

UPADACITINIB

RINVOQ®

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 2023 par les gastroentérologues du GETAID. Mise à jour le 14 Janvier 2026.

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

Le principe actif du Rinvoq®, l'upadacitinib, est un inhibiteur sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK). L'upadacitinib inhibe particulièrement les JAK1 et JAK1/3 et est à l'origine d'une diminution de la synthèse de molécules de l'inflammation dans le tube digestif (interleukines et interférons). L'upadacitinib fait partie de la famille des anti-JAK comme le filgotinib et le tofacitinib.

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

Les essais cliniques de l'upadacitinib ont inclus plusieurs centaines de patients atteints de MICI. Au cours de la RCH, les essais de phase III (U-ACHIEVE¹ et U-ACCOMPLISH) incluant 988 patients en induction et 451 patients en entretien a comparé l'upadacitinib au placebo. A la semaine 8, la proportion de patients en rémission clinique était de 26,1 % et 33,5 % dans le groupe upadacitinib 45 mg contre 4,8 % et 4,1 % dans le groupe placebo. A la semaine 58, la proportion de patients en rémission clinique était respectivement de 42,3 % et 51,7 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg contre 12,1 % dans le groupe placebo. L'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib ont été évaluées dans trois études cliniques de Phase 3 multicentriques, en double aveugle, contrôlées par placebo : deux études d'induction, les études CD-1 (U-EXCEED)² et CD-2 (U-EXCEL)³ (495 et 526 patients, respectivement), suivies d'une étude d'une durée de 52 semaines, l'étude CD-3 (U-ENDURE)⁴ incluant au total 502 patients. A la semaine 12, la proportion de patients en rémission clinique était de 40 % et 51 % dans le groupe upadacitinib 45 mg contre 14 % et 22 % dans le groupe placebo. A la semaine 52, la proportion de patients en rémission clinique était respectivement de 36 % et 46 % dans les groupes upadacitinib 15mg et 30mg contre 14 % dans le groupe placebo.

Il a ainsi été démontré que l'upadacitinib était efficace dans la RCH et la maladie de Crohn. Il a obtenu une première AMM en Europe, valable en France en 2019 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, puis des extensions d'indications en rhumatologie, en dermatologie dans la dermatite atopique. **L'upadacitinib est autorisé depuis 2022 dans le traitement de la RCH et depuis 2023 dans celui de la maladie de Crohn.**

Les AMM de l'upadacitinib au cours des MICI sont :

- **La RCH active modérée à sévère chez l'adulte en échec ou intolérant aux traitements conventionnel ou biologique.**
- **La maladie de Crohn modérée à sévère en cas de perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou biologique.** A ce jour, l'upadacitinib est le seul inhibiteur de JAK disposant d'une AMM dans la maladie de Crohn.

MODALITÉS D'UTILISATION

L'upadacitinib s'administre par voie orale **sous forme de comprimés**. 3 posologies de comprimés à libération prolongée sont disponibles : 15 mg, 30 mg, et 45 mg. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou cassés.

Rectocolite hémorragique :

Le schéma posologique de l'upadacitinib comporte 2 phases :

- Une **phase d'induction** : il s'administre par voie orale à 45 mg par jour en une prise orale pendant 8 semaines.
- Une **phase d'entretien** : il s'administre par voie orale à 15 ou 30 mg par jour en une prise orale selon les caractéristiques individuelles de chaque patient :
 - o Une dose de 15 mg est recommandée pour les patients présentant un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements cardiovasculaires majeurs et de tumeur maligne.
 - o Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée pour certains patients, comme ceux ayant un fort retentissement de la maladie ou ayant nécessité un traitement d'induction de 16 semaines qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, d'événements cardiovasculaires majeurs et de tumeur maligne ou qui ne montrent pas un bénéfice thérapeutique adéquat à la dose de 15 mg une fois par jour.
 - o La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

En cas de réponse partielle après 8 semaines, il est possible de poursuivre jusqu'à la semaine 16, la phase d'induction à 45 mg par jour.

Maladie de Crohn :

Le schéma posologique de l'Upadacitinib comporte 2 phases :

- Une **phase d'induction** : il s'administre par voie orale à 45 mg par jour en une prise orale pendant 12 semaines.
- Une **phase d'entretien** : il s'administre par voie orale à 15 ou 30 mg par jour en une prise orale selon les caractéristiques individuelles de chaque patient :
 - o Une dose de 15 mg est recommandée pour les patients présentant un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et de tumeur maligne.
 - o Une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée pour certains patients, comme ceux ayant un fort retentissement de la maladie ou ayant nécessité un traitement d'induction de 16 semaines qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, de EICM et de tumeur maligne ou qui ne montrent pas un bénéfice thérapeutique adéquat à la dose de 15 mg une fois par jour.
 - o La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

En cas de réponse partielle après 12 semaines, il est possible de poursuivre jusqu'à la semaine 24, la phase d'induction à 45 mg par jour.

Populations particulières (RCH ou maladie de Crohn) :

Pour les patients âgés de 65 ans et plus, et en l'absence d'alternative thérapeutique, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour.

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance entre 15 et 30 mL/min) devront prendre le traitement à dose adaptée soit 30 mg en induction et 15 mg en entretien.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débiter le traitement par upadacitinib, votre gastroentérologue s'assurera de l'absence de contre-indication relative ou absolue telles que :

- Une hypersensibilité à la substance active ou à un de ses excipients.
- 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 favorise la récurrence).
- Une insuffisance rénale terminale (clairance < 15 mL/min)
- 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 (AVC, infarctus) et de certains cancers chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés traités par tofacitinib 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 :

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

L'instauration d'un traitement par upadacitinib 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 sous traitement : 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 (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

Interactions médicamenteuses :

Pour les patients atteints de RCH et de la maladie de Crohn recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4 (par exemple, kétoconazole, clarithromycine), la dose d'induction recommandée est de 30 mg par jour et la dose d'entretien recommandée est de 15 mg par jour.

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 À L'UPADACITINIB

Dans les essais cliniques, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse associée à l'administration de l'upadacitinib 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 l'upadacitinib doit être immédiatement interrompue.

2. INFECTIONS

L'upadacitinib augmente le risque d'infection bactérienne, virale, fongique et opportuniste au sens large, justifiant d'une surveillance rapprochée. L'infection grave la plus fréquemment rapportée est la pneumonie.

Des réactivations virales, dont des cas de réactivation de virus herpétiques (par ex. zona) ont été observés au cours des études cliniques avec l'upadacitinib. Chez les patients traités avec upadacitinib, 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 plus 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).

Du fait de la modification de l'immunité induite par l'upadacitinib, 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. ANOMALIES BIOLOGIQUES POTENTIELLES

L'upadacitinib peut diminuer le nombre de globules blancs et de globules rouges. En cas d'anémie (Hb <8g/dl), de neutropénie < 1000/mm³ ou de lymphopénie < 500 /mm³, le traitement ne doit pas être initié ou doit être interrompu au moins temporairement. Un suivi biologique par NFS est recommandé avant l'instauration du traitement puis au plus tard 12 semaines après l'instauration puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. Les enzymes hépatiques doivent être évaluées au début du traitement puis conformément aux recommandations de prise en charge des patients et selon l'indication clinique.

L'upadacitinib peut également modifier le bilan lipidique en augmentant le taux de cholestérol total et de HDL. En cas d'élévation, un traitement par statine peut être proposé. Il est recommandé de réaliser un contrôle du bilan lipidique 12 semaines après l'instauration du traitement et ensuite conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie.

4. MALADIES TUMORALES

Il est possible que l'upadacitinib altère les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Une augmentation du risque de Cancer cutané non mélanocytaire (CCNM) a été rapportée sous upadacitinib de façon modérée et nécessite un examen cutané annuel des patients prenant de l'upadacitinib.

L'effet de l'upadacitinib sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu.

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

L'effet de l'upadacitinib sur la fertilité humaine n'a pas été spécifiquement évalué chez l'humain. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'upadacitinib chez la femme enceinte. Sur la base des résultats obtenus chez l'animal, l'upadacitinib peut avoir un effet nocif sur le fœtus. Par mesure de précaution, **l'utilisation de l'upadacitinib 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 l'upadacitinib** et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

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

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/NCT03653026>

² <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03345836>

³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03345849>

⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03345823>