



Article scientifique

Article

2025

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

---

## Rhumatismes inflammatoires : où en est-on avec les JAK-inhibiteurs ?

---

Gilbert, Benoît Thomas P.; Finckh, Axel

### How to cite

GILBERT, Benoît Thomas P., FINCKH, Axel. Rhumatismes inflammatoires : où en est-on avec les JAK-inhibiteurs ? In: Rheuma Plus / Schweiz, 2025, vol. 2, n° 3, p. 92–99. doi: 10.1007/s44332-025-00084-7

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:189332>

Publication DOI: [10.1007/s44332-025-00084-7](https://doi.org/10.1007/s44332-025-00084-7)

© The author(s). This work is licensed under a Creative Commons Attribution (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>



# Rhumatismes inflammatoires : où en est-on avec les JAK-inhibiteurs ?

Benoit Gilbert · Axel Finckh

Service de Rhumatologie / Dépt. de Médecine, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse

## Résumé

Les inhibiteurs des JAK (JAKi) inhibent la voie JAK-STAT, essentielle pour la signalisation intracellulaire des cytokines. En rhumatologie, les JAKi sont indiqués pour la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. Ils offrent des réponses comparables, voire supérieures, à celles des inhibiteurs du TNF (TNFi), avec une action relativement rapide et un bon maintien thérapeutique.

Cependant, leur sécurité reste un sujet débattu, en particulier après l'étude ORAL-SURVEILLANCE avec le tofacitinib, qui a mis en évidence des risques accrus d'événements cardio-vasculaires majeurs, de cancers et de troubles thromboemboliques. Ces résultats ont conduit à des avertissements des autorités sanitaires et des restrictions d'usage nuancées.

Les recommandations actuelles préconisent une utilisation des JAKi principalement après échec d'autres traitements antirhumatismaux de deuxième ligne, avec une évaluation personnalisée du rapport risques-bénéfice. Actuellement les JAKi ne sont recommandés qu'en l'absence d'autre alternative chez les fumeurs, chez les patients avec un risque cardiovasculaire élevé, et chez les patients avec un risque oncologique ou thromboembolique connu.

Des études futures et des données de registres continueront d'éclairer le profil de sécurité à long terme de ces médicaments.

## Mots-clés

JAK-inhibiteurs · Indications thérapeutiques pour JAK-inhibiteurs · Sécurité d'emplois

Future studies and registry data will continue to shed light on the long-term safety profile of these agents.

## INTRODUCTION : Janus kinases

Les cytokines sont des médiateurs solubles produits par diverses cellules, jouant un rôle clé dans la communication intercellulaire, notamment dans la régulation de la réponse du système immunitaire. On les classe par similitudes structurales en plusieurs familles.

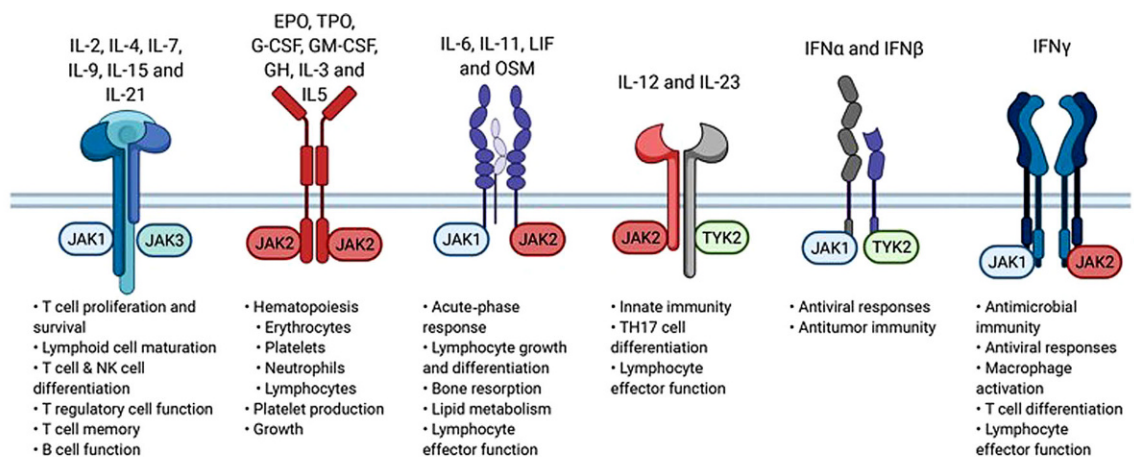
Les cytokines dites de type I (ex : IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, IL-6, IL-11, IL-12, IL-23, IL-3, IL-5, GM-CSF, G-CSF, EPO) et de type II (ex : IL-10, IL-20, IL-22, IL-28, interférons) ont toutes des récepteurs transmembranaires multimériques, dont

les domaines intra-cellulaires sont associés à des « Janus-kinases ». Les Janus-kinases (JAK) sont des tyrosine-kinases, c'est-à-dire qu'elles ajoutent un groupement phosphate sur les résidus tyrosine de leur protéines cibles. Les JAK tirent leur nom de la divinité romaine Janus, dont les deux visages symétriques sur une même tête évoquent les deux domaines presque identiques dans les JAK. Un des domaines est la kinase à proprement parler, l'autre n'a qu'une activité régulatrice du premier. Par ailleurs, les JAK fonctionnent par paires, homologues ou non.

Lorsque la cytokine active son récepteur, ce dernier change de conformation et active les JAK, qui après s'être réciproquement phosphorylées, vont à leur tour phosphoryler leur cible : des facteurs



Scan QR code & read article online



<b>Pan-jakinibs</b>						
Tofacitinib	Delgocitinib	×	×	×	×	×
Oclacitinib	Gusacitinib					
Peficitinib						
<b>JAK1/JAK2-selective</b>						
Baricitinib	Cerdulatinib	×	×	×	×	×
Ruxolitinib	Momelotinib					
CTP-543						
<b>JAK1-selective</b>						
Filgotinib	Itacitinib	×			×	×
Upadacitinib	ARQ-252		×			×
Abrocitinib						
<b>JAK2-selective</b>						
Gandotinib			×			×
Fedratinib				×		
Pacritinib						
<b>JAK1/TYK2-selective</b>						
Brepocitinib		×		×	×	×
<b>JAK3-selective</b>						
Ritlecitinib		×				
<b>TYK2-selective</b>						
BMS-986165				×	×	

**Fig. 1** ▲ Inhibition cytokinique en fonction de la sélectivité des inhibiteurs JAK. From [38], with permission. © 2021 American College of Rheumatology

de transcription (STAT, pour *Signal Transducer and Activator of Transcription*). Ces derniers forment alors des dimères ou des hétérodimères et migrent dans le noyau pour moduler l'expression de certaines de gènes ou RNA et micro-RNA non codants. On dénombre quatre JAK : JAK 1, JAK 2, JAK 3 et tyrosine-kinase 2 (TYK2). Les JAK activent divers STAT classés en 7 familles (■ Fig. 1).

Un récepteur cytokinique peut être associé à plusieurs JAK différentes, et celles-ci ont également des affinités variables pour les STAT. Le système possède donc une large palette de combinaisons possibles, ainsi qu'une redondance notable. La voie JAK-STAT est un carrefour important de la signalisation de nombreuses cytokines, et est impliquée dans de nombreux tissus et organes, avec des effets qui ne sont pas encore tous compris.

## MECANISME D'ACTION des inhibiteurs des JAK (JAKi)

### Pharmacologie

Les inhibiteurs des JAK (JAKi) agissent en bloquant sélectivement une ou plusieurs JAK, empêchant ainsi la signalisation intracellulaire par STAT subséquente à la liaison d'une cytokine à l'extérieur de la cellule. Un avantage notable des JAKi est la voie d'administration orale, en une ou deux prises par jour.

On compte deux générations de JAKi, qui se distinguent par la spécificité de leur effet inhibiteur sur les JAK. On suppose que restreindre l'action inhibitrice à une seule JAK réduirait leurs effets secondaires potentiels [1]. Cela dit, comme les JAK fonctionnent souvent en hétérodimères, l'intérêt clinique réel d'une inhibition plus sélective reste à démontrer.

Première génération (inhibition « pan-JAK »)

- Ruxolitinib : inhibe principalement JAK 2, puis JAK 1 (utilisé en hématologie pour traiter la myélofibrose et la polyglobulie vraie, qui sont souvent associées à des gains de fonction dans JAK 2).
- Fedratinib : inhibe principalement JAK 2 (utilisé comme traitement de la myélofibrose).
- Pacritinib : inhibe principalement JAK 2, approuvé seulement aux Etats-Unis (US) pour myélofibrose.
- Momelotinib : inhibiteur des JAK 1, JAK 2 et de l'ACVR1 (*Activin A receptor, type I*), approuvé aux US et à l'Unité Européenne (EU) pour myélofibrose (associée à une anémie).
- Tofacitinib : inhibe principalement JAK 1 et JAK 3, puis JAK 2. Premier approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Tab. 1 Actuelles		
Médicament	JAK ciblé	Indications autorisées en Suisse (compendium.ch)
Tofacitinib (Xeljanz®)	JAK 1 / JAK 3	Polyarthrite rhumatoïde Arthrite psoriasique (APso) Spondylarthrite ankylosante
Baricitinib (Olumiant®)	JAK 1 / JAK 2	Polyarthrite rhumatoïde
Upadacitinib (Rinvoq®)	JAK 1 sélectif	Polyarthrite rhumatoïde Arthrite psoriasique Spondylarthrite ankylosante

Tab. 2 Futures				
Médicament	Cible JAK	Indications en cours d'étude	Phase / status	Références
Filgotinib (Jyseleca®)	JAK 1 sélectif	Polyarthrite rhumatoïde	Approuvé en Europe	–
Upadacitinib	JAK 1 sélectif	Lupus érythémateux systémique	Phase 3, en cours	NCT05843643
Baricitinib	JAK 1 / JAK 2	Lupus érythémateux systémique	Phase 3, arrêté pour manque d'efficacité	NCT03616912
Filgotinib	JAK 1 sélectif	Arthrite psoriasique	Phase 2, « long term extension » study	NCT03320876
Deucravacitinib	TYK2 sélectif	Arthrite psoriasique	Phase 3, en cours	NCT04908189 NCT04908202
Brepocitinib	JAK 1 / TYK2	Arthrite psoriasique	Phase IIb, publiée	[39]
Ritlecitinib	JAK 3 sélectif	Polyarthrite rhumatoïde	Phase 2, publiée	[40]

- Baricitinib : inhibe principalement JAK 1 et JAK 2 comme le ruxolitinib.
- Peficitinib : inhibe toutes les JAK, approuvé seulement au Japon.
- Delgocitinib : inhibe toutes les JAK, en crème, approuvé seulement au Japon pour traiter eczéma chronique des mains (Phase III aux US et EU).

### Deuxième génération (inhibition d'une seule JAK)

- Upadacitinib : inhibe surtout JAK 1
- Filgotinib : inhibe seulement JAK 1
- Abrocitinib : inhibe seulement JAK 1 – approuvé en Suisse pour traiter la dermatite atopique.
- Ritlecitinib : inhibe seulement JAK 3 – approuvé en Suisse pour traiter la pelade sévère du cuir chevelu.
- Deucravacitinib : inhibe seulement TYK2. Approuvé pour le psoriasis aux US.

Pour le moment le tofacitinib, le baricitinib et l'upadacitinib sont les seuls approuvés en rhumatologie en Suisse. On rencontre parfois des patients sous filgotinib, lequel

est approuvé en Europe pour traiter PR, mais pas officiellement sur le marché Suisse. Il existe une quinzaine d'autres JAKi en cours de développement [2].

### INDICATIONS

À l'exclusion du ruxolitinib, les JAKi sont surtout utilisés en rhumatologie, gastro-entérologie et dermatologie. Nous nous cantonnons ci-dessous aux indications rhumatologiques approuvées en Suisse (■ Tab. 1, ■ Tab. 2).

### EFFICACITE

#### Essais cliniques

Les essais cliniques tels que ORAL Strategy (tofacitinib)[3], SELECT-COMPARE (upadacitinib) [4]. FINCH (filgotinib) [5] et RA-BEAM (baricitinib) [6] ont montré des réponses comparables voire supérieures à celles des TNFi. Les JAKi agissent plus rapidement (dès la 2ème semaine), diminuant la douleur et la fatigue, et peuvent fonctionner chez les patients n'ayant pas répondu

à plusieurs biothérapies. En deuxième ligne (i.e. après échec du méthotrexate), les études suggèrent un bénéfice accru du baricitinib comparé à l'adalimumab dans la PR (PERFECTRA [7]), ou de l'upadacitinib comparé à l'adalimumab dans l'arthrite psoriasique [8].

### Données de registres

Les études de registre confirment une efficacité clinique soutenue dans le temps. L'administration orale des JAKi facilite potentiellement aussi l'adhérence thérapeutique. Nous avons par exemple montré dans le registre suisse SCQM un maintien thérapeutique du baricitinib similaire aux biologiques chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) entre 2017 et 2020 [9]. En combinant les données de registres de 19 pays européens jusqu'en 2021 (étude JAK-pot), pour plus de 31'800 prescriptions pour la PR, le constat est identique : le maintien thérapeutique des JAKi est similaire aux bDMARD, mais on note par rapport aux TNFi davantage d'interruptions liées à des effets secondaires (Hazard Ratio (HR) 1.16, 95 % CI 1.03 à 1.33), mais moins d'interruptions pour cause d'inefficacité [10].

### Effets « hors-cible »

On a constaté dans les essais cliniques que les JAKi soulageaient la douleur plus rapidement que les inhibiteurs de TNF (TNFi), quoique les effets sur les paramètres inflammatoires soient comparables. On suspecte donc que les JAKi aient une action directe ou indirecte sur les mécanismes nociceptifs, par exemple en interférant avec la signalisation de nombreuses cytokines impliquées dans la douleur [11].

### SECURITE

#### Des données débattues

En 2012, après la mise sur le marché du tofacitinib aux Etats-Unis, la FDA a demandé une étude de sécurité supplémentaire à cause des effets sur le profil lipidique, ainsi qu'une suspicion de risque accru de cancer et d'infection, observés chez les patients ayant reçu la dose plus élevée de 10

mg 2x/j dans les essais cliniques. En outre, la dose de 10 mg 2x/j n'a donc jamais été commercialisée en Europe, ni aux US, mais elle a été disponible en Suisse de 2013 à 2021, avec une restriction à partir de 2019 [12–16].

L'étude ORAL Surveillance (ORAL-SURV) est donc un essai clinique de phase 3b/4 conçu pour évaluer la sécurité cardiovasculaire et oncologique du tofacitinib, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [17]. Plus de 4 300 patients âgés de 50 ans ou plus, présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, ont été randomisés pour recevoir du tofacitinib (5 mg ou 10 mg 2x/j) versus un TNFi (principalement l'adalimumab ou l'étaanercept), et ont été suivis pendant une durée médiane de 4 ans.

À la suite des premiers résultats de cette étude, la Federal drug administration (FDA) a émis en 2021 un avertissement de type « black box » pour l'ensemble des JAKi sur le marché à ce moment (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib), suspectant un effet de classe. Swissmedic s'est aligné sur ces recommandations en mars 2023, sans pour autant restreindre l'accès aux JAKi de façon contraignante [18].

Il faut toutefois souligner que ORAL-SURVEILLANCE est en réalité la seule étude de sécurité, à proprement parler, dont nous disposons pour les JAKi. Les autres données pouvant nous éclairer sur le profil de risque de ces médicaments proviennent des réanalyses d'essais cliniques ayant inclus des patients hautement sélectionnés, ou des données de registres de patients ; ces données sont parfois présentées sous forme de méta-analyses.

Nous détaillons ci-dessous les différents paramètres ayant posé un problème dans l'étude ORAL-SURV, puis nous les contextualisons à l'aide des informations dérivées des réanalyses ultérieures et des registres de patients.

### JAKi et risque thrombo-embolique

L'étude ORAL-SURV a montré un risque thromboembolique plus élevé sous tofacitinib 10 mg 2x/j, si bien que les patients de ce groupe ont vu leur traitement réduit à 5 mg 2x/j en cours d'étude. Le baricitinib, à sa dose de 4 mg/j, semble aussi associé à un léger risque d'évènement throm-

bo-embolique (~0,5 cas par 100 patient-années) [19]. On suppose donc volontiers qu'il s'agit d'un effet de classe.

Toutefois le registre CORONA (aux US, pour le tofacitinib) ne montrent pas de différence d'incidence d'évènements thromboemboliques chez les patients sous JAKi par rapport aux autres bDMARDs [20]. Ceci est probablement lié au fait que le risque thrombo-embolique résulte de l'utilisation des doses les plus élevées, lesquelles sont pas ou peu prescrites en pratique courante (notamment pour tofacitinib 10 mg 2x/j, non approuvée dans la plupart des pays). Les données définitives du registre JAK-Pot (EU, tous les JAKi) ne sont pas encore publiées ; les analyses préliminaires confirment une élévation non-significative du taux d'incidence d'embolie pulmonaire sous JAKi (ratio des taux d'incidence (IRR), versus TNFi : 1.5, 95 % CI 0.89 à 2.53).

### JAKi et risque cardio-vasculaire

La même étude ORAL-SURV a montré un taux d'incidence d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) plus élevé sous JAKi que sous TNFi (environ 0.9 évènements pour 100 patient-années, contre 0.7 sous TNFi). À proprement parler, le rapport entre le taux d'incidence de MACE sous JAKi versus TNFi n'est pas significatif (HR 1.33, 95 % CI 0.91 à 1.94), mais la limite supérieure de l'intervalle de confiance dépasse le seuil de non-infériorité défini au préalable pour l'étude.

Les analyses post-hoc montrent que l'augmentation du risque du MACE est surtout présente dans les sous-groupes à plus haut risque cardiovasculaire, qui souvent n'ont pas été traités adéquatement pour leur risque cardio-vasculaire. Il semblerait en effet que la population recrutée pour ORAL-SURV, sur des critères augmentant le risque cardiovasculaire, comporte une proportion notable de patients souffrant d'un syndrome métabolique mal pris en charge ; ce qui n'est pas forcément représentatif de tous les patients souffrant de PR. Qui plus est, rappelons aussi que les JAKi peuvent favoriser une dyslipidémie. Lorsqu'on considère uniquement sur les patients correctement traités pour la dyslipidémie (par statines notamment), le risque cardiovasculaire dans ORAL-SURV

redevient comparable entre TNFi et JAKi [21]. Une réanalyse des données de 21 essais cliniques avec le tofacitinib dans la PR démontre que le taux d'incidence d'évènements cardiovasculaires sous tofacitinib dépend surtout du risque cardiovasculaire à l'initiation du traitement [22].

Dans le registre CORONA et le registre JAK-Pot, qui étudient une population traitée en pratique courante, on ne met pas en évidence cette augmentation du risque cardiovasculaire sous JAKi, par rapport aux traitements biologiques [20, 23]. Même en sélectionnant, dans les registres, des patients similaires à l'étude ORAL-SURV (avec >50 ans et au moins un facteur de risque cardio-vasculaire), le taux d'incidence de MACE reste similaire entre JAKi et biothérapies [23, 24]. Possiblement, cette discordance peut être expliqué par un traitement adéquat des comorbidités cardiovasculaires dans les patients inclus dans des registres.

### JAKi et risque de cancer

ORAL-SURV a montré, dans une publication séparée, un risque accru de certains cancers, en particulier le cancer du poumon et les lymphomes, chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux anti-TNF [25]. Ce risque est présent dans les sous-groupes ayant déjà des facteurs de risque au début du traitement, par exemple les patients fumeurs.

La réanalyse des essais cliniques existants (y compris ORAL-SURV qui « pèse » assez lourd dans le calcul) confirme ce signal, avec un taux d'incidence de cancer plus élevé sous JAKi que sous TNFi (IRR 1.50; 95 % CI 1.16 to 1.94) [26]. On souligne toutefois que le taux d'incidence de cancers sous JAKi est similaire à celui sous placebo dans les études préalables, ce qui fait évoquer la possibilité d'un possible effet protecteur des TNFi, même si le mécanisme n'est pas compris. Globalement, le taux d'incidence de cancers sous bDMARD ou JAKi est d'environ 1 cas pour 100 personnes-années. La raison pour laquelle ce surrisque semble concerner seulement certains types de cancers (poumon, lymphome) est encore peu claire. Une des hypothèses proposée est que certains JAKi ont un effet inhibiteur sur les lymphocytes NK, qui laissent alors plus volontiers « échapper » les

tumeurs habituellement maîtrisées par les cellules NK [27].

Le registre JAK-Pot (principalement Europe, 50'000 patients) ne montre pas de différence d'incidence de cancers chez les patients PR traités par JAKi versus bDMARD. Idem dans le registre STAR-RA (US, 83'000 patients), même en ne sélectionnant que les patients présentant un risque cardiovasculaire plus élevé [28].

### JAKi et risque d'infections

Globalement les JAKi augmentent le risque infectieux de façon comparable aux TNFi, à l'exception des réactivations de virus latents, plus fréquentes sous JAKi (notamment VSZ, HSV et CMV) [29].

Ici les registres confirment le signal des études randomisées, avec par exemple dans JAK-Pot une nette augmentation du risque de zona sous JAKi (IRR 2.27, 95 % CI 1.71 – 3.03) [30]. Toutefois, pour les reste des infections, le risque était similaire sous JAKi et sous TNFi, alors qu'il est légèrement augmenté pour les biothérapies non-TNFi. Le registre CORRONA, qui compare le tofacitinib aux autres biothérapies dans la PR, montre des résultats comparables [20].

### RECHERCHE EN COURS et PERSPECTIVES

On soulignera quelques éléments qui augmentent la difficulté lors de l'interprétation de ces données de sécurité des études observationnelles des JAKi. Un mauvais contrôle de l'activité inflammatoires des pathologies inflammatoires chroniques est en soi un facteur de risque pour toutes les complications évoquées ci-dessus. Il est donc utile de se souvenir que l'abstinence thérapeutique ou le « sous-traitement » est certainement associé à un risque supérieur de complications graves qu'un traitement antirhumatismal particulier. Par ailleurs, les études de sécurité d'un médicament sont très dépendantes du comparatif utilisé. Il est maintenant établi que les TNFi exercent un effet protecteur sur le risque de MACE [31]. Ainsi, le risque relatif cardiovasculaire des JAKi par rapport aux TNFi suggéré par l'étude ORAL-SURV, peut aussi mettre en lumière l'effet cardioprotecteur des TNFi, plutôt qu'un effet nocif des JAKi. Ainsi, une interprétation simplifica-

trice pourrait être que les JAKi ne sont pas réellement dangereux, mais juste « moins protecteurs » que les TNFi. Mais la réalité est sans doute plus complexe, puisqu'on constate que seuls les JAKi ont besoin d'un contrôle étroit d'une éventuelle hyperlipidémie pour avoir un profil cardiovasculaire satisfaisant, alors que cela semble être moins essentiel avec les TNFi.

Par ailleurs, le temps de suivi est important à prendre en compte, surtout pour mesurer les événements oncologiques. Dans l'étude ORAL-SURV, le temps de suivi médian a été de 4 années. Les registres que nous citons (par exemple JAK-Pot) ont parfois des temps de suivi médians assez courts (environ 1.5 années). Les futures analyses de sécurité oncologiques devront se focaliser sur une utilisation au long cours de ces thérapies pour pouvoir confirmer ou infirmer les résultats de ORAL-SURV.

Les autorités sanitaires ont présumé un effet de classe des JAKi, ce qui est une incitation à la prudence. Cependant, nous n'avons aucune étude randomisée comparant différents JAKi entre eux qui pourraient confirmer cette hypothèse ! Le registre JAK-Pot montre un plateau des volumes de prescription de JAKi depuis 2022 en Europe, qui reflète probablement la judicieuse prudence des rhumatologues [31].

### CONCLUSION : À qui prescrire les JAKi ?

Suite à l'étude ORAL-SURV, les autorités sanitaires ont fait des recommandations quant à l'utilisation des JAKi. Ces consignes ne sont pas toutes exactement les mêmes, par exemple :

L'agence européenne des médicaments recommande de ne pas utiliser les JAKi si une autre alternative existe, lorsque l'on considère les patients de plus de 65 ans avec des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ou de maladie oncologique (en particulier, les fumeurs) [33].

Aux États-Unis, la FDA présumant un effet de classe [34, 35] demande que les JAKi :

- Doivent être utilisés après un échec ou intolérance d'au moins un TNFi.
- Informe que les JAKi peuvent être associés à un risque accru de MACE, cancer, événement thrombo-embolique et mort.

- Demande que le prescripteur évalue soigneusement le rapport risque-bénéfice, en particulier chez les patients fumeurs, ou présentant d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ou de cancer.

Les sociétés savantes, comme l'EULAR, ont aussi adapté leurs recommandations en ce sens [36]. Récemment, la société allemande de rhumatologie et d'immunologie a apporté quelques nuances en soulignant la nécessité d'une réévaluation, étant donné les publications et réanalyses récentes ayant permis de contextualiser l'étude ORAL-SURV [37]. Les allemands soulignent donc que :

1. Un risque accru de MACE chez les patients de plus de 65 ans n'est prouvé que s'il existe déjà, avant le début du traitement, un risque cardiovasculaire élevé (par exemple une maladie coronarienne connue, une artériosclérose importante ou des événements cardiovasculaires anamnestiques, mais PAS si les comorbidités, tels que l'hypertension ou le diabète, sont bien traités).
2. Le tabagisme actif ou passé est un facteur de risque de complications sous JAKi.
3. Si le risque de cancer est augmenté (en particulier, antécédent oncologique), l'utilisation de JAKi n'est recommandée qu'en l'absence d'alternatives équivalentes.
4. Idem pour le risque thromboembolique élevé (antécédents, thrombophilie).

En résumé, les mises en garde ne sont pas des contre-indications. Une évaluation individuelle des avantages et des risques doit être réalisée. La décision thérapeutique doit être prise avec le patient. Le contrôle de l'activité de la maladie reste une priorité.

#### Adresse de correspondance

**Pr Axel Finckh**

Service de Rhumatologie / Dépt. de Médecine, Hôpitaux Universitaires de Genève  
Genève, Suisse  
axel.finckh@hug.ch

**Funding.** Open access funding provided by University of Geneva

## Conformité aux directives éthiques

**Conflit d'intérêts** B. Gilbert déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt. A. Finckh déclare avoir reçu un soutien financier pour des projets de recherche au travers de son institution par AbbVie, Alfasigma S.p.A., Elli-Lilly, et Pfizer.

Pour cet article, les auteurs n'ont réalisé aucune étude sur les humains ou les animaux. Les études réalisées étaient conformes aux normes éthiques indiquées dans chaque cas.

**Open Access.** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Références

- Bonelli M, Kerschbaumer A, Kastrati K, Ghoreschi K, Gadina M, Heinz LX et al (2024) Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis* 83(2):139–160
- Wei TH, Lu MY, Yao SH, Hong YQ, Yang J, Zhang MY et al (2024) Insight into Janus kinases specificity: from molecular architecture to cancer therapeutics. *MedComm Oncol* 3(1):e69
- Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z et al (2017) 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* 390(10093):457–468
- Strand V, Tundia N, Bergman M, Ostor A, Durez P, Song IH et al (2021) Upadacitinib improves patient-reported outcomes vs placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results from SELECT-COMPARE. *Rheumatology* 60(12):5583–5594
- Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB et al (2021) Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 80(7):848–858
- Fleischmann R, Takeuchi T, Schiff M, Schlichting D, Xie L, Issa M et al (2020) Efficacy and safety of long-term baricitinib with and without methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: experience with baricitinib monotherapy continuation or after switching from methotrexate monotherapy or baricitinib plus methotrexate. *Arthritis Care Res* 72(8):1112–1121
- van de Laar CJ, Voshaar MAHO, ten Klooster P, Tedjo DI, Bos R, Jansen T et al (2024) PERFECTRA: a pragmatic, multicentre, real-life study comparing treat-to-target strategies with baricitinib versus TNF inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis after failure on csDMARDs. *RMD Open* 10(2) (<https://rmdopen.bmj.com/content/10/2/e004291>)
- McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Pacheco-Tena C et al (2021) Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open* 7(3) (<https://rmdopen.bmj.com/content/7/3/e001838>)
- Gilbert BTP, Mongin D, Aymon R, Lauper K, Ladermann C, Perrier C et al (2024) Comparative effectiveness of baricitinib and alternative biological DMARDs in a Swiss cohort study of patients with RA. *BMJ Open* 14(3):e272300
- Lauper K, Ludici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C et al (2022) Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis* 81(10):1358–1366
- Simon LS, Taylor PC, Choy EH, Sebba A, Quebe A, Knopp KL et al (2021) The Jak/STAT pathway: a focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 51(1):278–284
- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C et al (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 65(3):559–570
- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B et al (2013) Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 381(9865):451–460
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD et al (2012) Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 367(6):495–507
- Swissmedic (2019) DHPC – Xeljanz® (Tofacitinib). [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/healthcare-professional-communications/archiv/dhpc\\_xeljanz.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/healthcare-professional-communications/archiv/dhpc_xeljanz.html). Zugegriffen: 6. Mai 2025
- Swissmedic (2021) DHPC – Xeljanz (Tofacitinib). [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/healthcare-professional-communications/archiv/dhpc\\_xeljanz-tofacitinib.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/healthcare-professional-communications/archiv/dhpc_xeljanz-tofacitinib.html). Zugegriffen: 6. Mai 2025
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL et al (2022) Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 386(4):316–326
- Swissmedic (2023) DHPC – Inhibiteurs des Janus kinases (JAK) / Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) et Xeljanz® (Tofacitinib). <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/healthcare-professional-communications/archiv/dhpc-januskinase-jak-inhibitoren.html>. Zugegriffen: 6. Mai 2025
- Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, Burmester G, Brinker D, Rooney TP et al (2020) Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: an updated integrated safety analysis. *Lancet Rheumatol* 2(6):e347–e357
- Kremer JM, Bingham CO, Cappelli LC, Greenberg JD, Madsen AM, Geier J et al (2021) Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States–based rheumatoid arthritis registry. *ACR Open Rheumatol* 3(3):173–184
- Use of statins and its association with major adverse cardiovascular outcomes with tofacitinib versus TNF inhibitors in a risk-enriched population of patients with rheumatoid arthritis. <https://acrabstracts.org/abstract/use-of-statin-and-its-association-with-major-adverse-cardiovascular-outcomes-with-tofacitinib-versus-tnf-inhibitors-in-a-risk-enriched-population-of-patients-with-rheumatoid-arthritis/>. Zugegriffen: 28. Apr. 2025 (ACR Meeting Abstracts)
- Dougados M, Charles-Schoeman C, Szekeanez Z, Giles JT, Ytterberg SR, Bhatt DL et al (2023) Impact of cardiovascular risk enrichment on incidence of major adverse cardiovascular events in the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical programme. *Ann Rheum Dis* 82(4):575–577
- Aymon R, Mongin D, Guemara R, Salis Z, Askling J, Choquette D et al (2025) Incidence of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with Janus kinase inhibitors compared to biologic disease-modifying antirheumatic drugs: data from an international collaboration of registries (the 'JAK-pot' study). *Arthritis Rheumatol*: 43188
- Meissner Y, Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Zinke S, Tony HP et al (2023) Risk of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic, biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: observational data from the German RABBIT register. *RMD Open* 9(4) (<https://rmdopen.bmj.com/content/9/4/e003489>)
- Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, Bhatt DL, Gunay LM, Sugiyama N et al (2023) Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL surveillance trial. *Ann Rheum Dis* 82(3):331–343
- Russell MD, Stovin C, Alvey E, Adeyemi O, Chan CKD, Patel V et al (2023) JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications. *Ann Rheum Dis* 82(8):1059–1067
- Nocturne G, Pascaud J, Ly B, Tahmasebi F, Mariette X (2020) JAK inhibitors alter NK cell functions and may impair immunosurveillance against lymphomagenesis. *Cell Mol Immunol* 17(5):552–553
- Khosrow-Khavar F, Desai RJ, Lee H, Lee SB, Kim SC (2022) Tofacitinib and risk of malignancy: results from the safety of tofacitinib in routine care patients with rheumatoid arthritis (STAR-RA) study. *Arthritis Rheumatol* 74(10):1648–1659
- Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S et al (2014) Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 66(10):2675–2684
- Aymon R, Mongin D, Gilbert B, Guemara R, Choquette D, Codreanu C et al (2024) OP0092 Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with JAK-inhibitors compared to bDMARDs: findings from an international collaboration of registers from the 'JAK-POT' study. *Ann Rheum Dis* 83(Suppl 1):84–85

31. Mongin D, Aymon R, Choquette D et al Evolution of Janus kinase inhibitors (JAKi) prescriptions since 2015 in an international collaboration of rheumatoid arthritis registers (the 'JAK-pot' study): effect of regulatory warnings. *Ann Rheum Dis* 84:438–439. <https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.05.538>
32. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS et al (2019) Comparative risk of cardiovascular events with biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* <https://doi.org/10.1002/acr.23875>
33. European Medicines Agency (EMA) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7-10 June 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-june-2021>. Zugegriffen: 6. Mai 2025
34. (2021) FDA approves boxed warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and>. Zugegriffen: 8. Febr. 2022
35. FDA (2025) Initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine xeljanz, xeljanz XR (tofacitinib). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/initial-safety-trial-results-find-increased-risk-serious-heart-related-problems-and-cancer-arthritis>. Zugegriffen: 6. Mai 2025
36. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D et al (2023) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 82(1):3–18
37. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh e. V.) [https://dgrh.de/Start/Publikationen/Empfehlungen/Medikation/Januskinase-Inhibitoren-\(JAKi\)0.html](https://dgrh.de/Start/Publikationen/Empfehlungen/Medikation/Januskinase-Inhibitoren-(JAKi)0.html). Zugegriffen: 6. Mai 2025
38. Liu C, Kiełtyka J, Fleischmann R, Gadina M, O'Shea JJ (2021) A decade of JAK inhibitors: What have we learned and what may be the future? *Arthritis Rheumatol* 73(12):2166–2178. <https://doi.org/10.1002/art.41906>
39. Mease P, Helliwell P, Silwinska-Stanczyk P, Miakisz M, Ostor A, Peeva E, Vincent MS, Sun Q, Sikirica V, Winnette R, Qiu R, Li G, Feng G, Beebe JS, Martin DA (2023) Efficacy and Safety of the TYK2/JAK1 Inhibitor Brepocitinib for Active Psoriatic Arthritis: A Phase IIb Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 75(8):1370–1380. <https://doi.org/10.1002/art.42519>. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37194394.
40. Danto SI, Salganik M, Banerjee A, Hrycaj P, Jashi I, Shojaaee N, Singh RSP, Gilbert SA, Page K, Peeva E, Vincent MS, Beebe JS (2025) Efficacy and Safety of Zimvisertib, Ritlecitinib, and Tofacitinib, Alone and in Combination, in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* <https://doi.org/10.1002/art.43184>

## Inflammatory Rheumatic Diseases: Where Do We Stand with JAK Inhibitors?

Janus kinase inhibitors (JAKi) block the JAK-STAT signaling pathway, which is essential for intracellular cytokine signaling. In rheumatology, JAKi are approved for the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. They offer responses that are comparable to, or even exceed, those of tumor necrosis factor inhibitors (TNFi), with a relatively rapid onset of action and good treatment persistence. However, JAKi's safety profile remains a subject of ongoing debate—particularly following the ORAL SURVEILLANCE study with tofacitinib, which revealed increased risks of major cardiovascular events, malignancies, and thromboembolic complications. These findings led to safety warnings from regulatory authorities and to nuanced restrictions in clinical use.

Current guidelines recommend the use of JAKi primarily after failure of other second-line disease-modifying therapies, with an individualized assessment of the risk–benefit ratio. Currently JAKi are recommended only when no alternatives are available, particularly—in smokers, in patients with cardiovascular risk factors, or those with known oncologic or thromboembolic risk factors.

### Keywords

JAK-inhibitors · Clinical indications for JAK-inhibitors · Safety of JAK-inhibitors

**Note de l'éditeur.** Springer Nature conserve une position neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles dans les cartes géographiques et les affiliations institutionnelles figurant dans ses publications.



„Mit dir am Tisch war es möglich“ – Herzchirurgie, die Hoffnung schenkt

**40 Mio. Menschen leiden weltweit an rheumatischem Fieber – einer Krankheit, die vermeidbar wäre, aber oft zu tödlichen Herzscheiden führt. Im Hörgang-Podcast erzählt Prof. Bruno Podesser, Herzchirurg und Vizepräsident der Cardiac Surgery Inter-Society Alliance, wie nachhaltige Herzchirurgie in Ländern wie Mosambik oder Ruanda etabliert wird.**

Besonders eindrücklich schildert Podesser den Moment, als ein Kollege nach einer Operation sagte: „Mit dir am Tisch war es möglich.“ Dieses Erlebnis zeige, wie Mentoring, Ausbildung und Teamarbeit vor Ort Leben retten – und warum langfristige Partnerschaften mehr bewirken als kurzfristige Hilfseinsätze.

Doch dafür braucht es mehr als Zeit: Equipment, Logistik, Schulungen für das gesamte OP-Team – bis hin zur Bedienung der Herz-Lungen-Maschine. Die CSIA agiert dabei als Brückenbauer zwischen Mentor- und Menteekrankenhäusern, unterstützt von großen Fachgesellschaften.

*Dieser Podcast wurde mit einem Sponsoring der Danube Private University unterstützt.*



Zum Podcast auf  
SpringerMedizin.at

Hier steht eine Anzeige.

