

TOFACITINIB

XELJANZ®

Cette fiche médicament vise à aider le patient à mieux comprendre le traitement qui lui est proposé. Elle s'adresse aux personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), en tenant compte des modalités particulières d'utilisation des traitements dans ces pathologies. Elle vient en complément de la notice légale fournie avec chaque médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).
Éditée en 2019 par les gastroentérologues du GETAID. Mise à jour le 14 Janvier 2026.

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

Le principe actif de Xeljanz®, le tofacitinib, est un inhibiteur sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK). Le Tofacitinib inhibe particulièrement les enzymes JAK1 et JAK3, ayant pour conséquence une diminution de la synthèse de molécules de l'inflammation dans le tube digestif (interleukines et interférons). Le tofacitinib fait partie de la famille des anti-JAK comme le filgotinib et l'upadacitinib.

Quelles études ont été menées, et quel est le bénéfice démontré par Xeljanz au cours de ces études ?

Dans les MICI, les essais cliniques du tofacitinib ont inclus plus de 2000 patients atteints d'une rectocolite hémorragique modérée à sévère. Le premier essai, publié en 2012, a observé une rémission clinique à 2 mois chez 48 % des patients à la dose de 10 mg x 2 par jour. L'essai OCTAVE¹ publié en 2017, a rapporté les résultats de rémission à 1 an de 593 sujets ayant présenté une réponse clinique initiale. Dans cette étude, la rémission à 1 an était de 35 % chez les patients traités par tofacitinib. Ces résultats sont observés chez les patients, indépendamment de l'exposition antérieure à un traitement par anti-TNF alpha. En ce qui concerne la maladie de Crohn, deux essais cliniques n'ont pas montré de supériorité du tofacitinib par rapport à un placebo. Il n'y a donc **pas d'indication à utiliser du tofacitinib dans la maladie de Crohn.**

Le tofacitinib a obtenu une première AMM en Europe, valable en France, en 2017 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En 2018, le tofacitinib a obtenu une AMM dans **le traitement de la rectocolite hémorragique chez des patients adultes présentant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance** soit aux traitements conventionnels (notamment 5-aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs), soit à un traitement biologique (comme les anti-TNF).

MODALITÉS D'UTILISATION

Contrairement aux médicaments biologiques, le tofacitinib s'administre per os, c'est-à-dire par voie orale, **sous forme de comprimés**. La posologie, indépendante du poids, est de 10 mg x 2 par jour (matin et soir) pendant 8 semaines. Après 8 semaines de traitement, la posologie est diminuée à 5 mg x 2 par jour (matin et soir), en fonction de la réponse clinique. En cas de réponse insuffisante après 8 semaines, il est possible de poursuivre à 10 mg x2/jour jusqu'à 16 semaines compte tenu de la possibilité de réponse tardive.

Pour le traitement de la RCH, le tofacitinib peut être associé à un traitement par corticoïdes et/ou 5-amino-salicylés, mais pas à un immunosuppresseur tel que l'azathioprine.

La prescription initiale et le renouvellement du médicament sont réservés aux spécialistes en gastro-entérologie dans le cadre du traitement de la RCH.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débiter le traitement par tofacitinib, votre gastroentérologue s'assurera de l'absence de contre-indications relatives ou absolues telles que :

- Une hypersensibilité à la substance active ou au lactose.
- Une tuberculose active ou latente, des infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes.
- Un cancer au cours des 5 dernières années (principe de précaution devant la crainte qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne favorise pas la récurrence).
- Une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).
- Grossesse et allaitement (cf paragraphe ci-dessous).

La classe thérapeutique des inhibiteurs de JAK a fait l'objet d'une révision globale de leur tolérance suite à l'observation d'une augmentation des accidents thromboemboliques (phlébite, embolie pulmonaire), des événements cardiovasculaires graves (accident vasculaire cérébral-AVC, infarctus), et de certains cancers (cancer du poumon, lymphome), chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés et traités par tofacitinib à forte dose (10 mg deux fois par jour). L'agence européenne du médicament (EMA) au travers du Comité européen d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) a émis les recommandations suivantes sur l'utilisation des inhibiteurs de JAK :

- **Ils ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique et à posologie réduite chez les patients suivants :**

- o Âgés de 65 ans et plus
- o Présentant des facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires majeurs tels que AVC ou infarctus du myocarde
- o Avec facteurs de risque de cancers
- o Avec un tabagisme actuel ou passé mais important.
- o Avec des facteurs de risque d'accident thrombo-embolique (antécédents de cancer, de maladie héréditaire de la coagulation, de thrombose, chez les patientes traitées par contraceptifs hormonaux combinés ou traitements hormonaux substitutifs, intervention chirurgicale importante ou patients immobiles), quelle que soit l'indication et la posologie.

L'instauration d'un traitement par tofacitinib est l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement.

En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, du Covid-19, de l'hépatite B, du pneumocoque ou du zona peuvent être réalisés et sont recommandés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

Interactions médicamenteuses :

La dose quotidienne totale de tofacitinib doit être réduite de moitié chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex., le kétoconazole) et chez les patients recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex., le fluconazole).

SUIVI MÉDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

Durant le traitement, vous serez suivi par votre médecin qui décidera, si besoin, de réaliser des examens de surveillance.

1. L'HYPERSENSIBILITÉ AU TOFACITINIB

Dans le cadre de l'expérience accumulée post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse associée à l'administration de tofacitinib ont été rapportés. L'angio-œdème et l'urticaire comptent parmi les réactions allergiques. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration de tofacitinib doit être immédiatement interrompue.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

2. INFECTIONS

Le tofacitinib augmente le risque d'infection bactérienne, virale, fongique et opportuniste au sens large, justifiant d'une surveillance rapprochée.

Bien qu'aucun cas de tuberculose n'ait été déclaré dans les études ayant testé le tofacitinib, les risques et bénéfices du traitement doivent être réévalués avant le traitement par tofacitinib chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou les patients ayant séjourné dans des zones où la tuberculose est endémique. Les patients devront bénéficier d'un test de dépistage de la tuberculose latente (radiographie de thorax et quantiféron ou intradermo-réaction à la tuberculine).

Des cas de réactivations virales des virus du groupe de l'herpès (par ex., zona) ont été observés au cours des études cliniques avec le tofacitinib. Chez les patients traités avec tofacitinib, l'incidence du zona semble augmentée. Une vaccination par le vaccin recombinant Shingrix® est indiquée chez les patients qu'ils aient déjà eu la varicelle ou non, pour diminuer le risque de zona et surtout le risque de douleurs de névralgies post-zostériennes. La vaccination avec le vaccin Shingrix® est recommandée chez les adultes âgés de ≥ 65 ans et les personnes immunodéprimées même s'ils ont déjà eu un zona ou s'ils ont déjà reçu une dose de vaccin Zostavax® (vaccin vivant retiré du marché).

Des infections ont été observées sous tofacitinib sans qu'il soit toujours certain qu'elles étaient directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements, tels que les corticoïdes lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser la survenue d'infections. Il s'agit habituellement d'infections courantes : infections dentaires, infections virales des voies aériennes, rhinopharyngites, sinusites.

Du fait de la modification de l'immunité induite par le tofacitinib, il peut s'agir d'infections plus graves en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. Un avis médical auprès de votre généraliste et/ou gastroentérologue est donc nécessaire en cas de **fièvre**.

3. AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

Dans les études ayant conclu à l'efficacité du tofacitinib 10mg x 2/j les **effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient céphalées, rhinopharyngite, nausées et arthralgies**.

Le tofacitinib peut diminuer le nombre de globules blancs, de globules rouges et/ou de plaquettes. En cas de leucopénie $< 1500 /\text{mm}^3$, d'agranulocytose PNN $< 1000 /\text{mm}^3$ ou de lymphopénie $< 750 /\text{mm}^3$, le traitement doit être interrompu au moins temporairement. En cas de leucopénie et/ou de lymphopénie moins importante, il est possible de poursuivre avec une éventuelle réduction posologique.

Il peut également modifier les tests hépatiques et élever le taux de cholestérol. En cas de cytolysé (enzymes ASAT et ALAT) > 5 fois la normale, le traitement doit être interrompu au moins temporairement. En cas d'élévation du cholestérol, un traitement par statine peut être proposé.

Le traitement par tofacitinib nécessite un suivi biologique régulier comprenant : un hémogramme, un bilan hépatique complet 1 à 2 mois après son initiation puis tous les 3 mois, ainsi qu'un bilan lipidique à 8 semaines. Il est inutile de poursuivre la surveillance du bilan lipidique en l'absence d'anomalie constatée sur le bilan à 8 semaines.

Une élévation des CPK (créatine kinase) peut s'observer mais la plupart du temps sans conséquence clinique.

4. MALADIES TUMORALES

Les risques et les bénéfices du traitement par tofacitinib doivent être pris en compte avant d'initier un traitement chez des patients ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non-mélanome (ou mélanocytaire) (CCNM) traité, ou au moment de poursuivre le traitement avec tofacitinib chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Il est possible que tofacitinib altère les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Une augmentation du risque de CCNM a été rapportée sous tofacitinib de façon modérée et nécessite une surveillance dermatologique des patients prenant du tofacitinib.

L'effet de tofacitinib sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu. Cependant l'étude randomisée, « ORAL surveillance », chez des patients traités de plus de 50 ans avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire observait une augmentation de l'incidence de certains cancers (poumon, lymphome, cancers cutanés non mélanocytaires).

5. PRÉCAUTION POUR LA FERTILITÉ, LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

L'impact sur la fertilité n'a pas été étudié spécifiquement chez l'humain. Aucune étude pertinente et sérieuse n'a été menée sur l'utilisation du tofacitinib chez la femme enceinte. Il a été démontré que le tofacitinib était tératogène chez le rat et le lapin.

Par mesure de précaution, l'utilisation de tofacitinib pendant la grossesse est contre-indiquée.

Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles devront utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement avec le tofacitinib et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

L'excrétion dans le lait maternel humain du tofacitinib est inconnue. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Par mesure de précaution, **l'utilisation de tofacitinib pendant l'allaitement est contre-indiquée.**

Aucune étude officielle concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée.

Informations importantes

Pour toute question concernant votre traitement ou l'évolution de votre maladie, consultez votre gastroentérologue. Il sera en mesure d'adapter votre prise en charge à votre situation personnelle.

La prise régulière et scrupuleuse de votre traitement est nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, parlez-en à votre gastroentérologue.

Déclarer les effets indésirables : les effets indésirables liés au traitement – et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou dans la notice du médicament - doivent être déclaré à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.

Cette fiche a une vocation strictement informative et pédagogique. Elle ne se substitue ni à la notice officielle du médicament, ni au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en vigueur, ni à une consultation médicale. Les décisions thérapeutiques relèvent exclusivement de votre médecin.

¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01465763>