

# LES MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES :

## DES ANCIENS CLASSIQUES AUX BIOTHÉRAPIES ET INHIBITEURS DE JAK

SCHEEN AJ (1)

**RÉSUMÉ :** Les anti-inflammatoires sont des médicaments connus de longue date et qui restent encore parmi les plus utilisés en pratique clinique. Ils appartiennent à diverses classes pharmacologiques et agissent via des mécanismes biochimiques très différents. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, issus des travaux concernant l'acide acétylsalicylique, et la cortisone avec ses multiples dérivés (glucocorticoïdes) restent la base du traitement des maladies caractérisées par une inflammation, qu'elle soit aiguë ou chronique. Certaines molécules anciennes, connues aussi pour leur action anti-inflammatoire, gardent une place dans des indications spécifiques, comme la colchicine et le méthotrexate. Mais la grande révolution des deux dernières décennies provient de la mise sur le marché des médicaments biologiques avec, d'abord, la percée des agents anti-TNF $\alpha$  pour évoluer vers des anticorps monoclonaux ciblant diverses interleukines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-5, IL-17, IL-23, ...). Enfin, de petites molécules, inhibitrices des JANUS kinases et de la tyrosine kinase 2, ouvrent également des alternatives dans des maladies sévères, résistantes aux autres agents anti-inflammatoires. L'intérêt pour les médicaments anti-inflammatoires a été ravivé depuis la pandémie COVID-19.

**MOTS-CLÉS :** *Anticorps monoclonal - Anti-inflammatoire non stéroïdien - Anti-interleukine - Anti-TNF-alpha - Glucocorticoïde - Inflammation - Inhibiteur de JAK*

**ANTI-INFLAMMATORY DRUGS : FROM OLD CLASSICAL ONES TO BIOTHERAPIES AND JAK INHIBITORS**

**SUMMARY :** Anti-inflammatory medications are known since a long time and still remain among the most used drugs in clinical practice. They belong to a variety of pharmacological classes and act via very different biochemical mechanisms. Nonsteroid anti-inflammatory drugs, which are derived from acetylsalicylic acid, and cortisone with its multiple derivative molecules (glucocorticoids) remain the background therapy of diseases associated with inflammation, either acute or chronic. Some old molecules, known to exert an anti-inflammatory activity, still have specific indications, colchicine and methotrexate as examples. However, the greatest innovation of the last two decades results from the launch of biological therapies, starting with the use of anti-TNF $\alpha$  agents to move towards monoclonal antibodies targeting various pro-inflammatory interleukins (IL-1, IL-6, IL-5, IL-17, IL-23, ...). Finally, small molecules acting as JANUS kinase inhibitors or tyrosine kinase 2 inhibitors open new alternatives in severe diseases that are resistant to other anti-inflammatory drugs. The interest for anti-inflammatory medications has been reinforced since the COVID-19 outbreak.

**KEYWORDS :** *Anti-interleukin - Anti-TNF-alpha - Glucocorticoid - Inflammation - Monoclonal antibody - Nonsteroid anti-inflammatory drug - JAK inhibitor*

### INTRODUCTION

L'inflammation est un processus physiopathologique complexe qui est au centre de nombreuses maladies susceptibles d'atteindre tous les organes du corps humain ainsi qu'illustré abondamment par les nombreux articles de ce numéro thématique consacré aux maladies inflammatoires. Cette inflammation est souvent associée à de la douleur ainsi qu'à une altération de la qualité de vie. Il n'est donc pas étonnant que, depuis l'antiquité, des remèdes aient été recherchés pour diminuer la réaction inflammatoire et ses conséquences. Actuellement, les médicaments anti-inflammatoires au sens large restent toujours parmi les médicaments les plus courants en pratique clinique, soit sur prescription médicale, soit, pour certains, en auto-médication. Ils rendent des services indéniables, mais ils sont aussi souvent utilisés de façon

abusives et peuvent exposer à des manifestations indésirables, parfois graves.

Depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle, avec d'abord la synthèse des dérivés salicylés (aspirine), donnant naissance à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens, puis le développement de la cortisone et des glucocorticoïdes, de nombreuses avancées ont été observées, notamment avec l'arrivée des biothérapies et des traitements avec de petites molécules inhibant des voies de signalisation intra-cellulaire. En effet, des progrès considérables ont été réalisés dans la mise en évidence des nombreux acteurs biologiques jouant un rôle clé dans l'inflammation, ce qui a permis de développer de nouvelles approches pharmacologiques plus puissantes et mieux ciblées (1). Ce fut d'abord le cas avec des anticorps monoclonaux, administrés en injection sous-cutanée, ciblant le «Tumour Necrosis Factor-alpha» (TNF $\alpha$ ) puis diverses interleukines (IL) pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-5, IL-17, IL-23, ...). Ce fut ensuite l'avènement de petites molécules actives par voie orale agissant, notamment, comme inhibiteurs des JANUS kinases (JAK) (2, 3). L'objectif est de disposer non seulement de médicaments à visée symptomatique, mais surtout de molé-

(1) Professeur ordinaire honoraire, ULiège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament (CIRM), ULiège, Belgique.

cules capables de cibler l'étiopathogénie même du processus inflammatoire, de façon à arrêter les mécanismes destructeurs des tissus et l'évolution de la maladie. Cette approche est bien connue avec les DMARDs («Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs») qui occupent une place de choix dans les recommandations concernant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (4).

De très nombreux médicaments, appartenant à des familles chimiques et pharmacologiques différentes, exercent des propriétés anti-inflammatoires et ont été utilisés, avec des succès divers, pour traiter un grand nombre de pathologies (5). Cet article présente un résumé de l'histoire des principaux médicaments anti-inflammatoires, partant des salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en passant par les dérivés de la cortisone (glucocorticoïdes), jusqu'aux traitements les plus modernes, biothérapies et inhibiteurs de JAK (Figure 1).

## SALICYLÉS ET ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Les dérivés salicylés et leur chef de file, l'acide acétylsalicylique, comme agents anti-inflammatoires, n'ont plus guère qu'un intérêt historique (6, 7). La firme allemande Bayer déposa, dès 1899, le brevet et la marque Aspirine®, qui est rapidement devenue un pilier de l'industrie pharmaceutique mondiale et ce, durant plus de 100 ans. Elle a été largement utilisée, pendant longtemps, pour ses propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Désormais, elle est détrônée par le paracétamol dans la lutte contre les douleurs légères à modérées (palier 1

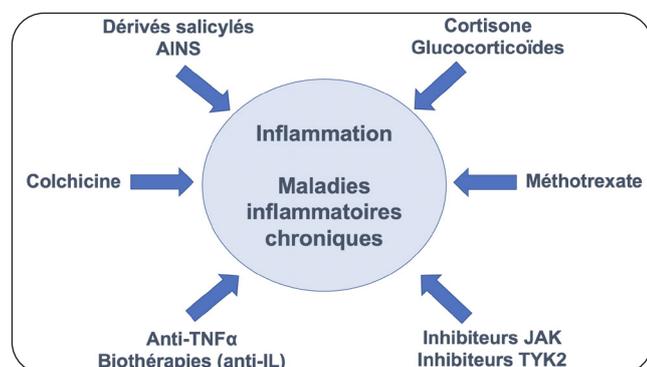
selon la classification des antalgiques de l'Organisation Mondiale de la Santé) comme dans le traitement des états fébriles. Quant à son action anti-inflammatoire, elle requiert des doses de plusieurs grammes par jour, souvent mal tolérées sur le plan gastrique, ce qui fait que l'acide acétylsalicylique a été supplanté par d'autres agents à la fois plus puissants et relativement moins toxiques, les AINS. À l'heure actuelle, l'acide acétylsalicylique est essentiellement utilisé, à faible dose, comme antiagrégant plaquettaire dans les maladies cardiovasculaires liées à un risque d'athérombose (7). À la dose de 80-150 mg/jour, un effet anti-inflammatoire sur la paroi artérielle n'est cependant pas tout à fait exclu, comme discuté par ailleurs (8).

## ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Tout comme l'acide acétylsalicylique, les AINS ont comme principal mode d'action l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par le blocage d'une enzyme, la cyclo-oxygénase (COX), découverte pour laquelle Sir John Vane reçut le prix Nobel de Médecine et Physiologie en 1982 (9). Divers stimuli (mécaniques, chimiques...) activent les phospholipases A2 contenues dans les membranes cellulaires, ce qui provoque la transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique. Ce dernier est métabolisé en prostaglandines et thromboxane A2 grâce à la COX. Son inactivation par l'aspirine et les AINS entraîne l'inhibition de la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires, mais aussi celle de prostaglandines cytoprotectrices (prostacycline), notamment dans l'estomac et les reins, et du thromboxane A2 des plaquettes. Cette double action explique, d'une part, les effets anti-inflammatoires, et d'autre part, certaines manifestations indésirables digestives et rénales (voir plus loin).

Au début des années 90, les progrès de la biologie moléculaire ont mis en évidence deux isoformes de COX : la COX-1, dite constitutive, est impliquée dans la synthèse des prostaglandines physiologiques protectrices au niveau de la muqueuse gastrique et des reins; la COX-2, dite inducible, émerge dans les foyers inflammatoires et stimule la formation de prostaglandines pro-inflammatoires à action délétère (9). Suite à cette découverte, l'industrie pharmaceutique a rapidement développé des AINS avec une activité préférentielle ou spécifique COX-2, avec l'espoir de réduire les effets secondaires liés à l'inhibition de la COX-1 (10). Hélas, si la toxicité gastrique s'est trouvée significativement

**Figure 1. Différentes classes d'anti-inflammatoires utilisées dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques**



AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens. TNF $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alpha. IL : InterLeukine. JAK : JANUS Kinase. TYK2 : Tyrosine Kinase 2.

réduite, celle au niveau rénal n'a pas été évitée. De plus, le premier AINS COX-2 sélectif commercialisé (rofécoxib) a dû être retiré du marché suite à la survenue d'accidents cardiovasculaires (11).

Au fil des années, l'industrie pharmaceutique a développé toute une série d'AINS qui appartiennent à des familles chimiques différentes et ont des durées d'action variables. Certains ont une durée de moins de 6 heures, ce qui impose plusieurs prises par jour, tandis que d'autres ont une durée d'action de plus de 12 heures, ce qui permet une seule prise quotidienne (Tableau I). La plupart agissent sans discernement sur les deux isoformes de COX. D'une façon générale, plus ils exercent une action anti-inflammatoire puissante (les oxicams, par exemple), plus ils ont une toxicité gastrique et rénale. Inversement, les dérivés aryl carboxyliques (ibuprofène, par exemple) sont mieux tolérés, mais ils sont aussi moins puissants. Ainsi, le choix entre ces différentes classes doit se faire en fonction de la sévérité de la pathologie sous-jacente et de l'effet recherché. Le méloxicam a une action COX-2 préférentielle et deux autres AINS (célécoxib, étoricoxib) ont une action COX-2 spécifique. Ces derniers ont été soumis à certaines restrictions d'utilisation dans la pratique clinique, après le retrait du rofécoxib en raison d'une potentielle toxicité cardiovasculaire (11) (Tableau I).

Le profil de tolérance et de sécurité des AINS est bien connu, avec notamment une toxicité digestive et rénale. Il n'empêche que les manifestations indésirables restent fréquentes en pratique clinique, d'autant plus que certains AINS peuvent être pris en auto-médication sans surveillance médicale particulière, y compris par des patients *a priori* à risque de complications. Les effets secondaires peuvent amener à des hospitalisations pour ulcère gastro-duodéal avec risque d'hémorragie (les prostaglandines inhibées par les AINS sont gastroprotectrices, notamment en augmentant la sécrétion de mucus) ou pour insuffisance rénale aiguë favorisée par toutes les circonstances conduisant à une déshydratation (les prostaglandines inhibées par les AINS sont vasodilatatrices au niveau rénal).

### ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS (GLUCOCORTICOÏDES)

La corticothérapie est née à la fin des années 1940 (12). Elle a été la concrétisation d'une collaboration fructueuse entre trois disciplines complémentaires, la chimie extractive (expertise de T. Reichstein), la chimie de synthèse (E.C. Kendall) et la recherche clinique (P. Hench) (13). Cette synergie a abouti à la découverte, en 1948, de la cortisone, récompensée

**Tableau I. Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens**

| Familles chimiques | Molécules                  | Sélectivité COX    | Demi-vie                                   |
|--------------------|----------------------------|--------------------|--|
| Salicylés          | Acide acétylsalicylique    | Non spécifique (*) | < 6 h (faible dose)<br>> 12 h (forte dose) |
|                    | Acétylsalicylate de lysine | Non spécifique     | < 6 h (faible dose)<br>> 12 h (forte dose) |
| Pyrazolés          | Phénylbutazone             | Non spécifique     | > 12 h                                     |
| Indolés            | Indométacine               | Non spécifique     | > 12 h                                     |
|                    | Sulindac                   | Non spécifique     |  |
| Aryl carboxyliques | Diclofénac                 | Non spécifique     | < 6 h                                      |
|                    | Acéclofénac                | Non spécifique     | < 6 h                                      |
|                    | Ibuprofène                 | Non spécifique     | < 6 h                                      |
|                    | Naproxène                  | Non spécifique     | < 6 h                                      |
|                    | Furbiprofène               | Non spécifique     | < 6 h                                      |
| Fénamates          | Acide méfénamique          | Non spécifique     | < 6 h                                      |
|                    | Acide niflumique           | Non spécifique     | < 6 h                                      |
| Oxicams            | Piroxicam                  | Non spécifique     | > 12 h                                     |
|                    | Ténoxiam                   | Non spécifique     | > 12 h                                     |
|                    | Méloxicam                  | COX 2 préférentiel | > 12 h                                     |
| Coxibs             | Célécoxib                  | COX2 spécifique    | > 12 h                                     |
|                    | Étoricoxib                 | COX2 spécifique    | > 12 h                                     |

(\*) COX 1 sélectif à faible dose (100-300 mg, dose antiagrégante)

par le prix Nobel de Médecine et Physiologie en 1950 suite à la démonstration d'une efficacité remarquable et inédite dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La cortisone est le chef de file d'une série de dérivés apparentés appartenant à la famille des glucocorticoïdes (14). L'adjonction d'un groupement fluor à la structure stéroïdienne de base a permis de développer des molécules plus actives et mieux tolérées. La puissance de l'activité anti-inflammatoire varie d'une molécule à l'autre, tout comme certaines propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (Tableau II). La corticothérapie a conquis une place de choix dans le traitement de toute une série de pathologies. Citons, outre les allergies et le rejet de greffe, de nombreuses affections rhumatologiques, dermatologiques, respiratoires, digestives, oculaires, ORL, etc., toutes affections où la composante inflammatoire domine le tableau.

Les mécanismes d'action des glucocorticoïdes expliquant leur activité anti-inflammatoire sont complexes et encore partiellement mal connus (15, 16). Les corticoïdes agissent sur des récepteurs cytosoliques spécifiques. Ils exercent leurs actions essentiellement par des effets génomiques en agissant sur la transcription de l'ADN en ARN et sur la régulation post-transcriptionnelle des ARN messagers. Ce processus explique un certain délai de plusieurs heures avant le début de l'action biologique, mais celle-ci s'avère beaucoup plus longue que la demi-vie plasmatique pour tous les représentants de cette classe pharmacologique (Tableau II). Les glucocorticoïdes vont agir sur de nombreuses cibles, à la fois humorales et cellulaires. Sur le plan humoral, ils interagissent avec des cytokines et chémokines, des molécules d'adhésion, des enzymes, des molécules de la prolifération cellulaire et de l'apoptose, etc. Au niveau cellulaire, ils interfèrent avec de nom-

breuses cellules cibles impliquées dans l'immunité innée ou adaptative, parmi lesquelles les macrophages, les polynucléaires, les mastocytes, les lymphocytes T et B, les cellules dendritiques, les fibroblastes, mais aussi d'autres cellules comme les cellules épithéliales, endothéliales, mésangiales et musculaires lisses. Cette panoplie d'effets explique à la fois leur remarquable efficacité dans toute une série de maladies inflammatoires et dysimmunitaires, mais aussi leur profil de sécurité délicat qui peut poser problème en pratique clinique.

Les glucocorticoïdes exposent, en effet, à de nombreuses manifestations indésirables qui peuvent atteindre quasi tous les systèmes (17). Certaines surviennent assez rapidement, après quelques jours ou quelques semaines (apparition ou déséquilibre d'un diabète sucré, par exemple), d'autres apparaissent plus tardivement après des années d'utilisation (ostéoporose, par exemple). De façon générale, les effets secondaires délétères sont dose- et exposition-dépendants, ce qui amène les cliniciens à utiliser les posologies journalières efficaces les plus faibles et pour une durée aussi limitée que possible. Outre le fait de bien cibler les indications en choisissant judicieusement posologie et durée d'exposition, deux autres stratégies sont généralement utilisées en pratique clinique pour améliorer la tolérance. La première est de combiner les glucocorticoïdes à d'autres médicaments exerçant également une activité anti-inflammatoire ou immunomodulatrice, ce qui permet de réduire sensiblement leurs posologies. Cette approche est utilisée, par exemple, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (combinaison avec le méthotrexate) ou pour prévenir le rejet de greffe (combinaison avec les anticalcineurines). La seconde est d'essayer d'éviter les administrations systémiques (*per os*, par voie intraveineuse ou intra-musculaire) en

**Tableau II. Pouvoir anti-inflammatoire relatif des principaux glucocorticoïdes, comparé à d'autres propriétés de cette classe pharmacologique**

| Molécules              | Activité anti-inflammatoire | Pouvoir de rétention sodée | Durée d'action biologique (a) | Dose équivalente (b) |
|------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Cortisol (c)           | 1                           | 1                          | 8-12 h                        | 20                   |
| (Hydro) Cortisone      | 0,8                         | 0,8                        | 8-12 h                        | 25                   |
| Fludrocortisone        | 10                          | 125                        | 8-12 h                        | 0,025-0,100 (d)      |
| Predniso(lo)ne         | 4                           | 0,8                        | 12-36 h                       | 5                    |
| Méthylprednisolone (e) | 5                           | 0,5                        | 12-36 h                       | 4                    |
| Triamcinolone          | 5                           | 0                          | 12-36 h                       | 4                    |
| Bétaméthasone          | 25                          | 0                          | 36-72 h                       | 0,75                 |
| Dexaméthasone (f)      | 25                          | 0                          | 36-72 h                       | 0,75                 |

(a) La demi-vie biologique est nettement supérieure ( $x \approx 10$ ) à la demi-vie plasmatique. (b) *Per os* ou en injection, dose exprimée en mg. (c) Cortisol, stéroïde endogène produit par la corticosurrénale, pris comme référence. (d) Dose généralement utilisée comme minéralocorticoïde pour la 9-alpha-fluohydrocortisone. (e) Le plus utilisé *per os* comme anti-inflammatoire en clinique (Medrol®). (f) Glucocorticoïde exerçant le rétrocontrôle (feedback) négatif hypophysaire le plus puissant.

privilégiant les administrations locales ciblant plus particulièrement les tissus et/ou les organes enflammés. Les exemples sont très nombreux, avec les corticoïdes inhalés pour les pathologies inflammatoires pulmonaires (l'asthme en représente l'archétype), les pulvérisations ou instillations locales pour les maladies inflammatoires ORL ou ophtalmologiques, les applications cutanées pour les pathologies dermatologiques (comme le psoriasis), les injections intra- ou péri-articulaires dans certaines affections rhumatologiques ou touchant le système locomoteur, les administrations par lavement pour les atteintes inflammatoires du rectum, etc.

Dans de nombreuses pathologies inflammatoires et dysimmunitaires, les glucocorticoïdes gardent une place de choix avec un rapport bénéfices/risques favorable, à condition de respecter certaines contre-indications et de les manier en respectant les règles d'utilisation visant à limiter, autant que possible, à la fois la posologie journalière et la durée d'exposition. En allergologie, les glucocorticoïdes s'avèrent également très utiles, surtout en cas d'échec des antihistaminiques H1. Ces médicaments sont aussi largement utilisés en oncologie, notamment pour leurs effets anti-inflammatoires (18), mais pas seulement (par exemple, effet anti-émétique ou pour limiter des réactions liées à la libération de cytokines lors de certaines cures de chimiothérapie). Avec la pandémie COVID-19, ils ont été mis au-devant de la scène suite à la démonstration d'une réduction du recours à la ventilation assistée et de la mortalité avec la dexaméthasone, un des rares médicaments qui ait réellement démontré son efficacité (19).

Notons, enfin, que certains patients peuvent devenir «cortico-résistants» (20), ce qui impose alors de recourir à d'autres alternatives thérapeutiques, en particulier les biothérapies (voir plus loin).

## AUTRES AGENTS ANTI-INFLAMMATOIRES ANCIENS

### A) COLCHICINE

La colchicine est un alcaloïde extrait d'une plante, la colchique, et appartient à la famille des «poisons du fuseau». Elle est utilisée principalement dans la goutte pour traiter une crise aiguë ou pour prévenir une crise lors de l'instauration d'un traitement par inhibiteur de la synthèse d'acide urique (allopurinol) visant à diminuer sa concentration dans le sang (21). L'effet positif dans la crise de goutte est classi-

quement attribué à une diminution de l'inflammation et de la production d'acide lactique, ce qui maintient le pH tissulaire normal et évite la précipitation des cristaux d'urate favorisée par l'acidité, point de départ de la crise de goutte. Il est maintenant admis que l'action anti-inflammatoire de la colchicine est due, notamment, à l'inhibition de l'inflammasome NLRP-3, ce qui entraîne une diminution des taux sériques de diverses interleukines (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6), avec, comme conséquence, une baisse de la C-réactive protéine (CRP), biomarqueur inflammatoire le plus utilisé en clinique. À ce titre, la colchicine représente le traitement de base des «inflammasopathies» (maladies auto-inflammatoires monogéniques) (22).

En cardiologie, la colchicine était déjà connue pour traiter la réaction inflammatoire liée à une péricardite, avec une place bien établie comme traitement de seconde intention après échec de l'aspirine dans les cas de péricardite récidivante ou réfractaire. Récemment, la colchicine à faible dose a été testée avec succès chez des patients coronariens (étude LoDoCo), en particulier dans les suites immédiates (< 3 jours) d'un infarctus du myocarde (étude COLCOT). Dans cette dernière étude, une réduction de près de 50 % des événements cardiovasculaires majeurs a été rapportée, comme discuté dans un autre article de ce numéro traitant de l'athérosclérose comme maladie inflammatoire (8). De nouvelles perspectives, insoupçonnées jusqu'il y a peu, s'ouvrent donc en pathologie cardiovasculaire pour ce vieux médicament (23).

Au vu de l'importance du rôle joué par l'inflammation dans la COVID-19 et compte tenu des propriétés anti-inflammatoires de la colchicine, plusieurs essais ont testé l'efficacité de ce médicament, en comparaison au placebo, chez des patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 (19). Des résultats contrastés ont été rapportés avec des effets positifs dans une étude canadienne, mais des effets neutres dans l'étude britannique RECOVERY. Si les marqueurs inflammatoires sont significativement diminués sous colchicine, une méta-analyse récente des essais contrôlés n'a pas démontré de bénéfices significatifs en termes de besoin de ventilation assistée ni de mortalité (24).

### B) MÉTHOTREXATE

Le méthotrexate est un antimétabolite bien connu qui a été largement utilisé en oncologie (25). À plus faible dose, il peut également être prescrit pour traiter diverses pathologies inflammatoires, dont certaines arthropathies (polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique...).

À raison d'une seule prise hebdomadaire, un faible dosage (7,5-12,5 mg) est beaucoup mieux toléré que les fortes doses utilisées en oncologie (26). Le méthotrexate agit comme antagoniste de l'acide folique, par inhibition de l'enzyme dihydrofolate réductase. Cet effet conduit à une inhibition de la synthèse des purines et de la pyrimidine et, par ce mécanisme, de la prolifération des lymphocytes T. Toutefois, la manière précise dont le méthotrexate exerce son action anti-inflammatoire demeure encore mal comprise (26). Comme discuté dans une revue récente (27), outre celui qui vient d'être mentionné, de multiples mécanismes ont été suggérés parmi lesquels : réactions de trans-méthylation, translocation du «Nuclear Factor-kappaB» (NF-κB), transduction de la voie de signalisation JAK et activation de la transcription de la voie STAT («Signal Transducers and Transcription Activators»), augmentation de la libération de monoxyde d'azote et d'adénosine (cette dernière possède des propriétés anti-inflammatoires). Jusqu'à l'arrivée des agents anti-TNFα, le méthotrexate a été le médicament de référence dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (25) et aussi dans d'autres pathologies inflammatoires comme le psoriasis. En Belgique, seule l'attestation d'un échec thérapeutique (manque d'efficacité ou intolérance) avec ce médicament autorise le remboursement de molécules modernes plus onéreuses (voir plus loin).

Au vu du rôle joué par l'inflammation dans l'athérosclérose et des effets cardiovasculaires apparemment positifs observés chez les patients atteints de polyarthrite traités par méthotrexate, des essais d'intervention faisant appel au méthotrexate ont été planifiés chez des patients avec maladie cardiovasculaire. Contrairement aux effets positifs rapportés avec la colchicine mentionnés précédemment, les résultats avec le méthotrexate n'ont pas été probants, notamment dans l'essai CIRT («The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial») qui a été interrompu prématurément par manque d'efficacité (8).

## RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE AVEC LES ANTI-TNFα

Le facteur de nécrose tumorale alpha, mieux connu sous son nom anglo-saxon («Tumour-Necrosis Factor-alpha» ou TNFα) et jadis appelé cachectine ou cachexine, joue un rôle majeur dans les processus inflammatoires (28). Il a été isolé pour la première fois en 1975 et son gène a été cloné en 1985. Le TNFα est produit

par les macrophages activés, mais aussi par différents types cellulaires dont les leucocytes (neutrophiles et éosinophiles), les lymphocytes T, les mastocytes et les cellules dendritiques résidentes. Il stimule l'expression de molécules d'adhérence et la production de chimiokines par les cellules endothéliales. Il permet ainsi le recrutement des leucocytes sanguins et des cellules NK («Natural Killer») vers le foyer inflammatoire et il renforce les phagocytes dans leur fonction microbicide. Une fonction importante est d'activer les cellules productrices d'IL-1 et d'IL-6, deux interleukines pro-inflammatoires. Le TNFα exerce également un effet mitogénique sur les lymphocytes T et B, ce qui permet d'instaurer la réponse adaptative si la réponse innée n'est pas suffisante à la résolution de l'inflammation. Enfin, il active la production de facteurs de croissance, indispensables à la réparation du tissu lésé. Si toutes ces fonctions sont potentiellement bénéfiques et visent à combattre l'inflammation aiguë, un dérèglement de la production du TNFα a été impliqué dans un ensemble de maladies inflammatoires chroniques.

Il n'est donc pas étonnant que des approches thérapeutiques visant spécifiquement le TNFα aient été entreprises, par ailleurs avec un succès remarquable. Il a d'abord été possible de neutraliser le TNFα grâce à une protéine de fusion de type immunoadhésine associant la fraction P75 de son récepteur soluble avec un fragment Fc d'une immunoglobuline de type IgG1 (éta-nercept, Enbrel®); ce complexe agit comme un inhibiteur compétitif de la liaison du TNFα à ses récepteurs de surface, ce qui neutralise son activité biologique. Au début des années 2000, des anticorps monoclonaux, d'abord chimériques (infliximab, Remicade®) puis humanisés et finalement humains (adalimumab, Humira®; certolizumab, Cimzia®; golimumab, Simponi®), bloquant le TNFα, ont acquis une place majeure dans le traitement de diverses maladies inflammatoires réfractaires aux traitements classiques (Tableau III). C'est le cas pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (28), mais aussi dans d'autres maladies inflammatoires rhumatismales apparentées (29). Le succès s'est étendu à d'autres pathologies inflammatoires chroniques, dont les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique) (30-33) et le psoriasis (34, 35). Il a aussi conduit au développement de biosimilaires, ce qui a permis de réduire le coût de ces premiers traitements biologiques (36).

Au vu des effets anti-inflammatoires puissants et multi-cibles des traitements anti-TNFα, les anticorps monoclonaux ciblant le TNFα

pourraient s'avérer utiles pour traiter les patients atteints de la COVID-19 et exposés à une réaction inflammatoire massive. S'il existe bien un rationnel pour une telle approche, aucun essai de ce type avec des résultats concluants n'a été publié à ce jour (19, 37).

Les traitements anti-TNF $\alpha$  sont immunosuppresseurs et peuvent augmenter le risque de réactiver des infections latentes comme la tuberculose, ce qui impose des examens préalables à l'instauration d'un tel traitement, par mesure de sécurité. Par ailleurs, même si le TNF $\alpha$  joue un rôle majeur dans l'inflammation, il est loin d'être le seul acteur de sa physiopathologie complexe et son blocage ne permet pas toujours de juguler suffisamment la maladie inflammatoire. Ce constat a conduit à rechercher de nouvelles biothérapies, en particulier celles ciblant directement certaines interleukines.

## NOUVEAUX MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

Au cours des dernières années, l'éventail de la biothérapie des maladies inflammatoires s'est considérablement enrichi, en ciblant différentes interleukines et leurs récepteurs ou encore diverses voies de signalisation impliquées dans l'inflammation (38). L'anakinra (Kineret<sup>®</sup>) est un analogue non glycosylé du récepteur de l'IL-1 obtenu par recombinaison génétique. Il exerce une inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 native à son récepteur et bloque ainsi son activité biologique. Ce médicament est indiqué, notamment, dans la polyarthrite rhumatoïde (38). Ensuite, de nombreux anticorps monoclonaux ciblant diverses interleukines ont été commercialisés, à commencer par le tocilizumab (RoActemra<sup>®</sup>) qui bloque l'action de l'IL-6. Cette dernière, avec l'IL-1, est une des principales interleukines impliquées dans la réaction inflammatoire. D'autres interleukines ont été ciblées par des anticorps monoclonaux, dont l'IL-17 et l'IL-23, notamment pour le traitement du psoriasis modéré à sévère, en plus des anti-TNF $\alpha$  (Tableau III) (34, 35). D'autres approches sont également proposées aux cliniciens en dehors du ciblage de l'inhibition des interleukines. C'est le cas pour un anticorps anti-CD20, protéine présente à la surface des lymphocytes B (rituximab, MabThera<sup>®</sup>), ou encore pour un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe spécifiquement la migration des lymphocytes circulants vers le tube digestif en bloquant l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  (védoлизumab, Entyvio<sup>®</sup>) (Tableau III). Ce dernier est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite et a fait l'objet d'une

description détaillée dans un précédent article de la revue (39). Ces différentes biothérapies sont utilisées de façon croissante dans le traitement des maladies rhumatismales inflammatoires (4, 29) et, pour certaines, aussi dans celui des maladies inflammatoires de l'intestin (32, 33) lorsque ces pathologies sont réfractaires aux autres médicaments anti-inflammatoires, dont les anti-TNF $\alpha$ .

L'asthme est une maladie inflammatoire des bronches (40) et la corticothérapie en inhalation constitue la base de son traitement de fond. Pour les cas d'échec ou d'échappement à cette thérapie, des anticorps monoclonaux ciblant diverses cytokines ont été développés. Ils permettent de traiter l'asthme sévère et réfractaire de façon à éviter (ou limiter) une corticothérapie systémique au long cours. L'ipilumab (Dupixent<sup>®</sup>) cible les IL-13 et IL-4. Il est également indiqué pour traiter la dermatite atopique sévère. Plusieurs anticorps monoclonaux visant l'IL-5, le mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>), le reslizumab (Cinqaero<sup>®</sup>), ou son récepteur, le benralizumab (Fasenra<sup>®</sup>), ont été également développés pour traiter l'asthme sévère (Tableau III) (40, 41). Ces traitements permettent une réduction des exacerbations, une diminution de la dose de corticostéroïdes systémiques, une amélioration du contrôle de la maladie, des paramètres de qualité de vie et, pour certains d'entre eux, de la fonction respiratoire, comme déjà discuté dans un article de la revue consacré à l'apport des biothérapies dans l'asthme (42).

## INHIBITEURS DE JAK

Depuis quelques années, les inhibiteurs de JAK (JANUS kinases) sont venus compléter la liste des médicaments susceptibles d'être utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques (43, 44). Ils avaient déjà conquis une place de choix en oncologie.

Le nom «JANUS» renvoie à un personnage de la mythologie grecque possédant un double visage; c'est le cas pour ces kinases qui, certes, exercent une fonction «positive» dans les défenses impliquant le système immunitaire, mais aussi une fonction «négative» dans la pathogénie de l'inflammation chronique. La famille des JAK compte JAK1, 2 et 3 et TYK2 (tyrosine kinase 2). C'est surtout la JAK3 qui est impliquée dans les tissus inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde (43).

Les inhibiteurs de JAK suppriment la signalisation intra-cellulaire médiée par de multiples cytokines impliquées dans la pathogénie

**Tableau III. Anticorps monoclonaux (chimériques, humanisés ou humains) ciblant des cytokines inflammatoires. Seuls les noms des spécialités originales sont mentionnés (divers biosimilaires sont disponibles pour les anti-TNF $\alpha$ )**

| Molécules          | Spécialités | Mode d'action     | Indications                         |
|--------------------|-------------|-------------------|-------------------------------------|
| Infliximab         | Remicade®   | Anti-TNF $\alpha$ | PR, MC, RCUH                        |
| Adalimumab         | Humira®     | Anti-TNF $\alpha$ | PR, MC, RCUH                        |
| Golimumab          | Simponi®    | Anti-TNF $\alpha$ | PR, RCUH                            |
| Certolizumab Pegol | Cimzia®     | Anti-TNF $\alpha$ | PR, Psoriasis                       |
| Tocilizumab        | RoActemra®  | Anti-IL-6         | PR                                  |
| Ustékinumab        | Stelara®    | Anti- IL12/IL23   | Psoriasis, MC, RCUH                 |
| Guselkumab         | Tremfya®    | Anti-IL23         | Psoriasis                           |
| Rizankizumab       | Skyrizi®    | Anti-IL23         | Psoriasis                           |
| Sécukinimab        | Cosentyx®   | Anti-IL17         | Psoriasis                           |
| Ixékizumab         | Taltz®      | Anti-IL17         | Psoriasis                           |
| Brodalumab         | Kyntheum®   | Anti-IL17         | Psoriasis                           |
| Védolizumab        | Entyvio®    | Anti-intégrine    | MC, RCUH                            |
| Dupilumab          | Dupixent®   | Anti-IL4 et IL13  | Dermatite atopique<br>Asthme sévère |
| Mépolizumab        | Nucala®     | Anti-IL5          | Asthme sévère                       |
| Reslizumab         | Cinqaero®   | Anti-IL5          | Asthme sévère                       |
| Benralizumab       | Fasenra®    | Anti-IL5          | Asthme sévère                       |

PR : polyarthrite rhumatoïde (et autres arthropathies inflammatoires). MC : maladie de Crohn. RCUH : rectocolite ulcéro-hémorragique.

**Tableau IV. Médicaments inhibiteurs de JAK indiqués dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques**

| Molécules    | Spécialités | Indications   |
|--------------|-------------|---|
| Tofacitinib  | Xeljanz®    | Polyarthrite rhumatoïde<br>Rhumatisme psoriasique<br>Spondylarthrite ankylosante<br>Arthrite juvénile<br>Rectocolite hémorragique |
| Baricitinib  | Olumiant®   | Polyarthrite rhumatoïde<br>Dermatite atopique   |
| Upadacitinib | Rinvoq®     | Polyarthrite rhumatoïde<br>Rhumatisme psoriasique<br>Spondylarthrite ankylosante<br>Dermatite atopique                            |
| Filgotinib   | Jyseleca®   | Polyarthrite rhumatoïde<br>Rectocolite hémorragique   |

Certaines de ces indications ne sont pas encore remboursées en Belgique.

de nombreuses maladies dysimmunitaires et inflammatoires et ont, ainsi, la capacité d'améliorer l'histoire naturelle de ces affections (45). Schématiquement, après qu'une cytokine se soit liée à son récepteur, la JAK est activée, ce qui aboutit à l'activation du facteur de transcription STAT déjà mentionné; celui-ci allume, au

sein du noyau de la cellule, une série de gènes impliqués dans la perpétuation de l'inflammation chronique. Ainsi, plusieurs inhibiteurs de JAK sont déjà utilisés dans les maladies dysimmunitaires avec une composante inflammatoire telles que la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique (Tableau IV). Ils ont également une place dans le traitement de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante et du psoriasis (46).

D'une façon générale, le profil de sécurité des inhibiteurs de JAK est assez comparable à celui des autres agents biologiques ciblant les cytokines, en particulier celui des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ . Le risque d'infection par herpès zoster apparaît cependant plus élevé avec les inhibiteurs de JAK. Par ailleurs, la possibilité d'une augmentation des accidents thromboemboliques veineux représente un point d'attention particulier (46, 47). L'autorisation de mise sur le marché des inhibiteurs de JAK, accordée par l'Agence Européenne des Médicaments, a été assortie de certaines conditions, ce qui a conduit à la mise sur pied d'un plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique.

## SITUATION ACTUELLE ET PERSPECTIVES

Avec la pandémie COVID-19, les médicaments anti-inflammatoires ont fait l'objet d'un regain d'intérêt (19). Comme déjà dit, la dexaméthasone est maintenant donnée de façon quasi systématique en cas de COVID-19 sévère. Divers médicaments anti-inflammatoires de dernière génération, discutés dans cet article, ont aussi été testés. Deux d'entre eux sont à présent recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé après les résultats positifs de l'étude RECOVERY. D'une part, il s'agit du tocilizumab (RoActemra®), un anticorps monoclonal anti-IL-6 (recommandé depuis juillet 2021) chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène (48). D'autre part, il s'agit du baricitinib (Olumiant®) recommandé depuis janvier 2022 pour les patients atteints d'un COVID-19 sévère ou critique, auxquels il doit être administré en combinaison avec des corticoïdes (49). Depuis ces recommandations, l'utilisation de ces deux médicaments a explosé à travers le monde, avec même un risque de rupture de stock !

Les biothérapies ayant recours aux anticorps monoclonaux offrent un large éventail de possibilités thérapeutiques pour les maladies inflammatoires sévères ne répondant pas aux médicaments classiques. Par ailleurs, les inhibiteurs de JAK proposent également des alternatives intéressantes chez les patients réfractaires. D'autres approches sont déjà disponibles. On peut citer l'abatacept (Orencia®). Ce médicament, en se liant spécifiquement à deux molécules de co-stimulation CD80 et CD86, module sélectivement un signal clé nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28. Il est indiqué, en association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la polyarthrite juvénile idiopathique (29).

Comme rappelé dans un article de 2020 de M. Malaise et ses collaborateurs (29), malgré toutes ces avancées thérapeutiques, la polyarthrite rhumatoïde reste imparfaitement contrôlée chez de nombreux patients qui gardent un score d'activité de la maladie, certes amélioré, mais toujours trop élevé. Incontestablement, des progrès ont été réalisés puisque le recours à la chirurgie prothétique a sensiblement diminué, les hospitalisations ont quasi disparu, et l'observance thérapeutique a nettement augmenté en raison d'un meilleur ratio efficacité/sécurité. Force est cependant de reconnaître que « nous

sommes en plateau depuis le phénoménal bond du début des années 2000 », moment où ont émergé les médicaments anti-TNF $\alpha$  (29).

De nouvelles approches sont en cours d'investigation, comme le recours à des inhibiteurs de la TYK2 (un membre de la famille des JAK) pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante et d'autres maladies inflammatoires chroniques (50). Grâce à leur approche plus spécifiques, les inhibiteurs TYK2 pourraient avoir un meilleur profil de sécurité que les inhibiteurs de JAK déjà disponibles (51).

EULAR («European Alliance of Associations for Rheumatology») a publié des recommandations pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, tenant compte des bénéfices, de la tolérance/sécurité, des préférences du patient et des coûts (4). Il en est de même pour le traitement de la maladie de Crohn de la part de l'ECCO («European Crohn's and Colitis Organisation») (32). Au vu de la dynamique importante qui caractérise les recherches dans le domaine de l'inflammation chronique, on peut encore s'attendre à des innovations dans les prochaines années pour le plus grand bénéfice des patients. Cependant, toutes ces nouvelles stratégies thérapeutiques ne sont pas dénuées de manifestations indésirables et imposent précaution d'emploi et surveillance attentive. De plus, elles sont particulièrement coûteuses, notamment en comparaison avec les traitements anti-inflammatoires classiques les plus anciens et les biosimilaires des anti-TNF $\alpha$ . Il est donc important de bien cibler les patients qui doivent en bénéficier en priorité, dans une approche pharmaco-économique raisonnée et raisonnable, tenant compte à la fois du coût des traitements et des retombées positives objectives (52).

Enfin, comme discuté dans un article du New England Journal of Medicine publié en 2021 (53), les maladies inflammatoires dysimmunitaires («Immune-Mediated Inflammatory Diseases») ou IMIDs représentent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une inflammation chronique et un dommage des organes impliqués. Traditionnellement, les IMIDs sont classées en fonction de l'organe préférentiellement atteint. Au vu des progrès majeurs dans la caractérisation de la pathogénie de ces maladies et des mécanismes humoraux et cellulaires impliqués, un appel est fait pour revoir cette classification d'organe et la remplacer par une classification moléculaire basée sur la «signature des cytokines». À titre d'exemple, une maladie de Crohn en relation avec l'IL-13 est sans doute plus proche d'une maladie psoriasique également associée à l'IL-13, d'avantage que d'une maladie de Crohn qui serait

liée à un autre dysfonctionnement moléculaire. Un autre concept mis en avant dans cet article insiste sur les interrelations entre différents tissus, les articulations, le tube digestif et la peau, un lien qui pourrait s'expliquer par la circulation de médiateurs solubles et un trafic dérégulé de cellules immunes effectrices. Une meilleure connaissance de ces phénomènes complexes devrait aboutir à de nouvelles avancées dans des thérapies mieux ciblées, plus efficaces et plus sûres, de ces différentes pathologies (53).

## CONCLUSION

Les médicaments anti-inflammatoires sont parmi les plus prescrits en médecine. Ils appartiennent à différentes familles de structures et de mécanismes d'action très différents. Les plus anciens, les AINS et les glucocorticoïdes, gardent une place de premier choix dans de nombreuses maladies inflammatoires, aiguës ou chroniques. Quasi tous les praticiens sont susceptibles de les utiliser en routine. La colchicine et le méthotrexate ont des indications plus spécifiques. Quant aux biothérapies, avec les anti-TNF $\alpha$  comme chefs de file suivis par des agents ciblant diverses interleukines pro-inflammatoires, ils ont véritablement révolutionné le traitement de maladies chroniques sévères comme la polyarthrite rhumatoïde et autres arthropathies inflammatoires, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Crohn et rectocolite) et l'asthme sévère. Plus récemment, des inhibiteurs de la famille des JAK ouvrent également des perspectives intéressantes, grâce à une action plus multi-cibles, chez les patients réfractaires aux autres thérapeutiques, y compris les biothérapies.

Outre pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques, certains de ces nouveaux médicaments peuvent également s'avérer utiles dans la prise en charge de l'inflammation aiguë sévère liée à la COVID-19, toujours en combinaison avec les glucocorticoïdes.

Il est important de rappeler que tous les anti-inflammatoires, nouveaux comme anciens, sont grevés de manifestations indésirables, parfois sévères, que le clinicien doit connaître et reconnaître. La prescription d'un anti-inflammatoire n'est pas un geste anodin et doit être évaluée dans une analyse soigneuse prenant en compte la balance bénéfices/risques propre à chaque patient. L'automédication (AINS) peut poser problème dans ce contexte et conduire à des prises abusives, sans précaution élémentaire ni surveillance adéquate.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Nailwal NP, Doshi GM. Role of intracellular signaling pathways and their inhibitors in the treatment of inflammation. *Inflammopharmacology* 2021;**29**:617-40.
2. Sinniah A, Yazid S, Flower RJ. From NSAIDs to glucocorticoids and beyond. *Cells* 2021;**10**:3524.
3. Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 2007;**42**:3-27.
4. Smolen JS, Landewe RB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:685-99.
5. Whitehouse MW. Drugs to treat inflammation: a historical introduction. *Curr Med Chem* 2005;**12**:2931-42.
6. Rainsford KD. History and development of the salicylates. In: KD Rainsford, editor. *Aspirin and related drugs*. London & New York;2004: Taylor & Francis. p 1-23.
7. Chast F. Histoire de l'aspirine. *Feuillets de Biologie* 2017;**337**:49-57.
8. Cagnina A, Chabot O, Davin L, et al. L'athérosclérose, une maladie inflammatoire. *Rev Med Liege* 2022;**77**:302-9.
9. Becker G, Monassier L. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : rappels pharmacologiques et évolutions récentes de l'état des connaissances. *Médecine Thérapeutique* 2018;**24**:240-8.
10. Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;**2**:179-91.
11. Scheen AJ. Retrait du rofécoxib (Vioxx®): A propos de la sécurité cardiovasculaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens COX-2 sélectifs. *Rev Med Liege* 2004;**59**:565-9.
12. Burns CM. The history of cortisone discovery and development. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;**42**:1-14, vii.
13. Edwards C. Sixty years after Hench: corticosteroids and chronic inflammatory disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:1443-51.
14. Chast F. Histoire de la corticothérapie. *Rev Med Int* 2013;**34**:258-63.
15. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids: new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;**353**:1711-23.
16. Quatrini L, Ugolini S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cell Mol Immunol* 2021;**18**:269-78.
17. Doumeizel PM, Robin F, Ballerie A, et al. Effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours. *Rev Prat* 2021;**71**:587-96.
18. Scheen AJ, Noël A, Delvenne P, Jérusalem G. Inflammation et cancer : une relation complexe à double sens. *Rev Med Liege* 2022;**77**:354-60.
19. Missel B, Parzibut G, Layios N, et al. Inflammation au cours de la COVID-19. *Rev Med Liege* 2022;**77**:277-84.
20. Martins CS, de Castro M. Generalized and tissue specific glucocorticoid resistance. *Mol Cell Endocrinol* 2021;**530**:111277.
21. McKenzie BJ, Wechalekar MD, Johnston RV, et al. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;**8**:CD006190.
22. Moutschen M.. Maladies auto-inflammatoires monogéniques. Une introduction sur un mode translationnel aux inflammasomopathies *Rev Med Liege* 2022;**77**:392-8.
23. Deffereos SG, Beerkens FJ, Shah B, et al. Colchicine in cardiovascular disease: in-depth review. *Circulation* 2022;**145**:61-78.
24. Yasmin F, Najeeb H, Moeed A, et al. Safety and efficacy of colchicine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One* 2022;**17**:e0266245.

25. Benedek TG. Methotrexate: from its introduction to non-oncologic therapeutics to anti-TNF-alpha. *Clin Exp Rheumatol* 2010;**28**:S3-8.
26. Malaviya AN. Low-dose methotrexate (LD-MTX) in rheumatology practice - A most widely misunderstood drug. *Curr Rheumatol Rev* 2016;**12**:168-76.
27. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;**16**:145-54.
28. Kaiser MJ, Malaise MG. Comment je traite ... Une polyarthrite rhumatoïde. L'avènement d'une nouvelle ère thérapeutique: les anticorps anti-TNF-alpha. *Rev Med Liege* 2002;**57**:486-92.
29. Malaise M, Chapelier N, Dewael T, et al. Une révolution thérapeutique en rhumatologie : oui, mais.... *Rev Med Liege* 2020;**75**:369-75.
30. Belaiche J, Louis E. Traitement de la maladie de Crohn de l'adulte par anticorps anti-tumour necrosis-alpha (TNF alpha). *Rev Med Liege* 2000;**55**:327-32.
31. D'Haens GR, van Deventer S. 25 years of anti-TNF treatment for inflammatory bowel disease: lessons from the past and a look to the future. *Gut* 2021;**70**:1396-405.
32. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;**14**:4-22.
33. Reenaers C, Louis E. Nouveautés dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Rev Med Liege* 2022;**77**:323-9.
34. Libon F, Lebas E, El Hayderi L, et al. Les traitements actuels du psoriasis : de l'étanercept aux antagonistes anti-IL17 et -IL23. *Rev Med Liege* 2020;**75**:376-81.
35. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;**1**:CD011535.
36. Rezk MF, Pieper B. Unlocking the value of anti-TNF biosimilars: reducing disease burden and improving outcomes in chronic immune-mediated inflammatory diseases: a narrative review. *Adv Ther* 2020;**37**:3732-45.
37. Ablamunits V, Lepsy C. Blocking TNF signaling may save lives in COVID-19 infection. *Mol Biol Rep* 2022;**49**:2303-09.
38. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, et al. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev* 2015;**67**:280-309.
39. Van Kemseke C, Louis E, Reenaers C. Védolizumab (Entyvio®), nouveau traitement des maladies inflammatoires intestinales. *Rev Med Liege* 2015;**70**:575-82.
40. Schleich F, Graff S, Bougard N, et al. L'asthme bronchique en pratique clinique : des phénotypes inflammatoires au traitement personnalisé. *Rev Med Liege* 2022;**77**:289-94.
41. Gallagher A, Edwards M, Nair P, et al. Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;**10**:CD012929.
42. Schleich F, Frix AN, Paulus V, et al. Une décennie d'avancées dans l'asthme : l'apport des biothérapies. *Rev Med Liege* 2020;**75**:350-55.
43. Varisco PA, So A. Une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'inflammation chronique en rhumatologie : les inhibiteurs des Janus kinases. *Rev Med Suisse* 2014;**10**:187-91.
44. Matucci A, Vivarelli E, Nencini F, et al. Strategies targeting type 2 inflammation: from monoclonal antibodies to JAK-inhibitors. *Biomedicines* 2021;**9**:1497.
45. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, et al. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol* 2022;**18**:133-45.
46. Fragoulis GE, Brock J, Basu N, et al. The role for JAK inhibitors in the treatment of immune-mediated rheumatic and related conditions. *J Allergy Clin Immunol* 2021;**148**:941-52.
47. Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory diseases: is expectation the root of all headache? *Drugs* 2020;**80**:1183-201.
48. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;**397**:1637-45.
49. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. 2022. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1.full.pdf>
50. Hromadova D, Elewaut D, Inman RD, et al. From science to success? Targeting tyrosine kinase 2 in spondyloarthritis and related chronic inflammatory diseases. *Front Genet* 2021;**12**:685280.
51. Gonciarz M, Pawlak-Bus K, Leszczynski P, et al. TYK2 as a therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Immunotherapy* 2021;**13**:1135-50.
52. Bukstein DA, Luskin AT. Pharmacoeconomics of biologic therapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;**37**:413-30.
53. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med* 2021;**385**:628-39.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU Liège, Belgique.  
Email : [andre.scheen@chuliege.be](mailto:andre.scheen@chuliege.be)