéniques des MICIs, de nombreux nouveaux anticorps monoclonaux ont vu le jour ces dernières années, ciblant différentes cytokines (comme l'IL-12 ou l'IL-23) ou des molécules d'adhésion (comme l'intégrine A4B7) jusqu'à l'arrivée de petites molécules de nouvelle génération que sont les inhibiteurs de JAK et les modulateurs des récepteurs de la spingosine-1-phosphate (S1P).

AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES PETITES MOLÉCULES DE NOUVELLE GÉNÉRATION SUR LES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Il existe plusieurs différences entre les petites molécules et les traitements biologiques qui peuvent éventuellement influencer le choix du traitement. La différence la plus évidente entre une petite molécule et un traitement biologique est le poids moléculaire. Par définition, les petites molécules ont un faible poids moléculaire <1 kDa (et généralement <500 Da) qui leur permet de diffuser plus facilement à travers les membranes cellulaires¹⁹. En revanche, les traitements biologiques sont de grandes structures macromoléculaires avec un poids moléculaire >1 kDa, bien que de nombreux anticorps monoclonaux atteignent 150 kDa. La plupart des traitements biologiques sont des protéines complexes, composées de chaînes polypeptidiques dotées de structures secondaires et tertiaires. Cette énorme différence de taille influence notamment la voie d'administration, les caractéristiques pharmacocinétiques (i.e. demi-vie) et pharmacodynamiques, l'immunogénicité et les interactions médicamenteuses. L'un des principaux avantages des petites molécules par rapport aux traitements biologiques est le potentiel d'administration orale. Les traitements oraux peuvent accroître la satisfaction des patients et en augmenter l'observance, la persistance et donc l'efficacité du traitement²⁰. Les petites molécules ont généralement une demi-vie sérique courte (en raison du métabolisme et de la liaison aux protéines plasmatiques avec une excrétion rénale ou hépatique) tandis que les traitements biologiques présentent une demi-vie beaucoup plus longue (avec un catabolisme médié notamment par les récepteurs FcGRN endothéliaux). Les petites molécules doivent être prises oralement quotidiennement et les anticorps monoclonaux toutes les 2 à 8 semaines en IV ou SC selon l'anticorps monoclonal. La courte demi-vie des petites molécules peut constituer un avantage par rapport aux traitements biologiques, notamment dans les situations où une élimination rapide du médicament est souhaitée (infection, intervention chirurgicale, grossesse, etc.). Un problème majeur pour le clinicien dans la prise en charge des MICIs est la perte de réponse secondaire au cours du temps des traitements biologiques en partie en raison de leur immunogénicité c'est-à-dire par la formation d'anticorps par le patient lui-même contre l'anticorps monoclonal administré. Cette immunogénicité nécessite continuellement un effort d'optimisation de la dose et des intervalles de doses voire un changement de traitement biologique. L'immunogénicité se développe très fréquemment si le traitement biologique a été interrompu quelques semaines ou années puis repris; cette contrainte biologique obligeant le clinicien à ne pas interrompre le traitement sauf dans des conditions recommandées. Les petites molécules n'étant pas immunogènes ont cette flexibilité d'utilisation pour le clinicien qui peut dès lors interrompre et reprendre le traitement selon un mode « *stop and go* » qui reste toutefois théorique car il n'a pas encore été évalué

dans des études de stratégie de traitement. Mais cette absence d'immunogénicité assure dans tous les cas une efficacité durable dans le temps et participe certainement à la persistance (dit « *drug survival* ») du traitement des petites molécules. Un inconvénient des petites molécules par rapport aux traitements biologiques est la probabilité assez élevée d'interactions médicamenteuses, principalement des interactions pharmacocinétiques produites par la compétition pour les voies d'élimination. Les interactions médicamenteuses sont moins fréquentes avec les traitements biologiques. En outre, les petites molécules peuvent induire une toxicité par le biais d'effets « hors cible », dans lesquels l'agent se lie à une cible pour laquelle il n'est pas destiné. Enfin, et bien que les coûts de recherche et développement des petites molécules soient variables, le procédé de fabrication (basé sur la synthèse chimique) est beaucoup plus simple; en revanche, les traitements biologiques doivent être produits dans une cellule vivante (souvent chimérique) génétiquement modifiée sur les étapes successives de la transcription, la traduction, la modification post-traductionnelle et le repliement des protéines). Cette production moins coûteuse des petites molécules contribue à réduire les coûts de ces médicaments et à accroître la rentabilité, mais aussi à long terme à en réduire le coût pour notre société.

LES INHIBITEURS DE JANUS KINASE

Les Janus kinases (JAK) sont des tyrosines kinases intracellulaires (TYK) qui se lient à différents récepteurs de cytokines et régulent la réponse immunitaire innée et adaptative, la prolifération et la différenciation cellulaire et notamment surtout hématopoïétique. La famille JAK est constituée de quatre protéines intracellulaires, dont l'expression varie selon les tissus : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2, qui sont impliquées dans la transduction des signaux médiés par les cytokines vers le facteur de transcription transducteur de signal et activateur de transcription (STAT). Leur activation nécessite une homo- ou hétérodimérisation avec autophosphorylation^{21,22}. Différentes combinaisons de JAK sont associées à différents récepteurs de cytokines et sont impliquées dans la transmission du signal induite par la liaison des cytokines à leur récepteur. La voie JAK-STAT joue un rôle important dans l'immunité innée et adaptative et est impliquée dans les MICIs²³. Les inhibiteurs de JAK sont une classe de petites molécules qui bloquent l'activation de la transduction du signal et, selon la JAK neutralisée, médient ainsi l'inflammation au niveau des organes cibles que ce soit l'intestin, les articulations et la peau. D'un point de vue mécanistique, JAK1 est la molécule impliquée dans la signalisation de l'IL-2, de l'IL-4, de l'IL-6, de l'IL-15 et de l'interféron, tandis que JAK2 est d'avantage impliquée dans la signalisation des cytokines hématopoïétiques, de la prolactine et de l'hormone de croissance, ce qui souligne que JAK1 est la cible thérapeutique privilégiée des inhibiteurs de JAK dans les MICIs, bien que l'effet final de l'inhibition sélective de JAK soit difficile à prédire en raison du pléiotropisme des cytokines et de la sélectivité

dose-dépendante²⁴. Malgré des solides données *in vitro* sur la sélectivité des inhibiteurs de JAK, son impact clinique dépend probablement non seulement de l'agent lui-même, de l'avidité et affinité des JAKs, mais également de la dose, de la pénétration tissulaire, du type cellulaire, et du background génétique individuel²⁵. Les principales différences entre ces inhibiteurs de JAK résident dans leur sélectivité différente pour les différents sous-types de JAK, le filgotinib et l'upadacitinib étant plus sélectifs pour JAK1. Les conséquences cliniques de la sélectivité de JAK1 dans les MICIs restent inconnues, tant en termes d'efficacité que de sécurité. Une méta-analyse de l'inhibition de JAK dans d'autres maladies immuno-médiées inflammatoires (IMIDs) en ce inclus les MICIs a montré un taux numériquement plus élevé de zona avec les inhibiteurs non sélectifs de JAK (tofacitinib, baricitinib) par rapport aux inhibiteurs sélectifs de JAK1 (upadacitinib, filgotinib)²⁶. D'autres différences sont liées à leur métabolisme et leur potentiel d'interactions médicamenteuses²⁷.

Plusieurs anti-JAK ont démontré leur efficacité dans la prise en charge des patients atteints de RCUH modérée à sévère (le tofacitinib, le filgotinib, et l'upadacitinib (UPA)) mais avec malheureusement une absence d'efficacité dans la maladie de Crohn pour le tofacitinib et le filgotinib.

L'UPA est un inhibiteur préférentiel de JAK1 administré par voie orale une fois par jour. Il a été démontré que l'upadacitinib bloque les effets de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-2, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-15, l'IL-21 et l'IFN- γ , qui sont d'importants médiateurs dans la MC²⁸. Les essais d'induction et d'entretien de phase III chez des patients atteints de RCUH et de MC actives modérées à sévères ont montré leur efficacité dans la rémission clinique et endoscopique^{29,30}. L'UPA a été approuvé pour le traitement de plusieurs maladies IMIDs (7 indications : arthrite psoriasique, dermatite atopique, spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite axiale non radiographique, RCUH et MC). Il a été approuvé aux États-Unis et en Europe pour le traitement de la RCUH modérée à sévère avec une dose d'induction de 45 mg/j pendant 8 semaines et de 15 ou 30 mg/j pour la maintenance, renouvelable annuellement. L'UPA a également été récemment approuvé (autorisation de mise sur le marché par l'Agence européenne des Médicaments (EMA) en mai 2023) pour une utilisation chez les patients atteints de MC modérément à sévèrement active qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF α avec une dose d'induction de 45 mg une fois par jour pendant 12 semaines et soit 15 ou 30 mg/j pour l'entretien, renouvelable annuellement. Deux études d'induction (U-EXCEL et U-EXCEED) et une étude de maintenance (U-ENDURE) ont permis l'enregistrement et le remboursement pour l'indication de l'UPA dans la MC. Il s'agit d'études internationales multicentriques de phase 3 randomisées en double aveugle contre placebo, chez des patients en poussée de maladie de Crohn modérée à sévère, en échec de traitements conven-

tionnels et/ou de traitements biologiques, et randomisés (2:1) pour recevoir de l'UPA 45 mg pendant 12 semaines ou du placebo. Les patients répondeurs étaient randomisés ensuite dans l'étude de maintenance, et recevaient de l'UPA 15 mg, 30 mg ou du placebo (1:1:1) pour 52 semaines. Le critère de jugement principal était la rémission clinique (score CDAI < 150) et la réponse endoscopique (diminution > 50 % du score SES-CD) à la semaine 12 et à la semaine 52. 1.021 patients ont été inclus dans la phase d'induction (526 dans U-EXCEL et 495 dans U-EXCEED) et 502 dans la phase de maintenance entre novembre 2017 et janvier 2022. 45 % des patients inclus étaient intolérants ou en échec d'au moins une biothérapie dans U-EXCEL, 100 % dans U-EXCEED, et 75 % dans l'étude de maintenance. Le taux de rémission clinique était plus élevé en induction à la semaine 12 avec l'UPA 45 mg (49,5 % vs 29,1 %, et 38,9 % vs 21,1 %, $p < 0,001$) ainsi que le taux de réponse endoscopique (45,5 % vs 13,1 %, et 34,6 % vs 3,5 %, $p < 0,001$) par rapport au placebo. Les résultats étaient également significativement plus élevés avec l'UPA pendant la phase de maintenance par rapport au placebo pour la rémission clinique (47,6 % pour le 30 mg et 37,3 % pour le 15 mg, vs 15,1 %, $p < 0,001$) et la réponse endoscopique (40,1 % pour le 30 mg et 27,6 % pour le 15 mg, vs 7,3 %, $p < 0,001$). L'UPA était bien toléré, avec cependant plus d'épisodes de zona avec les doses d'UPA de 45 et 30 mg par rapport au placebo et plus d'épisodes de neutropénie et de perturbation des tests hépatiques avec la dose de 30 mg dans l'étude de maintenance.

RECOMMANDATIONS DU COMITÉ D'ÉVALUATION DES RISQUES EN MATIÈRE DE PHARMACOVIGILANCE

Concernant tous les inhibiteurs de JAK, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a approuvé les mesures recommandées par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmaco-

vigilance (PRAC). Le PRAC a recommandé l'utilisation d'inhibiteurs de JAK chez les patients suivants uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique disponible : les patients âgés de 65 ans ou plus, les patients présentant des facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (tels que infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral), les patients fumeurs ou anciens fumeurs, et les patients avec facteurs de risque de cancer. Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (antécédents de cancer, de maladie héréditaire de la coagulation, de thrombose ainsi que chez les patientes traitées par contraceptifs hormonaux combinés, traitements hormonaux substitutifs, intervention chirurgicale importante ou patients immobiles). De plus, ils doivent être utilisés à posologie réduite dans la mesure du possible chez les patients présentant un risque thrombo-embolique, de cancer ou d'évènements cardiovasculaires majeurs. Ces recommandations font suite à l'analyse des données disponibles, y compris les résultats finaux d'un essai clinique de non-infériorité post-autorisation de mise sur le marché du tofacitinib. Cet essai clinique qui a comparé le tofacitinib aux anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de plus de 50 ans présentant au moins un facteur de risque de maladie cardiovasculaire, a montré un risque accru d'évènements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECMA) et de cancer chez les patients traités par tofacitinib^{31,32}. D'autres études réalisées sur de grandes bases de données d'assurance n'ont cependant pas confirmé un tel excès de risque chez les patients traités par tofacitinib atteints de polyarthrite rhumatoïde ni pour les ECMA³³ ou pour le cancer³⁴. De même, aucune augmentation du risque d'évènement thromboembolique ou d'ECMA n'a été rapportée chez les patients atteints de RCUH³⁵.

CONCLUSION

L'UPA est le premier et le seul JAK inhibiteur approuvé disponible pour traiter la MC modérée à sévère après avoir montré son efficacité sur la rémission clinique et la réponse endoscopique en induction et en maintenance chez des patients atteints de MC modérée à sévère dans des études de phase III. Il est disponible pour un usage médical commercial pour les patients atteints de la MC en Belgique depuis le 1^{er} février 2024. Des données de vie réelle sont maintenant attendues sur l'efficacité et la sécurité. Elles sont primordiales pour traduire les preuves issues des essais contrôlés randomisés dans la pratique clinique et pour soulever d'éventuels problèmes de sécurité. L'équilibre entre efficacité et sécurité constitue un défi permanent dans le traitement des MICIs.

Conflits d'intérêt : Le Dr Anneline Cremer est consultante et conférencière pour les firmes Galapagos, Abbvie, Janssen (2019-2024) ; conférencière pour Celltrion (2019-2024), Pfizer (2018-2023) et consultante pour Takeda (2018-2023).

Le Dr Denis Franchimont est conférencier et/ou consultant pour Abbvie, AstraZeneca, Dr. Falk Pharma, Ferring, Janssen, Mundipharma, MSD, Pfizer, Takeda, Amgen et a perçu des subventions de recherche pour Abbvie, Janssen, Takeda, Celltrion et Amgen (2019-2024).



SCANNEZ CE QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 1 point d'accréditation

BIBLIOGRAPHIE

- Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in Ulcerative Colitis: Final Report on Controlled Therapeutic Trial. *Br Med J*. 1974;4:627-30. doi:10.1136/bmj.4.5945.627
- Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140:1827-37.e2. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.045
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J *et al*. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76. doi:10.1056/nejmoa050516
- Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC *et al*. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.032
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T *et al*. A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor α for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-36. doi:10.1056/nejm199710093371502
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D *et al*. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.030
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm *et al*. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239-50. doi:10.1056/nejmoa062897
- Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S *et al*. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-7. doi:10.1136/gut.2010.221127
- Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:644-59. doi:10.1038/ajg.2011.73
- Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A *et al*. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis*. 2013;19:2098-110. doi:10.1097/MIB.0b013e31829936c2
- Sokol H, Seksik P, Cosnes J. Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:378-84. doi:10.1097/MOG.000000000000078
- Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D *et al*. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:933-40. doi:10.1111/apt.13970
- Amiot A, Setakhr V, Seksik P, Allez M, Treton X, De Vos M *et al*. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1443-9. doi:10.1038/ajg.2014.183
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG *et al*. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9. doi:10.1136/gut.2006.106781
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF *et al*. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
- Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A *et al*. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohn's Colitis*. 2010;4:355-66. doi:10.1016/j.crohns.2010.04.004
- D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y *et al*. The London position statement of the World Congress of gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:199-212. doi:10.1038/ajg.2010.392
- Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:987-95. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x
- Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem*. 2002;45:2615-23. doi:10.1021/jm020017n
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA *et al*. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal*. 2008;11:44-7. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
- Danese S, Argollo M, Le Berre C, Peyrin-Biroulet L. JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: Does it clinically matter? *Gut*. 2019;68:1893-9. doi:10.1136/gutjnl-2019-318448
- Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, Faubion W, McGovern D, Vermeire S *et al*. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:323-37. doi:10.1038/s41575-020-0273-0
- Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009;228:273-87. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x
- De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D'Haens GR. The Future of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:885-93. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx003
- Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:953-62. doi:10.1093/rheumatology/key339
- 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;158:1554-73.e12. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.001
- Fries W, Basile G, Bellone F, Costantino G, Viola A. Efficacy and Safety of Biological Therapies and JAK Inhibitors in Older Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Cells*. 2023;12:1722. doi:10.3390/cells12131722
- Aguilar D, Planell N, Panés J *et al*. P843 Upadacitinib-induced endoscopic improvement is associated with modulation of pathways involved in Crohn's disease pathogenesis. *J Crohn's Colitis*. 2018;12:S542-3. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx180.970
- Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffladeen J, Greenbloom S *et al*. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399:2113-28. doi:10.1016/S0140-6736(22)00581-5
- Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R *et al*. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:1966-80. doi:10.1056/nejmoa2212728
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL *et al*. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386:316-26. doi:10.1056/nejmoa2109927

32. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR *et al.* Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: A post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2022;82:119-29. doi:10.1136/ard-2022-222259
33. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: Results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221915
34. Khosrow-Khavar F, Desai RJ, Lee H, Lee SB, Kim SC. Tofacitinib and Risk of Malignancy: Results From the Safety of Tofacitinib in Routine Care Patients With Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:1648-59. doi:10.1002/art.42250
35. Shehab M, Alrashed F, Alkazemi A, Lakatos PL, Bessissow T. Impact of biologic therapies and small molecules on the risk of major adverse cardiovascular events in patients with inflammatory bowel diseases: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;17:469-77. doi:10.1080/17474124.2023.2194631

Travail reçu le 10 janvier 2024 ; accepté dans sa version définitive le 11 janvier 2024.

AUTEUR CORRESPONDANT :

A. CREMER
H.U.B – Hôpital Erasme
Service de Gastroentérologie
Route de Lennik, 808 – 1070 Bruxelles
E-mail : anneline.cremer@hubruxelles.be