



HAL
open science

Tolérance et efficacité des inhibiteurs de JAK dans la polyarthrite rhumatoïde en comparaison aux DMARDs biologiques : une étude monocentrique

Pauline Meunier

► To cite this version:

Pauline Meunier. Tolérance et efficacité des inhibiteurs de JAK dans la polyarthrite rhumatoïde en comparaison aux DMARDs biologiques : une étude monocentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02493352

HAL Id: dumas-02493352

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02493352>

Submitted on 27 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2019

Thèse n°3149

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par MEUNIER Pauline

Née le 9 janvier 1992 à Reims (51)

Le 18/10/2019

**TOLÉRANCE ET EFFICACITÉ DES INHIBITEURS DE JAK
DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE EN
COMPARAISON AUX bDMARDs : UNE ÉTUDE
MONOCENTRIQUE**

Sous la direction de Madame le Docteur Marie-Élise TRUCHETET

Membres du jury :

M. le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE
Mme le Docteur Marie-Élise TRUCHETET
Mme le Docteur Irène MACHELART
M. le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN
M. le Professeur Christophe RICHEZ

Président du jury
Directrice de thèse
Rapporteur de thèse
Juge
Juge

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Thierry Schaefferbeke,

Pour la transmission de votre passion pour la rhumatologie, qui a commencé lors de mon stage de sémiologie dans votre service. Malgré un malaise vagal lors de ma première ponction de genou, j'ai persisté et j'ai eu la chance de revenir dans votre service comme externe pour finalement choisir la plus belle des spécialités. C'est un grand honneur pour moi de poursuivre cette collaboration au cours de deux années d'assistantat. Je vous prie d'accepter toute ma gratitude et mon profond respect.

Au Docteur Marie-Elise Truchetet, pour avoir accepté de diriger ce travail, dans les suites d'une première collaboration réussie au cours du projet MARS. J'ai aussi beaucoup apprécié de pouvoir mieux te connaître en travaillant à tes côtés en tant que référente des internes. Je suis également très reconnaissante de ton investissement concernant la mise en place de mon poste à Langon. Merci pour tes conseils, ta disponibilité et ta patience tout au long de ces années.

Au Docteur Irène Machelart, je suis très touchée que tu aies accepté d'être rapporteur de ce travail. Tu as été mon interne lors de ma première garde d'externe, je me rappelle avoir été impressionnée par ton assurance, tes compétences, ta gentillesse et ta bonne humeur. J'ai eu la chance de travailler de nouveau avec toi, et au cours de ces 6 mois j'ai pu découvrir au-delà de ton savoir, toute ton humanité et ton incroyable relationnel avec les patients. Je te remercie pour cette belle inspiration et pour tout ce que tu m'as apporté.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Pellegrin, pour tout ce que vous m'avez appris au cours de mon externat puis de mon internat, sur les bancs de la faculté mais surtout dans votre service, grâce à votre volonté de transmettre votre immense savoir. C'était un privilège de travailler et raisonner autour de cas cliniques à vos côtés, avant d'aller apprendre la médecine au lit du malade, sans échapper à vos redoutables interrogations. Vous m'avez confortée dans mon choix d'une spécialité clinique et je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Christophe Richez, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée à de multiples reprises, pour le partage de tes connaissances, pour ton implication dans

la construction de mon projet langonnais et pour ton soutien durant ces quatre années d'internat. Je suis heureuse de pouvoir continuer à travailler à tes côtés lors des deux prochaines années.

Au service de Rhumatologie,

A Monsieur le Professeur Bernard Bannwarth, c'est toujours un plaisir de pouvoir discuter avec vous, sur la médecine mais surtout le reste, grâce à votre incroyable culture. Je vous souhaite une excellente retraite, vous nous manquerez.

Au Docteur Nicolas Poursac, merci pour ta volonté de partager tes connaissances et ton expérience, ce fut un réel plaisir d'apprendre à tes côtés. Ton sens clinique, ta détermination et ton relationnel resteront un exemple pour moi.

Au Docteur Nadia Mehzen, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité. Grâce à toi l'ostéoporose n'a (presque) plus de secret pour moi.

A mes chefs (par ordre d'apparition ;)),

Laëtitia, tu auras été mon interne à 3 reprises puis ma chef. Tu as toujours déclaré ta passion pour la rhumatologie et tu as très probablement contribué à mon choix de spécialité, je t'en remercie. Ta rigueur, ton grand savoir et ta bienveillance sont un exemple pour moi.

Marie, tu m'auras beaucoup appris, notamment à relativiser pour toujours travailler dans la bonne humeur. Ta sensibilité, ta générosité et ton soutien m'ont touchée. Enfin, je te remercie de m'avoir fait vivre les premiers instants de ma carrière cinématographique, finalement abrégée à cause d'une étonnante erreur de montage. Vivement tes prochaines aventures !

Pauline, un très grand merci pour ta patience et ton éternelle disponibilité (j'en suis peut-être même désolée d'en avoir abusé). Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi, ta présence m'a été très précieuse, tu m'as énormément appris et aidé à grandir en tant que personne et médecin. Mon internat n'aurait pas été le même sans toi. Je suis très heureuse de te compter parmi mes amies, et te souhaite beaucoup de bonheur avec **Gaultier** et une petite fille très chanceuse qui devrait désormais avoir pointé le bout de son nez.

Clotilde, tu auras été mon interne, ma co-interne puis ma chef. Je regrette ton départ, travailler au 12^{ème} ne sera pas pareil sans toi. Je t'inviterais pour la prochaine dégustation à l'aveugle de petits burgers, et au pire, je ne me fais pas de soucis, une rencontre fortuite est finalement bien vite arrivée !

Léa, j'ai adoré travailler avec toi, dans la détente et la bonne humeur, clin d'œil spécial à Mme B. qui restera la mascotte de notre collaboration, **François**, co-interne puis chef où j'ai finalement appris à te connaître, ce dernier semestre de rhumatologie restera un bon souvenir avec de grands moments de rigolade -car on réfléchit toujours mieux à plusieurs- ! **Alice**, pour

ta gentillesse et tous tes conseils notamment dans cette dernière ligne droite et **Aude** que je serais ravie de découvrir un peu mieux lors de mon assistanat.

A Thomas, pour ta patience et ta réactivité incroyablement significatives pour la réalisation de ce travail. **A Steeve et Anthony**, non je ne me cachais pas vraiment quand il fallait remplir un dossier de 50 pages avec 185 mesures... Promis pour les deux prochaines années je m'appliquerais à inclure un peu plus de patients...

A toutes les infirmières, aides-soignantes, ASH et secrétaires, car on ne se sent pas aussi bien dans un service sans une équipe paramédicale de choc ! Merci à toutes pour votre aide et votre joie de vivre au cours de mes 3 semestres en rhumatologie. C'est avec plaisir que je vous retrouverais en novembre !

A mes co-internes rhumatologues : Céline, Eléonore, Raphaëlle, mes consœurs de promotion avec qui on se sera toujours serré les coudes -et notamment ces dernières semaines- j'espère que l'on pourra entretenir cette collaboration à long terme. Marc, Claire-Sophie, Itsaso, Léa, Samar, Olivier, Thibault, Maëva, Camille, Illitch, Léa, Emilie, Thomas, Déborah, Anna ; **et les internes croisés en rhumatologie**: Elsa, Servane, Judith, Benjamin, Henry.

Au service de maladies infectieuses,

Un premier semestre n'est jamais évident mais avec vous il s'est avéré parfait, j'en garde un excellent souvenir.

A mes co-internes et mon chef, Lucas, Mathilde, Charles et Alexandre pour votre compréhension et votre accompagnement, pas à pas. A toute l'équipe paramédicale pour votre professionnalisme et votre joie vivre, nous nous serons quand même bien amusés ! **A Hervé** pour ton soutien et ton éternelle disponibilité, j'ai énormément appris à tes côtés, mais aussi beaucoup ri (les références cinématographiques, les patients qui ne peuvent plus s'asseoir, ceux qui tricotent et s'étouffent avec du pain, les colonies paloises et beaucoup d'autres). J'ai adoré travailler avec toi.

Au service de rhumatologie de Pau,

Clémence tu m'as appris à palper une synovite, exercice difficile que je pratique maintenant tous les jours, **Alexandre** ou le Calimero palois, tu m'as fait faire mes premiers pas avec un échographe, **Laurence et Xavier** pour vos blagues, vos belles imitations et votre grande joie de vivre. Merci à l'équipe paramédicale pour votre sympathie et votre bonne humeur (tout particulièrement à **Pierre, Laura, Olivia et Céline** pour votre accueil dans cette magnifique région et à **Dolores** pour tes délicieux gâteaux !)

Au service de neurologie,

Merci de m'avoir accueillie dans votre monde et surtout pour votre patience (les PL ratées, le score de qui ?, c'est quoi un EMG déjà ?). J'y ai beaucoup appris et ai grandi en tant que personne et médecin, en plus d'y développer mon humour noir et un certain cynisme.

A **Idoia**, pour tes magnifiques et délicieux gâteaux, **Fanny**, super chef et parfois maman, pour ton aide et tes goûters Granola, **Guilhem**, tu m'as beaucoup appris et surtout faite rire, **Stéphane** pour tes passages express en post-prandial, entre deux articles, histoire de faire une ou deux blagues et enfin **Monsieur Le-Masson** pour votre sympathie et votre pédagogie.

A **Marie-Ange, Léa et Théo**, supers co-internes, de très belles personnes avec qui j'ai adoré travailler et surtout rire pendant ces 6 mois.

Au service de médecine interne de Haut-Lévêque,

Au Professeur Estibaliz Lazaro, pour ton incroyable rigueur et ton immense savoir, ce fut un grand honneur pour moi de pouvoir travailler et apprendre à tes côtés - et toujours avec le sourire. Sois assurée de mon profond respect. **Au Professeur Jean-François Viillard**, pour votre pédagogie et votre bienveillance. **Carine**, pour ta gentillesse et ta disponibilité, **Etienne**, c'était toujours un plaisir de débattre des cas avec toi, tu m'as beaucoup appris.

A mes co-internes, **Maillys, Pauline, Tracy, Damien, Thibaut, Nathan**, pour toutes vos blagues, le déménagement, Charles, les promenades en caddie, le concours de BOM... et dédicace spéciale à **Cédric**, pour nos longues discussions durant les LONGS trajets en voiture...J'attends de manger un poulet-coco chez toi, c'est maintenant écrit noir sur blanc !

Au service de radiologie,

A Monsieur le Professeur Hauger, pour vos cours très matinaux mais très appréciés. **Paul**, pour ton incroyable patience et gentillesse, je garderais d'excellents souvenirs des vacances à tes côtés (Go Roger ! Merci d'avoir enfin avoué que c'était lui le plus grand et le plus fort), merci pour tout ce que tu m'as appris, j'espère avoir atteint -ou au moins frôlé- le niveau 2 de l'imagerie ostéo-articulaire. Sinon, mon passage aura au moins été utile pour t'apprendre à gonfler un pneu de vélo (promis ça reste entre nous). **Claire**, j'étais très contente de te découvrir, c'était très agréable de travailler avec toi, au milieu de discussions en tous genre et de tes pronostics cupidonesques !

A mes co-internes, : **Clémentine** pour m'avoir prise sous ton aile lors de mes débuts chaotiques, **Charlotte** pour les sessions de badminton, **Grégoire**, j'attends de goûter ton cidre

et ton fromage au lait de truie **et Vincent**, pour ta théorie du double steack et tes démonstrations de swing, on se voit à l'US Open ! **Aux voisins du digestif, Benoît et Sarah** notamment, je suis heureuse de vous avoir rencontrés !

A ma famille,

A mes parents que j'admire tant.

J'ai pu citer de nombreuses personnes qui m'ont guidée et inspirée tout au long de mes études, mais les premiers et les plus importants c'est vous.

Votre perpétuelle détermination, persévérance et générosité auront été un exemple pour moi lors de mes premiers pas dans le monde inconnu de la médecine, et le resteront tout au long de ma vie. Merci d'avoir cru en moi dès le début puis pour votre soutien sans faille lors des dix années qui ont suivi. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour nous, je ne pourrais rêver meilleurs parents.

A Romain et Adrien, je suis très heureuse et très fière d'avoir deux grands frères comme vous, j'admire tout ce que vous avez accompli jusqu'ici, aux décours de chemin plus ou moins faciles. Je ne garde que de bons souvenirs de notre enfance et espère continuer à partager d'excellents moments avec vous. Merci pour votre soutien depuis le début. **A Julie et Sarah**, c'est un plaisir de vous compter parmi les Meunier, merci d'être là pour moi quand j'en ai besoin. **A Léopold**, neveu adoré et **Valentine**, j'ai tellement hâte de faire ta connaissance !

A mes nombreux cousins, cousines, oncles et tantes, à Mémère. Je ne peux malheureusement pas tous vous citer sinon cette thèse contiendrait plus de remerciement que de travail ! Malgré la distance c'est toujours un plaisir de vous retrouver et de partager de grands moments avec vous. **A Pépère, Mamie et Grégory** que je n'oublie pas.

A mes amis (non sus-cités),

A Raphaëlle, Meunier, Meun, ma plus grande amie, comme une sœur... On en aura fait des choses depuis ce fameux concours de P1 où ton mépris ne t'aura pas empêché de copier 2-3 réponses sur ton homonyme... La BU (beaucoup de BU), les mots croisés, les soirées médecine, la zumba, les soirées au vin blanc, les discussions interminables sous LE pont, les séjours à Fréjus, les cours de guitare, les vacances au ski, les expos en tout genre, les férias. Incroyable mais vrai ! Il n'y a qu'avec toi que l'on passe d'un concerto au grand Théâtre à boire des bières à la Gaypride, pour s'arrêter cimenter une terrasse et finir la soirée au beau milieu d'un mariage turc (on les connaissait ?).

A nos 3 déménagements, à notre guerre des blattes, à notre guerre du bruit, à LA colocation réussie.

Au-delà de tous ces moments magiques et hilarants, merci d'être là dans les moments difficiles, de me secouer quand c'est nécessaire et de m'encourager quand j'en ai besoin (mais pas trop, juste ce qu'il faut). Tu es une personne incroyable, dotée d'un immense courage dont je m'inspire tous les jours.

A Chloé, Tiphaine, Mathilde, Capucine, Charline, Ondine, Morgan, Solenne. Les études de médecine n'auraient pas eu le même goût sans vous, que de bons souvenirs de soirées, de pause goûter, de sorties canoés, de LCA, de ski, les vacances à Bologne, la Corse...

A Marie et Inès pour les soirées, les férias, Saint-Seb, les après-midis sportives sur les quais, les piques-niques, la zumba, les voyages en Twingo sous la tempête ...

A Eléonore, pour nos fous rires en DU d'échographie, les dégustations de gâteaux apéritifs, les soirées en compagnie des « Marseillais »..., « attendez-nous pour l'examen, on est bloqués avec les pandas roux », **à Céline** pour toutes les soirées, bien souvent partagées avec **Judith**, toujours motivées pour faire la fête !

A Benji, Claire-So, Nordy et Nabdo, la fine équipe, vous avez illuminé mon semestre de consultation, et c'est toujours un plaisir de vous retrouver autour d'un verre, ne changez pas !

A Camille, pour notre semestre haut en couleur, une bonne dose de fous rires quotidiens, pour ta spontanéité et ton attachante maladresse, un vrai bonheur ! Je n'aurais pu rêver d'un meilleur binôme. C'est avec plaisir et soulagement que je te passe le relai de mes deux grands fardeaux: la thèse et la référence des internes ... ;)

A Maëva, je suis très heureuse d'avoir appris à mieux te connaître pour découvrir une personne très drôle et attachante ! A nos séances d'escalade agrémentées d'Original (aux ?), passées et futures je l'espère !

A Emilie, bébé rhumato, L'externe, un plaisir de t'avoir rencontrée via la filière Libournaise. Merci pour tous ces moments de ski, d'escalade, de running, de surf ?, de badminton, de bière et notamment lors de ces dernières semaines... Vivement notre future collaboration, pour que tu m'apprennes -ENFIN !- ce qu'est une bursite, pfff.

A Vincent, merci de m'avoir accueillie dans votre service au tout début de mes études. J'ai immédiatement compris que c'était cette médecine là que je voulais faire. Merci aussi pour tous vos conseils durant mon internat, et pour votre hospitalité à de multiples reprises.

A Lucette, pour m'avoir gentiment accueillie lors de nombreuses vacances à Fréjus, mêlant révisions, soleil, plage et beaucoup de bons repas ... ☺ et **Lucas** pour tous les bons moments partagés !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES.....	8
TABLE DES TABLEAUX.....	9
TABLE DES FIGURES	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION.....	12
ARTICLE SCIENTIFIQUE	18
Abstract.....	20
Introduction.....	21
Methods.....	22
Study design and population	22
Baseline characteristics	22
Follow-up.....	23
Adverse events data.....	23
Efficacy data.....	23
Statistical analysis.....	24
Role of the funding source	24
Results.....	24
Population characteristics	24
Adverse events.....	25
Generality.....	25
Serious adverse events	25
Infectious adverse events	26
Discontinuation due to adverse events.....	27
Efficacy	27
Therapeutics persistence	28
Discussion.....	28
References.....	32
TABLES.....	36
FIGURES.....	44
SERMENT D’HIPPOCRATE.....	46

TABLE DES TABLEAUX

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the population.....	36
Table 2: Therapeutic, clinical and biological characteristics at baseline.....	37
Table S1: Baseline characteristics when classifying patients in 3 subgroups.....	38
Table 3: Adverse events analysis.....	39
Table S2: Adverse events analyses considering 3 subgroups.....	40
Table 4: Characteristics of JAKi or bDMARDs patients with AE occurrence.....	41
Table S3: Characteristics of JAKi or bDMARDs patients with infectious AE occurrence.....	42
Table 5: Risk factors of infectious events occurrence in the global population.....	43

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Efficacy data.....	36
Figure 2: Persistency rate of therapeutics	37

LISTE DES ABREVIATIONS

ACPA : Anti-citrullinated Protein Antibodies

AE : adverse event

bDMARD : biological drug modifying arthritis rheumatic disease

BMI : body mass index

CKD : chronic kidney disease

CRP : C-reactiv protein

csDMARD : conventional synthetic drug modifying arthritis rheumatic disease

DAS 28 : Disease Activity Score based on 28 joints

ESR : erythrocyte sedimentation rate

HZ : herpes zoster

IL : interleukine

JAK : just another kinase

n : number of patients

RA : Rheumatoid arthritis

RF : rheumatoid factor

SAE : serious adverse event

SD : standard deviation

SJC : swollen joint count

STAT : signal transducers and activators of transcription

TJC : tender joint count

TNF : tumor necrosis factor

tsDMARD : targeted synthetic drug modifying arthritis rheumatic disease

VTED : venous thrombo-embolic disease

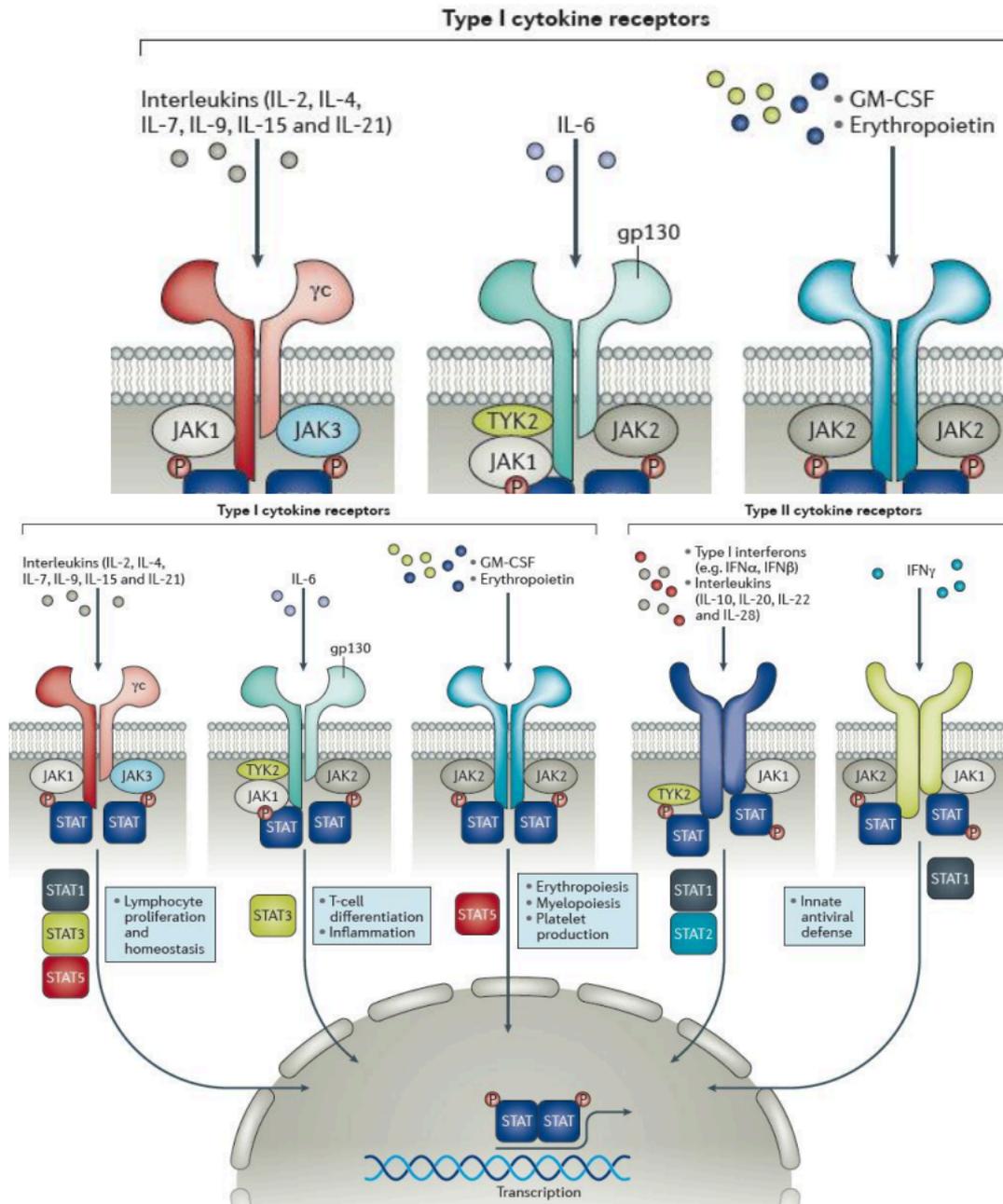
INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune caractérisée par une inflammation articulaire chronique, responsable à long terme d'une destruction articulaire et de déformations irréversibles. L'objectif thérapeutique actuel est d'obtenir la rémission complète, à l'aide d'un panel thérapeutique relativement large, rendant leur bonne tolérance l'un des principaux enjeux du rhumatologue.

L'important est donc de diagnostiquer et de traiter la PR le plus rapidement possible afin d'obtenir une rémission ou au moins une faible activité de la maladie à 6 mois (1,2). Les dernières recommandations de « l'American College of Rheumatology » et de l'« *European League Against Rheumatism* » proposent toujours en première intention l'introduction d'un csDMARD, et notamment du Methotrexate qui reste la pierre angulaire du traitement de la PR. En cas d'échec ou d'intolérance, il est recommandé d'intensifier rapidement le traitement, et en fonction des facteurs de risque de sévérité, il sera proposé soit de changer de csDMARD soit d'y associer un bDMARD. Nous avons effectivement à notre disposition plusieurs familles de biothérapies : les anti-TNF regroupant 5 molécules, les inhibiteurs de l'IL-6, un inhibiteur des voies de co-stimulation et un anti-lymphocyte B par son action anti-CD20. L'objectif est l'obtention rapide de la rémission afin d'éviter la survenue des multiples complications. Il faut donc réévaluer régulièrement la PR et réaliser les ajustements thérapeutiques nécessaires. Ce panel thérapeutique pourtant déjà très conséquent, ne permet pas la rémission articulaire pour un tiers des patients. Ce chiffre explique la nécessité de poursuivre le développement de nouveaux traitements par l'inhibition d'autres voies de l'inflammation. Cela a conduit à l'arrivée des inhibiteurs de JAK et donc à une mise à jour des recommandations thérapeutiques de la PR.

En effet, depuis 2017 les inhibiteurs de janus kinases (JAKi) sont apparus dans l'arbre de stratégie thérapeutique de la PR, au même rang que les bDMARDs, c'est à dire en cas d'échec ou d'intolérance aux csDMARDs (3). L'activité tyrosine kinase des protéines janus kinases permet l'activation des protéines STAT, jouant un rôle dans les voies de signalisation intracellulaire aboutissant à la transcription des gènes codant pour la production de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la physiopathologie de la PR (4). Nous avons actuellement deux molécules à notre disposition : le tofacitinib qui est un inhibiteur préférentiel des

molécules JAK 1 et JAK 3, et le baricitinib qui est un inhibiteur préférentiel de JAK 1 et JAK 3.



Winthrop et al, Nature reviews rheumatology, 2017

L'efficacité de ces traitements a été étudiée dans plusieurs essais de phase III, qui ont conclu pour le tofacitinib à une supériorité par rapport au methotrexate et une non-infériorité en comparaison à l'adalimumab (5–10). Il est efficace en monothérapie ou en association au methotrexate chez les patients naïfs de tout traitement ou réfractaires aux traitements conventionnels. Le baricitinib a également démontré sa supériorité par rapport au methotrexate

mais également à l'adalimumab dans des essais de phase III (11–14). Ces deux molécules ont également montré leur intérêt quant à la prévention de la progression structurale dans la PR.

Le tofacitinib est commercialisé pour la prise en charge de la PR depuis 2012 dans d'autres régions du monde notamment les Etats-Unis. Cela nous a permis d'accéder à des données plutôt rassurantes concernant la tolérance de ces molécules (15,16). Le profil est effectivement relativement similaire à celui que nous connaissons déjà avec les bDMARDs, soit un risque principalement infectieux avec en premier lieu, en terme de fréquence, des infections des voies aériennes supérieures et des pneumopathies. Il a tout de même été souligné la survenue un peu plus fréquente de zona par rapport au placebo, au methotrexate seul et aux anti-TNF. Ce risque était également plus élevé chez les patients recevant un inhibiteur de JAK en association au methotrexate. D'un point de vue biologique, il a été rapporté une tendance à l'induction de neutropénie, de lymphopénie et de thrombopénie, après cependant une phase initiale de thrombocytose. Enfin, ces traitements étaient pourvoyeurs de dyslipidémie sans évaluation pour le moment de son impact sur le risque cardio-vasculaire du fait du manque de recul.

Les avantages certains de ces traitements synthétiques ciblés sont la prise par voie orale, leur demi-vie courte et l'absence d'immunogénicité. Ainsi, pour une efficacité et une tolérance qui paraissent similaires à celles des traitements actuels, ils seront d'une part une alternative thérapeutique supplémentaire pour les patients en échec de l'ensemble des bDMARDs, mais pourront même être envisagés dès l'échec du csDMARD.

La réalisation de ce travail a donc été justifiée par la prescription massive de ces nouveaux traitements dans le service de rhumatologie du CHU de Bordeaux dès leur mise à disponibilité. Nous voulions d'une part avoir une idée du profil de patient ayant bénéficié de ces traitements, et d'autre part pouvoir établir le profil de tolérance et l'efficacité de ces molécules dans une étude de vraie vie. En effet, en comparaison aux données obtenues via les essais cliniques, nous pouvons en vie réelle composer en fonction des aléas de l'observance thérapeutique, de l'effet des traitements chez des patients ayant des comorbidités et avec un suivi médical clinique et biologique moins rigoureux que dans le cadre de la recherche. L'inclusion et le suivi des patients de cette étude ont tous deux été réalisés sur une période de 12 mois. Ils seront poursuivis sur une plus longue période par un deuxième investigateur (C.B.) pour évaluer le maintien thérapeutique de ces molécules.

L'objectif principal de ce travail est donc d'établir le profil de tolérance des inhibiteurs de JAK (tofacitinib et baricitinib) en vie réelle, dans une cohorte de patients ayant une PR dans le service de rhumatologie du CHU de Bordeaux, en comparaison aux autres bDMARDs. Les

objectifs secondaires sont de décrire le profil des patients qui ont reçus ces molécules dans la première année de leur mise sur le marché en France et d'en évaluer l'efficacité, toujours en comparaison aux bDMARDs.

REFERENCES:

1. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. juin 2017;76(6):948-59.
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA TREATMENT RECOMMENDATIONS. *Arthritis & Rheumatology*. janv 2016;68(1):1-26.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. juin 2017;76(6):960-77.
4. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. janv 2016;12(1):25-36.
5. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. 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. *The Lancet*. févr 2013;381(9865):451-60.
6. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 9 août 2012;367(6):495-507.
7. Kremer J, Li Z-G, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 20 août 2013;159(4):253.
8. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 19 juin 2014;370(25):2377-86.
9. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. 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 & Rheumatism*. mars 2013;65(3):559-70.
10. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 9 août 2012;367(6):508-19.
11. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 31 mars 2016;374(13):1243-52.

12. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 16 févr 2017;376(7):652-62.
13. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. janv 2017;76(1):88-95.
14. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. mars 2017;69(3):506-17.
15. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. juill 2017;76(7):1253-62.
16. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *The Journal of Rheumatology*. janv 2019;46(1):7-18.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Le manuscrit présenté ici est l'article, aboutissement de cette étude, qui sera soumis pour publication à la revue *Joint Bone Spine*.

Safety and efficacy of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis compared to biologics DMARDs : a monocentric study

Pauline Meunier ¹M.D ; Camille Bié ¹ M.D ; Thomas Barnetche ¹ Ph.D; Thierry Schaefferbeke ^{1,2}M.D, Ph.D ; Christophe Richez ^{1,2}M.D, Ph.D ; Marie Kostine ^{1,2}M.D ; Nadia Mehzen ¹ M.D; Nicolas Poursac ¹ M.D ; Marie-Elise Truchetet^{1,2} M.D, Ph.D

1. Department of Rheumatology, University Hospital of Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
2. Immunology laboratory, immunoConcept, UMR CNRS 5164, University Hospital of Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

Corresponding author :

Dr Marie-Elise Truchetet MD-PhD,
Department of Rheumatology,
University Hospital of Bordeaux.
Place Amélie Raba Léon, 33 000 Bordeaux, France,
Tel: +33 5 56 79 54 83 Fax: +33 5
Email: marie-elise.truchetet@chu-bordeaux.fr

Table : 5

Figures : 2

Supplementary appendix : 3

Conflict of Interests Disclosures: The authors declared to have no conflicts of interest

ABSTRACT

Objectives : We aimed to investigate the safety profile of JAK inhibitors (JAKi) in a real-world cohort of rheumatoid arthritis (RA) patients in the university hospital of Bordeaux, in comparison to biologic drug modifying rheumatic diseases (bDMARDs). Secondary objectives were to study the profile of JAKi patients and to assess their efficacy.

Methods : We included every RA patients receiving a novel prescription for baricitinib, tofacitinib or a bDMARD between November 1, 2017 and October 10, 2018. We collected clinical and biological data at baseline and during a follow-up of 12 months, with a report of every adverse events (AE) occurrence.

Results : 129 patients were included. Patients in the JAKi group had a longer disease duration, a higher history of therapeutics and more structural damages ($p < 10^{-4}$). We reported 123 AE, with no difference between groups. There was 1 serious AE in JAKi group and 12 in bDMARDs group. Considering all patients, the most preponderant AE was infection with an incidence of 32 %, and a higher number of event per patient in the bDMARDs group ($p = 0.05$). We recorded only 2 herpes zoster, one in each group, and one tuberculosis in TNFi group. There was more local and systemic allergic reaction in the TNFi group compared to JAKi ($p = 0.005$). We did not record any unexpected AE.

After 6 months of treatments, les JAKi allowed to decrease significantly the DAS 28-CRP from 4.7 (SD \pm 1.5) to 3.7 \pm 1.6 and the tender joint count from 6 \pm 6 to 2 \pm 4, whereas TNFi permitted a significant decrease of DAS 28-CRP, DAS 28-ESR, and the tender and swollen joint counts. At 12 months the persistence rate of JAKi was about 51%, 81% for abatacept, 60% for rituximab, 40% for TNFi and 27% for IL-6 inhibitors.

Conclusion : Safety profile of baricitinib and tofacitinib is acceptable, relatively similar to bDMARDs and concordant with clinical trials results, which is comforting for their larger use.

Keywords : rheumatoid arthritis, JAK inhibitors, bDMARDs, safety, real-word study

1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease, characterized by swollen and tender joints. Its prevalence is about 1% in the world, and it affects mostly women. Without adjusted treatment it leads to permanent joint destruction and deformity, causing functional disability and responsible for major social, professional and economic impact. (1)

The current attitude is to start a specific treatment as soon as the diagnosis is certain with regular adjustment to rapidly achieve remission or low disease activity (2,3). Regarding to the 2013 EULAR recommendations (4), the first-line treatment is a conventional synthetic drug modifying arthritis rheumatic disease (csDMARD), such as methotrexate which is the anchor drug in RA. In case of insufficiency or intolerance, the strategy was to add or replace it with a biologic DMARD (bDMARD).

The janus kinases are a family of tyrosine kinase that affect intracellular signaling. When activated, they allow the phosphorylation of STAT proteins, which then migrate into the nucleus, causing the transcription of their targeted genes responsible for the production of pro-inflammatory elements involved in RA (5). So the emergence of new targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), which inhibits this pathway, led to an update of recommendations regarding the management of rheumatoid arthritis in 2017 (6). JAKi were placed on equal basis with bDMARDs, right after csDMARDs failure. Since January 2018, two molecules have their marketing authorization in France in rheumatoid arthritis : tofacitinib and baricitinib.

Phase III trials have demonstrated the efficacy of tofacitinib (7–12) and baricitinib (13–16), in comparison with placebo or TNFi, either in monotherapy or combined with methotrexate. This encouraging data explains the enthusiasm of rheumatologists for this new therapeutic class, especially since these small molecules present some substantial advantages. Indeed, their very short half-life makes the management of adverse events (AE) or planned surgery easier, their oral intake is an appreciated novelty for patients and the absence of immunogenicity bring a comfort in the therapeutic strategy.

Regarding their safety, data from long-term extension studies are now available and highlight generally the same safety profile already known with the bDMARDs, with some minor differences (17–20). For example, herpes zoster infections happened to be more frequent than in placebo arms (19,21–23) and there was a concern regarding a potential elevated risk of venous thrombo-embolic disease (VTED) occurrence with baricitinib compared to placebo

(20,24). Laboratory changes with temporary thrombocytosis and elevation of low-density lipoprotein cholesterol were also reported (18,24,25).

The main objective is to observe in a real-world study the safety profile of JAK inhibitors (JAKi), in a monocentric cohort of RA patients in the university hospital of Bordeaux, in comparison with bDMARDs. The secondary objectives were to describe the profile of patients treated with JAKi during the first year of product availability in France and to evaluate their efficacy compared to bDMARDs in our cohort.

2. Methods

2.1 Study design and population

Every patient visiting the Rheumatology department of the university hospital of Bordeaux between November 1, 2017 (date of the first marketing of a JAKi) and October 10, 2018 with an established diagnosis of RA according to the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria were automatically identified via a diagnostic grid (26). Inclusion criteria were among those RA patients, patients of 18 years or older who received a prescription of a new bDMARDs or tsDMARDs, no matter their history of treatments. A same patient could be included twice or more if his therapeutic strategy was adjusted during the period of interest. In that case, his baseline characteristics were updated. We excluded patients with diagnosis of juvenile arthritis, undifferentiated rheumatic disease or overlap syndrome.

Patients were classified in 2 subgroups depending on the treatment received: JAKi or bDMARDs (including TNFi, rituximab, abatacept, tocilizumab and sarilumab). Some secondary analyses were made by classifying them in 3 subgroups: JAKi, TNFi and “other bDMARDs” including rituximab, abatacept, tocilizumab and sarilumab.

2.2 Baseline characteristics

Data was collected according to a standardized table after examination of patient’s files and if data was missing, attempts were made to reach out the liberal referring rheumatologist, the general practitioner or the patient himself.

At baseline, we collected demographic data (gender, age, ethnic, body mass index (BMI)), medical history of malignancy, diabetes, smoking use, immunization status (pneumococcus, influenza) and the quantiFERON-TB assay status. Then, the following clinical RA-related characteristics were gathered: disease duration, positivity and rate of rheumatoid factor and

anti-citrullinated protein antibodies, presence of structural damages and extra-articular involvement including pulmonary disease, nodules, sicca syndrome and vasculitis. We reported a number of prior treatments and distinguished csDMARDs and bDMARDs, the maximal dose of glucocorticoids received in the last six months before inclusion and the gammaglobulin level in the 6 months preceding the start of the new drug.

Also, we collected data about RA activity (swollen joint count (SJC) and tender joint count (TJC), patient evaluation of activity (0-10), erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm at first hour) and C-reactive protein (CRP) (mg/L)) and the current treatment (bDMARDs, tsDMARDs, csDMARDs and the glucocorticoid dose).

2.3 Follow-up

Data was collected until July 17, 2019, with a maximum follow-up of 12 months.

2.3.1 Adverse-events data

Every AE reported by the rheumatologist referent was collected. We distinguished serious AE (SAE), defined as life-threatening events and/or requiring hospitalization and/or leading to death and/or being the source of disability. When AE did not fulfil those criteria, they were classified as mild or moderate AE. We observed the delay for their occurrence since the first treatment intake and noted if they generated a permanent or temporary discontinuation of the treatment. We sorted the side-effects into major categories : general disorders (including dizziness, asthenia, headaches, paresthesia), allergy (local or systemic), infectious events (with particular distinction for tuberculosis and herpes zoster (HZ)), renal failures, hepatic disorders, major cardio-vascular events, VTED, gastro-intestinal involvement, metabolic disorders (including weight gain and the start of diabetes), the occurrence of malignancy and hematologic laboratory changes. When AE could not be classified, it was sorted in “other” category.

2.3.2 Efficacy data

Regarding to efficacy data, we collected SJC and TJC , the patient global assessment (PGA), ESR and CRP, in order to calculate the 28-joint disease activity score using both ESR and CRP (DAS 28-ESR or DAS 28-CRP). When available, they were collected at a 3-month, 6-month and 12-month follow-up.

2.4 Statistical analysis

Data is reported as the mean \pm standard deviation (SD) for quantitative variables and as number (%) for qualitative variables. When the normality test was satisfied a two-tailed Student's t-test was used to compare the different populations. When the normality test was not satisfied, the Mann-Whitney and Wilcoxon tests were used. Comparison tests for qualitative variables were performed using Chi-square analysis or Fisher's exact test when necessary. Analysis were made with the software STATA 13. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

2.5 Role of the funding source

This study did not receive any funding.

3. Results

2.1 Population characteristics

129 patients were included in the study. Their demographic and clinical characteristics at baseline are presented in Table 1. They were mostly women (72%) with a mean age of 58 years (SD ± 14). There was no difference regarding clinical and biological markers of disease activity at baseline between the two groups. Regarding to the flu-vaccination, patients in the JAKi group were interestingly less immunized than other patients ($p=0.02$) but this difference did not exist with the pneumococcus vaccination.

Disease duration was significantly higher in JAKi group than in bDMARDs group (mean of 182 ± 121 vs 84 ± 109 months, $p < 10^{-4}$). In comparison with bDMARDs, JAKi patients had more structural damages (83% vs 51%, $p < 10^{-4}$), and a higher number of previous treatments (6 ± 3 vs 3 ± 2 , $p < 10^{-4}$), either regarding to csDMARDs (2 ± 1 vs 2 ± 1 , $p = 0.003$) or bDMARDs (4 ± 2 vs 1 ± 1 , $p < 10^{-4}$).

At baseline, 47 patients were treated by JAKi, 43 by TNFi and 39 by other bDMARDs: 5 patients received rituximab, 12 abatacept and 22 an IL-6 inhibitor (15 tocilizumab and 7 sarilumab) (Table 2). 72% of patients had a combination therapy, with no difference between the group JAKi and bDMARDs (66% vs 76%, $p = 0.6$).

When baseline characteristics were compared by classifying patients in 3 subgroups (JAKi, TNFi and "other bDMARDs"), results were similar except for the glucocorticoid dose received at baseline and in the previous 6 months, which was higher in the "other bDMARDs" group ($p = 0.05$ and $p = 0.03$ respectively) (Table S1). This analysis interestingly highlights that the

number of previous bDMARDs in the TNFi group was 0.6 ± 1 , meaning that they were mostly prescribed to patients with early-RA, naïve of biotherapies whereas JAKi were prescribed after multiple bDMARDs failure.

3.2 Adverse events

3.2.1 Generality

We reported 123 AE : 40 in the JAKi group (1 SAE and 39 mild to moderate AE) and 83 in the bDMARDs group (12 SAE and 71 mild to moderate AE). The distribution of AE is described in Table 4 and was dominated by infectious events (25.6%).

Focusing on the 40 AE in the JAKi group, the 3 most represented categories were infection in 42.5% of cases, general disorders in 17.5% of cases and 10% were considered in “other” category. Those 4 events were multiple spontaneous hematoma with no biological abnormality, occurrence of xanthelasma, erectile dysfunction and the beginning of a lower limb arteriopathy.

We reported more allergic reactions in the bDMARDs group ($p = 0.05$), and this difference was even more significant when directly confronting JAKi and TNFi (1 event vs 10, $p = 0.005$) (Table S2). It concerned systemic reaction but also cutaneous eruption, easily understandable because of their different mode of administration.

We compared characteristics of patients having AE in the JAKi group and in the bDMARDs group (Table 4), hoping to define some characteristics that would encourage the rheumatologist to prescribe one or another molecule. There was more polypharmacy in JAKi patients with AE occurrence ($p = 0.05$). They also had a higher disease duration, more structural damages and more history of RA treatments, but this difference already existed at baseline.

3.2.2 Serious adverse events

The number of SAE per patient tended to be higher in the bDMARDs group ($p = 0.07$)

The only SAE in the JAKi group was a first episode of multi-dermatoma HZ in a 29 year-old patient receiving tofacitinib for 6 months after 4 bDMARDs failure, in association with methotrexate and 7 mg of glucocorticoid. It led to a hospitalization and required intra-venous specific treatment.

In the TNF group, we recorded two systemic allergic reactions requiring short hospitalization for surveillance, one viral infection with cytolysis, fever, elevation of CRP and abdominal pain also monitored during a short hospitalization. Then, a 56-year old patient, treated by adalimumab and methotrexate for 9 months, developed a peritoneal infection due to

mycobacterium tuberculosis. This patient was ACPA and RF positive with structural damages and extra-articular involvement (pulmonary nodules). His QuantiFERON-TB Gold test was negative at baseline. He was a current smoker and diabetic but received no glucocorticoid in the last 6 months. Rapidly after the beginning of appropriate treatment, he was transferred to an intensive care unit because of a septic shock due to two bacteria (*Citrobacter freundii* and *Klebsiella oxytoca*) and secondary to a *Bacteroides fragilis* bacteraemia. He was hospitalized for 4 months. Finally, a 47-year old woman, receiving golimumab for 5 months developed a Fournier gangrene. This event led to the diagnosis of a rectal adenocarcinoma complicated with metastases. She was ACPA-positive, received 5 mg of prednisone and had no other medical history.

Regarding to the other bDMARDs, an 87-year old woman died 7 months after the introduction of abatacept in the aftermath of a major stroke. A 50-year old man was hospitalized for an infectious colitis, eleven months after the beginning of abatacept. He had an elevated body mass index of 32, received concurrently 7 mg of glucocorticoid and was a former smoker. A 72-year old man known for a stage 4-CKD treated by tocilizumab for 3 months developed an acute renal failure with nephrotic syndrome. Iatrogenic etiology was confirmed with a renal biopsy and he retrieved his baseline renal function after the discontinuation of treatment. Finally, a 68-year old woman, receiving tocilizumab for 2 months had a myocardial infarction. None of the 5 and 7 patients receiving rituximab and sarilumab respectively presented a SAE.

3.2.3 Infectious adverse events

The most represented category of AE was infection (n = 43/123, 35%): 17 in the JAKi group and 26 in the bDMARDs group including 14 for TNFi. There were 10 bronchitis, 8 infections of the upper respiratory tract, 5 recurrent herpes simplex infections, 4 urinary tract infections (including 1 pyelonephritis), 4 gastro-intestinal infections, 3 erysipelas, 2 HZ, 2 dental abscesses, 1 Fournier gangrene, 1 cellulitis of the face and 1 tuberculosis complicated of 2 bacterial septic shocks.

A patient receiving a bDMARD had on average more infection compared to a patient receiving a JAKi (p = 0.05). When comparing 3 subgroups, it tends to be truer with TNFi (p = 0.07) than with other bDMARDs (p = 0.09). Moreover, 6 of the 7 serious infections happened in the bDMARDs group (5 under TNFi and one under abatacept).

Among the 17 infectious AE in the JAKi group, we counted 4 infections of the upper respiratory tract, 4 bronchitis, 3 patients with recurrent labial herpes simplex infection, 1 HZ, 1 urinary tract infection, 1 dental abscess, 1 gastro-enteritis and 1 cellulitis of the face.

Leave out to the characteristics of patients having infection between JAKi group and bDMARDs group, there was no difference other than those already significant at baseline (Table S3). Focusing on characteristics of patients with infection (Table 5), we found that their BMI was higher ($p = 0.01$). Indeed, JAKi and bDMARDs patients with infection had an average BMI of 28 ($SD \pm 5$) and 30 ($SD \pm 7$) respectively, and patients with no infection no matter the treatment received had an average BMI of 25 ($SD \pm 6$). There was no other difference between those two populations.

3.2.4 Discontinuation due to AE

31 patients discontinued their treatment because of AE. 11 in both TNFi and JAKi groups, representing respectively 25.6% and 23.4%, 41% in IL-6 inhibitors group (3 out of 7 patients with sarilumab and 6 out of 15 patients with tocilizumab). No patient treated by rituximab or abatacept stopped their treatment because of AE. Causes of discontinuation were heterogenous: 10 for infections, 10 for general disorders, 7 for allergic reactions (5 local and 2 systemics), 3 for hepatic cytolysis, 1 for myocardial infarction, 1 after reconsideration of benefit/risk balance after diagnosis of obliterant arteriopathy of lower limbs, 3 for kidney failures and 1 for apparition of lower limbs edema. Especially in the JAKi group, the major cause of stoppage was general disorders (dizziness and asthenia).

3.3 Efficacy

We compared efficacy data between inclusion and month 6 (Figure 1). Concerning JAKi, there was a statistically significant decrease in the TJC from 6 ± 6 to 2 ± 4 ($p = 0.001$) and the DAS 28-CRP from 4.7 ± 1.5 to 3.7 ± 1.6 ($p = 0.003$). There was a numerical decrease of the DAS 28-ESR and the SJC but not significant. However, CRP and ESR rate tended to increase in an insignificant way.

IL-6 inhibitors had the most interesting results, as there was a significant decrease of every collected data : TJC, SJC, PGA, CRP, ESR, DAS 28-CRP and DAS 28-ESR ($p < 0.05$ for each) Concerning TNFi, we found a significant decrease of the TJC, SJC, DAS 28-CRP, DAS 28-ESR and PGA ($p < 0.05$ for each). There was no significant change in any variable for both abatacept and rituximab.

3.4 Therapeutic persistence

At 12 months, there were 8 patients lost to follow-up. Data was available for 43 patients (92%) in the JAKi group, 40 patients (93%) in the TNFi group and 38 (97%) for the other bDMARDs. The highest therapeutic persistency rate was found for abatacept (82%) and rituximab (60%), then the JAKi with a rate of 51%, and the TNFi (40%), to end with IL-6 inhibitors (27%) (Figure 2).

In the JAKi group 21 patients discontinued permanently their treatment. In addition to the 11 discontinuation due to AE, we gathered 3 cessation because of primary inefficacy, 1 for secondary inefficacy and 8 for partial efficacy.

4. Discussion

This study shows that there is quite a similar safety profile between JAKi and bDMARDs concordant with available data in the literature. Moreover, in our knowledge this is the first study comparing the efficacy and safety of JAKi and bDMARDs in real-life experience.

We identified a very distinctive profile of patients initiating a JAKi in the first year of marketing. They have a longer disease duration, more previous therapeutics (csDMARDs and bDMARDs) and more frequently structural damages, meaning that their RA is more severe and refractory. They represent a group of RA patients at the end of therapeutic options who waited for the arrival of new drugs. This explains that the year following their marketing authorization, JAKi were more prescribed than TNFi although TNFi are still considered as the anchor targeted DMARD to treat RA. However, regarding to early-RA in our cohort, TNFi remains the preponderant treatment. Yet, as severe and refractory as RA is in the JAKi group, the disease activity and inflammatory variables are not different than in the other groups and neither is the glucocorticoid dose received 6 months before baseline or at baseline. In our population, combination therapy rate is similar between JAKi and bDMARDs and even between JAKi and TNFi, though there is no risk of immunogenicity and baricitinib can be prescribed in monotherapy with the same efficacy (16).

Then, regarding to the safety, the most frequent AE is infection accordingly to data found in previous clinical trials with a similar global rate of 30% (17). This result is comforting because of the inclusion of “real-life” patients with potential immunosuppressive comorbidities. However, infections appear to be more frequent and more severe in the

bDMARDs group than in the JAKi group. This is not concordant with available data in the literature where infection rate is similar between those therapeutics (12,13). The difference cannot be explained by the characteristics of our population as JAKi patients are supposed to be more fragile for the reasons described above. As in the literature, the most common infection in JAKi group concerns the upper respiratory tract and bronchitis. We did not report any cases of pneumonia, though reported as the most frequent serious infection in clinical randomized trials and even more so surprisingly that our JAKi population is less vaccinated, especially against influenza.

Comparatively to previous studies (19,21,23,27), our follow-up does not show a higher risk of HZ in patients receiving JAKi compared to bDMARDs. This result could be explained by our small sample size, short follow-up duration and also by an almost exclusively caucasian population. Indeed, the prevalence of HZ is higher in Asian patients (18,22,28). We record 2 HZ: one patient receiving tofacitinib and one receiving intra-venous infusion of tocilizumab, both associated with methotrexate. Still, the patient receiving JAKi developed a more severe infection (multi-dermatomal).

The elevation of tuberculosis occurrence is well described in RA population with a 2 to 4-fold increased risk (29,30) and even more in RA patients receiving TNFi (31,32). The risk is not yet completely established for JAKi, as occurrence rate in long-term extension study are similar to those in general population. In our study, we describe only one case in a TNFi-treated-patient, although patients are supposed to be more robust in this population.

The only characteristic appearing to be associated with infection is an elevated BMI. The usual risk factors of infection such as age, diabetes or current smoking are not more preponderant in our patients having infection. The other notable results are that patients who received glucocorticoid infusion or treated in association with csDMARDs do not have more infectious events.

Regarding to the alert about deep vein thrombosis and pulmonary embolism, there is no case reported for patients receiving either 2 or 4 mg of baricitinib. The risk of developing VTED seems higher in RA patients than in the general population (33), but it is for the first time the subject of a specific alarm, in baricitinib clinical trials (20,24). This data suggests that the treatment itself increases the risk of VTED. One study observes the risk of VTED occurrence between TNFi and tofacitinib and did not find any difference (34). Until more accurate data is available, caution should be exercised.

The difficulty of real-life studies is that unfortunately biological controls are not perfectly done or standardized, coming from either the patient or the referent practitioner's

negligence. In the end, we have not many data concerning the laboratory changes whether regarding platelets, white cells count or the occurrence of dyslipidemia. It allows us to be aware of this issue and try to be more careful in the future.

JAKi permanent discontinuation rate because of AE is around 23%. Our findings are concordant with the literature concerning the tofacitinib (17–19,28). However, the discontinuation rate concerning baricitinib varies from 8% to 14% in shorter studies than those realized with tofacitinib (6 months to 1 year vs 5 to 9 years) (13,15,35), it stays stable around 11% in a 5-year follow-up study (20). Also, in our cohort, the percentage of discontinuation because of AE was similar between JAKi and bDMARDs.

Finally, regarding the efficacy data, results are a little bit disappointing as JAKi only proved their effect on decreasing the DAS 28-CRP and the TJC. Of course, the numbers come from a short study time (6 months), but during the same period TNFi appear to be more interesting with a decrease of DAS 28-CRP and ESR, TJC, SJC and PGA. However, this difference must be weighted by the very specific profile of our JAKi patients, which have principally old and refractory RA at the end of therapeutic options. Moreover, in the end, the persistency rate of JAKi, which reflect both efficacy and safety, is similar or even higher than TNFi's. The next notable result is IL-6 inhibitors appearing to be the most effective treatment although its persistency rate is the worst, probably because of a worse safety. This data should be interpreted with precaution because of the small size of our groups and the short duration of follow-up.

The cohort analysis should be extended to acquire data with a longer follow-up, which constitutes the main limit of this work, in addition to the absence of control arm. The other limitation remains in the difficulty to obtain some information because of incomplete medical records and memory bias when patients or referent practitioners are directly contacted. In that way a multicentric, with extended follow-up and careful fulfilling of the data registry seems required.

The interesting thing that might happen in the further analysis is a complete inversion of the characteristic of the population receiving a JAKi and a TNFi. Indeed, if the studies continue to be as reassuring as this one regarding the safety and efficacy of the tsDMARDs, their numerous advantages will increase the enthusiasm for their prescription. They will probably be proposed immediately right after csDMARDs failure, so in a population with a

shorter disease course and less therapeutics history. In this case, safety and efficacy profiles could change and should be reassessed.

REFERENCES

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. oct 2016;388(10055):2023-38.
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA TREATMENT RECOMMENDATIONS. *Arthritis & Rheumatology*. janv 2016;68(1):1-26.
3. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. juin 2017;76(6):948-59.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 mars 2014;73(3):492-509.
5. Clark JD, Flanagan ME, Telliez J-B. Discovery and Development of Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Inflammatory Diseases: Miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry*. 26 juin 2014;57(12):5023-38.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. juin 2017;76(6):960-77.
7. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. 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. *The Lancet*. févr 2013;381(9865):451-60.
8. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 9 août 2012;367(6):495-507.
9. Kremer J, Li Z-G, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 20 août 2013;159(4):253.
10. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 19 juin 2014;370(25):2377-86.
11. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. 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 & Rheumatism*. mars 2013;65(3):559-70.

12. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 9 août 2012;367(6):508-19.
13. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 16 févr 2017;376(7):652-62.
14. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 31 mars 2016;374(13):1243-52.
15. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. janv 2017;76(1):88-95.
16. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. mars 2017;69(3):506-17.
17. Wollenhaupt J, Lee E-B, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019 [cité 17 août 2019];21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6451219/>
18. Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, Sugiyama N, Yuasa H, Toyozumi S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. déc 2016 [cité 27 juill 2019];18(1). Disponible sur: <http://arthritis-research.com/content/18/1/34>
19. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. juill 2017;76(7):1253-62.
20. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *The Journal of Rheumatology*. janv 2019;46(1):7-18.
21. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 févr 2019;58(Supplement_1):i34-42.
22. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. oct 2014;66(10):2675-84.
23. Zhang Z, Deng W, Wu Q, Sun L. Tuberculosis, hepatitis B and herpes zoster in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. mars 2019;11(4):321-33.

24. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, Rooney TP, Witt S, Walls CD, et al. Cardiovascular Safety During Treatment with Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ). 21 janv 2019;
25. Qiu C, Zhao X, She L, Shi Z, Deng Z, Tan L, et al. Baricitinib induces LDL-C and HDL-C increases in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in Health and Disease* [Internet]. déc 2019 [cité 27 juill 2019];18(1). Disponible sur: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-019-0994-7>
26. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* sept 2010;62(9):2569-81.
27. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-World Comparative Risks of Herpes Virus Infections in Tofacitinib and Biologic-Treated Rheumatoid Arthritis Patients. *Ann Rheum Dis.* oct 2016;75(10):1843-7.
28. Lee EB, Yamanaka H, Liu Y, Tsai W, Chen C, Kwok K, et al. Efficacy and safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in patients from the Asia-Pacific region: Post-hoc analyses of pooled clinical study data. *Int J Rheum Dis.* juin 2019;22(6):1094-106.
29. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Alvaro I, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology.* 1 juill 2003;30(7):1436-9.
30. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology.* oct 2014;53(10):1872-85.
31. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 juin 2015;74(6):1212-7.
32. Baronnet L, Barnetche T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Schaeffer T. Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. *Joint Bone Spine.* mai 2011;78(3):279-84.
33. Chung W-S, Peng C-L, Lin C-L, Chang Y-J, Chen Y-F, Chiang JY, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 oct 2014;73(10):1774-80.
34. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology.* 2019;71(6):892-900.
35. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. 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. The Lancet. juill
2017;390(10093):457-68.

TABLES ET FIGURES

Table 1 : Demographic and clinical characteristics of the population

	Global population (n=129)	JAKi population (n=47)	bDMARDs population (n=82)	p
Demographic characteristics				
Gender, female, n (%)	93 (72)	37 (79)	56 (68)	0.2
Age, mean ± SD	58 ± 14	55 ± 14	58 ± 14	0.2
Ethnic				
Caucasian, n (%)	120 (93)	46 (97.9)	74 (90)	0.3
Black, n (%)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	
Arabian, n (%)	7 (5)	1 (2)	6 (7)	
Smoking				
Actual, n (%)	33/122 (27)	11/43 (26)	22/79	0.8
Ceased, n (%)	31/122 (25)	10/43 (23)	21/79	
BMI, mean ± SD	27 ± 6, n=108	28 ± 7, n=39	26 ± 6, n=69	0.1
History of malignancy, n (%)	24/128 (19)	6/46 (13)	18 (22)	0.4
Diabetes				
Type 1, n (%)	2/128 (1.6)	0/46 (0)	2 (2)	0.7
Type 2, n (%)	13/128 (10)	4/46 (9)	9 (11)	
Nb of drugs, mean ± SD	5 ± 3, n=111	5 ± 3, n=38	5 ± 3, n=73	0.6
Quantiferon				
Negative, n (%)	99/109 (91)	31/32 (97)	68/77 (88)	0.5
Positive, n (%)	7/109 (6)	1/32 (3)	6/77 (8)	
Uninterpretable, n(%)	3/109 (3)	0/32 (0)	3/77 (4)	
Influenza vaccine, n (%)	42/77 (55)	10/27 (37)	32/50 (64)	0.02
Pneumococcus vaccine				
Complete, n (%)	55/107 (51)	17/36 (47)	38/71 (54)	0.8
Partial, n (%)	40/107 (37)	15/36 (42)	25/71 (35)	
Gammaglobulin level in last 6 months, mean ± SD	10.6 ± 3.1, n=70	10.4 ± 2.4, n=20	10.6 ± 3.3, n=50	0.9
RA characteristics				
Disease duration (months), mean (SD)	120 ± 122	182 ± 121	84 ± 109	< 10 ⁻⁴
RF positive				
1-3 N, n (%)	5/126 (4)	2/44 (4.5)	3 (4)	0.5
> 3 N, n (%)	104/126 (83)	34/44 (77)	70 (85)	
ACPA positive				
1-3 N, n (%)	6/127 (5)	2/45 (4.5)	4 (5)	0.9
> 3 N, n (%)	100/127 (78)	35/45 (78)	65 (79)	
Structural damages, n (%)				
Extra-articular involvement, n (%)	36 (28)	16 (34)	20 (24)	0.2
Nb of therapeutic line, mean ± SD	4 ± 3	6 ± 3	3 ± 2	< 10 ⁻⁴
Nb of csDMARDs, mean ± SD	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	0.003
Nb of bDMARDs, mean ± SD	2 ± 2	4 ± 2	1 ± 1	< 10 ⁻⁴
Max. glucocorticoid dose in last 6 months, mean ±SD	10 ± 15	6 ± 9	12 ± 18	0.08
Glucocorticoid infusion in previous 6 months, n (%)	11 (9)	3 (6.5)	8 (10)	0.7

SD = standard deviation ; BMI = body mass index ; Nb = number ; RF = rheumatoid factor ; ACPA = anti-citrullinated protein antibody ; csDMARD = conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug ; bDMARD = biological DMARD ; Max. = maximal. When effective are not specified It means that data were collected for the entire group.

Table 2 : Therapeutic, clinical and biological characteristics at baseline

	Global population (n=129)	JAKi population (n=47)	bDMARDs (n=82)	p
Therapeutics at baseline				
TNF inhibitors, n (%)	43 (33)		43 (52)	
Etanercept, n (%)	26 (20)		26 (61)	
Infliximab, n (%)	7 (5.2)		7 (16)	
Adalimumab, n (%)	9 (7)		9 (21)	
Golimumab, n (%)	1 (0.8)		1 (2)	
Abatacept, n (%)	12 (9.3)		12 (15)	
IL-6 inhibitors, n (%)	22 (17)		22 (27)	
Tocilizumab, n (%)	15 (12)		15 (38)	
Sarilumab, n (%)	7 (5)		7 (18)	
Rituximab, n (%)	5 (4)		5 (6)	
JAK inhibitors, n(%)	47 (36.5)	47 (100)		
Baricitinib 2 mg, n (%)	2 (1.5)	2 (4)		
Baricitinib 4 mg, n (%)	32 (25)	32 (68)		
Tofacitinib 10 mg, n (%)	13 (10)	13 (28)		
Association with csDMARDS, n (%)	93 (72)	31 (66)	62 (76)	0.6
Methotrexate, n (%)	87 (67)	29 (62)	58 (71)	
Leflunomide, n (%)	4 (3)	1 (2)	3 (4)	
Salazopyrine, n (%)	2 (2)	1 (2)	1 (1)	
Glucocorticoid dose (mg), mean ± SD	6.6 ± 10.2, n=128	5.5 ± 7.0 n=46	7.3 ± 11.6	0.4
Clinical data at baseline				
TJC, mean ± SD	6 ± 6, n=126	6 ± 6	6 ± 7, n=79	0.9
SJC, mean ± SD	4 ± 4, n=126	3 ± 4	4 ± 5, n=79	0.2
PGA, mean ± SD	5 ± 2, n=125	5 ± 2	6 ± 2, n=78	0.8
DAS 28-ESR, mean ± SD	4.5 ± 1.5, n=105	4.4 ± 1.7, n=36	4.6 ± 1.5, n=69	0.6
Biological data at baseline				
Platelets (G/L), mean ± SD	284 ± 104, n=110	278 ± 89, n=42	288 ± 113, n=68	0.6
HDL (g/dL), mean ± SD	0.6 ± 0.3, n=22	0.59 ± 0.11, n=4	0.63 ± 0.35, n=18	0.8
LDL (g/dL), mean ± SD	1.2 ± 0.4, n=22	1.16 ± 0.17, n=4	1.24 ± 0.39, n=18	0.8
CRP (mg/L), mean ± SD	16 ± 23, n=126	12 ± 15, n = 45	18 ± 27 n=81	0.2
ESR (mm), mean ± SD	30 ± 25, n=111	27 ± 24, n=38	31 ± 25, n=73	0.4

csDMARD = conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug ; HDL = high density lipoprotein cholesterol ; LDL = low density lipoprotein cholesterol ; CRP = C-reactive protein ; ESR = erythrocyte sedimentation rate ; TJC = tender joint count ; SJC = swollen joint count ; PGA = pain global assessment ; ESR = erythrocyte sedimentation rate ; DAS 28-ESR = disease activity score for 28 joints using ESR. When effective are not specified It means that data were collected for the entire group.

Table S1 : Baseline characteristics when classifying patients in 3 subgroups

	JAKi population (n=47)	TNFi population (n=43)	« other bDMARDs » population (n=39)	JAKi vs TNFi (p)	JAKi vs « other bDMARDs » (p)
Demographic characteristics					
Gender, female, n (%)	37 (79)	33 (77)	23 (59)	0.8	0.047
Age, mean ± SD	55 ± 14	59 ± 14	59 ± 13	0.2	0.28
Ethnic				0.17	0.33
Caucasian, n (%)	46 (98)	38 (88)	36 (92)		
Black, n (%)	0 (0)	2 (5)	0 (0)		
Arabian, n (%)	1 (2)	3 (7)	3 (8)		
Smoking				0.92	0.39
Actual, n (%)	11/43 (26)	11/41 (27)	11/38 (29)		
Ceased, n (%)	10/43 (23)	8/41(19.5)	13/38 (34)		
BMI, mean (SD)	28 ± 6.5, n=39	25.6 ± 5, n=33	26.7 ± 7, n=36	0.08	0.37
History of malignancy, n (%)	6/46 (13)	7 (16)	11 (27)	0.6	0.17
Diabetes				0.25	1
Type 1, n (%)	0/46 (0)	2 (5)	0 (0)		
Type 2, n (%)	4/46 (9)	6 (14)	3 (8)		
Nb of drugs, mean ± SD	5 ± 3, n=38	5 ± 2, n=36	6 ± 3, n=37	0.17	0.77
Quantiferon				1	0.11
Negative, n (%)	31/32 (97)	39/41 (95)	29/36 (80.5)		
Positive, n (%)	1/32 (3)	1/41 (2.4)	5/36 (14)		
Uninterpretable	0/32 (0)	1/41 (2.4)	2/36 (5.5)		
Influenza vaccine, n (%)	10/27 (37)	15/23 (65)	17/27 (63)	0.047	0.057
Pneumococcus vaccine				0.78	0.18
Complete, n (%)	17/36 (47)	14/34 (41)	24/37 (65)		
Partial, n (%)	15/36 (42)	17/34 (50)	8/37 (22)		
RA characteristics					
Disease duration	183 ± 121	75 ± 100	95 ± 119	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴
RF positive				1	0.05
1-3 N, n (%)	2/44 (4.5)	3 (7)	0		
> 3 N, n (%)	34/44 (77)	33 (77)	37 (95)		
ACPA positive				0.7	0.55
1-3 N, n (%)	2/45 (4.5)	4 (9.3)	0		
> 3 N, n (%)	34/45 (78)	32 (74)	33 (85)		
Structural damages, n (%)	39 (83)	21 (48.8)	21 (54)	0.001	0.003
Extra-articular involvement, n (%)	16 (34)	10 (23)	10 (26)	0.26	0.4
Nb of therapeutic line, mean ± SD	6 ± 3	2 ± 2	3 ± 2	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴
Nb of csDMARD mean ± SD	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	0.006	0.037
Nb of bDMARD, mean ± SD	4 ± 2	0.6 ± 1	2 ± 1	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴
Max. glucocorticoid dose in last 6 months, mean ± SD	7 ± 9, n=43	10 ± 17, n=41	14 ± 19, n=35	0.28	0.03
Glucocorticoid infusion in previous 6 months, n (%)	3/46 (6.5)	3 (7)	5/38 (13)	1	0.46
Glucocorticoid dose (mg) at baseline, mean ± SD	6 ± 7, n=46	4.5 ± 7	10 ± 15	0.5	0.05
TJC, mean ± SD	6 ± 6	5 ± 6	7 ± 7, n=36	0.4	0.48
SJC, mean ± SD	3 ± 4	4 ± 4	5 ± 6, n=36	0.73	0.14
PGA, mean ± SD	5 ± 2	6 ± 2	5 ± 2, n=36	0.75	0.94
DAS 28-ESR, mean ± SD	4.4 ± 1.7, n=36	4.4 ± 1.2, n=37	4.8 ± 1.7, n=32	0.96	0.37

SD = standard deviation ; BMI = body mass index ; Nb = number ; RF = rheumatoid factor ; ACPA = anti-citrullinated protein antibody; csDMARD = conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug ; bDMARD = biological DMARD ; Max. = maximal ; TJC = tender joint count ; SJC = swollen joint count ; PGA = pain global assessment ; ESR = erythrocyte sedimentation rate ; DAS 28-ESR = disease activity score for 28 joints using ESR. When effective are not specified It means that data were collected for the entire group.

Table 3 : Adverse events analysis

	Global population (n=129)	JAKi population (n=47)	bDMARD population (n=82)	p
Adverse events characteristics				
Mild to moderate AE, n	110	39	71	
Mild to moderate AE per patient, mean ± SD	0.9 ± 1	0.8 ± 0.9	0.9 ± 1	0.9
Nb of patients having mild to moderate AE, n (%)	68 (52.7)	25 (53.2)	43 (52)	0.9
Serious AE, n	13	1	12	
Serious AE per patient, mean ± SD	0.1 ± 0.4	0.02 ± 0.02	0.1 ± 0.5	0.07
Nb of patients having severe side effects, n (%)	10 (7.8)	1 (2)	9 (11)	0.09
Delay of first AE occurrence (days), mean ± SD	92 ± 76, n=56	82 ± 72, n=38	97 ± 79, n=18	0.5
Delay of second AE occurrence (days), mean ± SD	199 ± 88, n=19	156 ± 75, n=5	214 ± 89, n=14	0.1
Discontinuation,				
Temporary, n (%)	11 (8.5)	5 ()	6 (7)	0.5
Permanent, n (%)	31 (24)	11 (23.4)	20 (24)	0.9
Death, n (%)	1 (0.8)	0 (0)	1 (1)	1
Adverse events categories				
Allergy	13	1	12	0.05
Local, n(%)	11 (8.5)	1 (2)	10 (12)	
Systemic, n(%)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	
General disorders, n(%)	20 (15.5)	7 (15)	13 (16)	0.9
Thrombocytopenia, n (%)	4 (3)	0 (0)	4 (5)	0.3
Neutropenia, n (%)	4 (3)	1 (2)	3 (4)	1
Metabolic disorders, n(%)	6 (5)	3 (6)	3 (4)	0.7
Hepatic cytolysis, n(%)	5 (4)	2 (4)	3 (4)	1
Kidney failure, n(%)	3 (2)	0 (0)	3 (4)	0.3
GI disorders, n(%)	7 (5)	3 (6)	4 (5)	0.7
Infectious events				
Patients having infection, n(%)	33 (26)	15 (32)	18 (22)	0.2
1 episode, n(%)	25 (76)	14 (93)	11 (13)	0.03
2 episodes, n(%)	6 (18)	0 (0)	6 (7)	
3 episodes, n(%)	2 (6)	1 (7)	1 (1)	
Nb of infectious event, n	43	17	26	
Nb of infection per patient, mean ± SD	1.3 ± 0.6	1.1 ± 0.5	1.4 ± 0.6	0.05
Tuberculosis, n(%)	1 (0.8)	0 (0)	1 (1)	1
Herpes zoster, n(%)	2 (2)	1 (2.1)	1 (1)	1
Herpetic recurrence, n(%)	5 (4)	3 (6.4)	2 (2)	0.4
Venous thrombotic disease, n(%)	1 (0.8)	0 (0)	1 (1)	1
Cardiovascular, n(%)	1 (0.8)	0 (0)	1 (1)	1
Malignancy, n(%)	1 (0.8)	0 (0)	1 (1)	1
Other, n(%)	10 (8)	4 (8.5)	6	1

AE = adverse events ; Nb = number ; bDMARD = biological disease modifying antirheumatic drug ; JAKi = JAK inhibitors. When effective are not specified It means that data were collected for the entire group.

Table S2 : Adverse events (AE) analyses considering 3 subgroups

	JAKi population (n=47)	TNFi population (n=43)	« other bDMARDs » population (n=39)	Comparison JAKi versus TNFi (p)	Comparison JAKi versus « other bDMARDs » (p)
Adverse events characteristics					
Mild to moderate AE, n	39 (35)	39 (35)	32 (30)		
Mild to moderate AE per patient, mean ± SD	0.8 ± 0.9	0.7 ± 0.9	1 ± 1.1	0.6	0.55
Nb of patients having mild to moderate AE, n(%)	25 (53.2)	21 (48.8)	22 (56.4)	0.7	0.77
Serious AE, n	1	8	4		
Serious AE per patient, mean ± SD	0.02 ± 0.15	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.3	0.07	0.12
Nb of patients having severe side effects, n (%)	1 (2.1)	5 (11.6)	4 (10.3)	0.1	0.2
Delay of first AE occurrence (days), mean ± SD	82 ± 72, n=18	115 ± 86, n=17	81 ± 71, n=21	0.24	1
Delay of second AE occurrence (days), mean ± SD	156 ± 75, n=5	192 ± 66, n=5	226 ± 102, n=9	0.28	0.16
Discontinuation, <i>Temporary, n (%)</i>	5 (10.6)	2 (4.7)	4 (10.3)	0.44	1
<i>Permanent, n (%)</i>	11 (23.4)	11 (25.6)	9 (23.1)	1	1
Death, n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	1	0.45
Adverse events categories					
Allergy				0.005	0.6
<i>Local, n(%)</i>	1 (2.1)	8 (18.6)	2 (5.1)		
<i>Systemic, n(%)</i>	0 (0)	2 (4.7)	2 (5.1)		
General disorders, n (%)	7 (14.9)	5 (11.6)	8 (20.5)	0.8	0.6
Thrombocytopenia, n (%)	0 (0)	1 (2.3)	3 (7.7)	0.5	0.09
Neutropenia, n (%)	1 (2.1)	0 (0)	3 (7.7)	1	0.33
Metabolic disorders, n (%)	3 (6.4)	2 (4.7)	1 (2.6)	1	0.62
Hepatic cytolysis, n (%)	2 (4.3)	1 (2.3)	2 (5.1)	1	1
Kidney failure, n (%)	0 (0)	1 (2.3)	2 (5.1)	0.5	0.2
GI disorders, n (%)	3 (6.4)	1 (2.3)	3 (7.7)	0.6	
Patients having infection, n (%)	15 (31.91)	10 (23.3)	8 (20.5)	0.5	0.3
1 episode, n (%)	14 (93.3)	6 (60)	5 (62.5)	0.02	0.1
2 episodes, n (%)	0 (0)	4 (40)	2 (25)		
3 episodes, n (%)	1 (6.7)	0 (0)	1 (12.5)		
Nb of infectious event	17	14	12		
Nb of infection per patient, mean ± SD	1.1 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.8	0.07	0.09
Tuberculosis, n (%)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0.48	1
Herpes zoster, n (%)	1 (2.1)	0 (0)	1 (2.6)	1	1
Herpetic recurrence, n (%)	3 (6.4)	1 (2.3)	1 (2.6)	0.62	0.62
Venous thrombotic disease, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	1	0.45
Cardiovascular, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	1	0.45
Malignancy, n (%)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0.48	1
Other, n (%)	4 (8.5)	2 (4.7)	4 (10.3)	0.68	1

SD = standard deviation ; AE = adverse events ; Nb = number ; bDMARD = biological disease modifying antirheumatic drug ; JAKi = JAK inhibitors. When effective are not specified It means that data were collected for the entire group.

Table 4 : Characteristics of patients with AE occurrence either receiving JAKi or bDMARDs

	JAKi patients having AE (n=26)	bDMARDs patients having AE (n=50)	p
Demographic characteristics			
Gender, female, n (%)	21 (81)	35 (70)	0.3
Age, mean ± SD	56 ± 16	60 ± 12	0.2
Ethnic			0.7
Caucasian, n (%)	26 (100)	46 (92)	
Black, n (%)	0	1 (2)	
Arabian, n (%)	0	3 (6)	
Smoking			0.8
Actual, n (%)	6/23 (26)	15/47 (32)	
Ceased, n (%)	5/23 (22)	11/47 (23)	
BMI, mean ± SD	27 ± 6, n=22	27 ± 6, n=40	0.5
History of malignancy, n (%)	4/25 (16)	9	0.8
Diabetes			1
Type 1, n (%)	0 (0)	1/50 (2)	
Type 2, n (%)	3/25 (12)	6/50 (12)	
Nb of drugs, mean ± SD	6 ± 3, n=21	5 ± 3, n=43	0.05
Quantiferon			0.8
Negative, n (%)	19/20 (95)	40/47 (85)	
Positive, n (%)	1/20 (5)	5/47 (11)	
Uninterpretable	0 (0)	2/47 (4)	
Influenza vaccine, n (%)	8/14 (57)	22/31 (71)	0.3
Pneumococcus vaccine			1
Complete, n (%)	12/19 (63)	26/43 (61)	
Partial, n (%)	6/19 (32)	13/43 (30)	
RA Characteristics			
Disease duration (months), mean ± SD	198 ± 119	84 ± 114	< 10 ⁻⁴
RF positive			0.5
1-3 N, n (%)	5/126 (4)	2/44 (4)	
> 3 N, n (%)	104/126 (83)	34/44 (77)	
ACPA positive			0.9
1-3 N, n (%)	6/127 (5)	2/45 (4)	
> 3 N, n (%)	100/127 (78)	35/45 (78)	
Structural damages, n (%)	24 (92)	24 (48)	< 10 ⁻⁴
Extra-articular involvement, n (%)	13 (50)	10 (20)	0.007
Nb of therapeutic line, mean ± SD	7 ± 4	2.5 ± 2	< 10 ⁻⁴
Nb of csDMARDS, mean ± SD	2 ± 1	2 ± 1	0.006
Nb of bDMARDS, mean ± SD	4 ± 3	1 ± 1	< 10 ⁻⁴
Max. glucocorticoid dose in last 6 months, mean ± SD	9 ± 10, n=24	8 ± 11, n=46	0.5
Glucocorticoid infusion in previous 6 months, n (%)	2 (8)	3 (6)	1
Association with csDMARDS, n(%)	19 (73)	38 (76)	0.7
Glucocorticoid (mg), mean (SD)	7 ± 9	7 ± 12	0.2
Gammaglobulin rate (g/sL) in last 6 months, mean ± SD	10 ± 2, n=13	10 ± 3, n=30	0.9
CRP (mg/L) at baseline, mean ± SD	12 ± 14	16 ± 28, n= 49	0.8
ESR (mm) at baseline, mean ± SD	29 ± 27, n= 21	30 ± 25, n=44	0.7
TJC at baseline, mean ± SD	5 ± 5, n=26	7 ± 7, n=48	0.5
SJC at baseline, mean ± SD	3 ± 4, n=26	5 ± 5, n=48	0.2
PGA at baseline, mean ± SD	6 ± 2, n=26	6 ± 2, n=48	0.8
DAS 28-ESR at baseline, mean ± SD	4.4 ± 1.7, n=20	4.7 ± 1.5, n=43	0.5
DAS 28-CRP at baseline, mean ± SD	4.7 ± 1.4	5 ± 1.5, n=47	0.8

SD = standard deviation ; BMI = body mass index ; Nb = number ; RF = rheumatoid factor ; ACPA = anti-citrullinated protein antibody; csDMARD = conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug ; bDMARD = biological DMARD ; Max. = maximal ; TJC = tender joint count ; SJC = swollen joint count ; PGA = pain global assessment ; ESR = erythrocyte sedimentation rate ; DAS 28-ESR/CRP = disease activity score for 28 joints using ESR or CRP . When effective are not specified It means that data were collected for the entire group.

Table S3 : Characteristics of patients with infectious event occurrence receiving either JAKi or bDMARDs

	JAKi patients having infection (n=15)	bDMARDs patients having infection (n=18)	p
Demographic characteristics			
Gender, female, n (%)	12 (80)	11 (61)	0.3
Age, mean ± SD	53 ± 14	61 ± 11	0.1
Ethnic			1
<i>Caucasian, n (%)</i>	15 (100)	17 (94)	
<i>Black, n (%)</i>	0 (0)	1 (6)	
<i>Arabian, n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	
Smoking			0.5
<i>Actual, n (%)</i>	5/13 (39)	4/17 (24)	
<i>Ceased, n (%)</i>	2/13 (15)	5/17 (29)	
BMI, mean ± SD	28 ± 5, n=13	30 ± 7, n=16	0.8
History of malignancy, n (%)	0 (0)	3 (17)	0.2
Diabetes			1
<i>Type 1, n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Type 2, n (%)</i>	3 (20)	3 (17)	
Nb of drugs, mean ± SD	6 ± 3, n=11	5 ± 3, n=16	0.6
Quantiferon			1
<i>Negative, n (%)</i>	13/13 (100)	15/17 (88)	
<i>Positive, n (%)</i>	0 (0)	1/17 (6)	
<i>Uninterpretable</i>	0 (0)	1/17 (6)	
Influenza vaccine, n (%)	5/9 (56)	9/13 (69)	0.7
Pneumococcus vaccine			0.6
<i>Complete, n (%)</i>	8/12 (67)	7/15 (47)	
<i>Partial, n (%)</i>	3/12 (25)	6/15 (40)	
RA Characteristics			
Disease duration (months), mean ± SD	204 ± 136	100 ± 99	0.02
Structural damages, n (%)	13 (87)	9 (50)	0.03
Extra-articular involvement, n (%)	9 (60)	3 (17)	0.01
Nb of therapeutic line, mean ± SD	7 ± 5	3 ± 3	0.005
Nb of csDMARDs, mean ± SD	2 ± 1	2 ± 1	0.1
Nb of bDMARDs, mean ± SD	4 ± 3	1 ± 2	0.002
Maximal dose of glucocorticoids in last 6 months, mean ± SD	6 ± 5, n=13	11 ± 16, n=17	0.9
Glucocorticoid infusion in previous 6 months, n (%)	1 (7)	0 (0)	0.5
Association with csDMARDs, n(%)	11 (73)	13 (72)	0.6
Glucocorticoid (mg) at baseline, mean ± SD	5 ± 4	8 ± 14	0.8
Gammaglobulin rate (g/dL) in last 6 months, mean ± SD	10 ± 3, n=7	10 ± 2, n=10	0.9
CRP (mg/L) at baseline, mean ± SD	16 ± 17	14 ± 16	0.6
ESR (mm) at baseline, mean ± SD	39 ± 30, n = 12	34 ± 29, n = 16	0.6
TJC at baseline, mean ± SD	5 ± 4	7 ± 7	0.9
SJC at baseline, mean ± SD	3 ± 3	4 ± 5	0.8
PGA at baseline, mean ± SD	6 ± 2	6 ± 2	0.5
DAS 28-ESR at baseline, mean ± SD	4.7 ± 1.5, n=12	4.8 ± 1.6, n=16	0.9
DAS 28-CRP at baseline, mean ± SD	5 ± 1.3	5 ± 1.7, n=18	0.7

SD = standard deviation ; BMI = body mass index ; Nb = number ; RF = rheumatoid factor ; ACPA = anti-citrullinated protein antibody ; csDMARD = conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug ; bDMARD = biological DMARD ; Max. = maximal ; TJC = tender joint count ; SJC = swollen joint count ; PGA = pain global assessment ; ESR = erythrocyte sedimentation rate ; DAS 28-ESR/CRP = disease activity score for 28 joints using ESR or CRP . When effective are not specified It means that data were collected for the entire group

Table 5 : Risk factors of infectious events occurrence in the global population

	Patients having infection (n=33)	Patients having no infection (n= 96)	p
Patients characteristics			
Gender, female, n (%)	23 (70)	70 (73)	0.7
Age, mean ± SD	58 (±14)	57 ± 13)	0.8
Smoking			0.9
Actual, n(%)	9/30 (27)	24/92 (25)	
Ceased, n (%)	7/30 (21)	24/92 (25)	
BMI, mean ± SD	29 ± 6, n=29	25 ± 6, n=79	0.01
History of malignancy, n (%)	3/32 (9)	21 (22)	0.4
Diabetes			0.15
Type 1, n (%)	0/32 (0)	2 (2.1)	
Type 2, n (%)	6/32 (18)	7 (7.3)	
Number of drugs	6 (3-8), n=27	5 (3-7), n=84	0.48
Quantiferon			0.86
Negative, n (%)	28/30 (93)	71/79 (89.9)	
Positive, n (%)	1/30 (3.3)	6/79 (7.6)	
Uninterpretable, n(%)	1/30 (3.3)	2/79 (2.5)	
Influenza vaccine, n (%)	14 (63.6)	28 (50.9)	0.3
Pneumococcus vaccine			0.9
Complete, n(%)	15/27 (56)	40/80 (50)	
Partial, n(%)	9/27 (33)	31/80 (39)	
Gammaglobulin level, last 6 months, mean ± SD	10 ± 2	11 ± 3, n=53	0.4
Disease characteristics			
Duration of the disease (months), mean ± SD	147.8 ± 126.7	110.9 ± 120.4	0.14
RF positive	26 (79)	83/93 (89)	0.19
ACPA positive	29 (88)	77/94 (82)	0.3
Maximal dose of glucocorticoids in last 6 months, mean ± SD	8.7 ± 12, n=30	10.5 ± 16, n=89	0.6
Glucocorticoid infusion in last 6 months, n (%)	1/33 (3)	10/94 (11)	0.3
Current treatment			
TNF inhibitors, n (%)	10 (30)	33 (34.4)	0.3
Etanercept, n (%)	4 (12)	22 (23)	
Infliximab, n (%)	2 (6)	5 (5)	
Adalimumab, n (%)	3 (9)	6 (6)	
Golimumab, n (%)	1 (3)	0 (0)	
Abatacept, n (%)	4 (12)	8 (8)	0.5
IL-6 inhibitor, n (%)	3 (9)	19 (20)	0.5
Tocilizumab, n (%)	2 (6)	13 (13.5)	
Sarilumab, n (%)	1 (3)	6 (6)	
Rituximab, n (%)	1 (3)	4 (4)	1
JAK inhibitors	15 (45.5)	32 (33)	0.4
Baricitinib 2 mg, n (%)	0	2 (2)	
Baricitinib 4 mg, n (%)	10 (30)	22 (23)	
Tofacitinib 10 mg, n (%)	5 (15)	8 (8)	
Glucocorticoid dose (mg) at baseline, mean (SD)	6.4 (10)	6.7 (10), n=95	0.9

RF = rheumatoid factor ; ACPA = anti-citrullinated protein antibody ; TNF = tumour necrosis factor ; JAK = Janus kinases ; csDMARDs = conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug ; bDMARD = biological DMARDs ; BMI = body mass index ; SD = standard deviation. When effective are not specified it means that data have been collected for the whole studied group

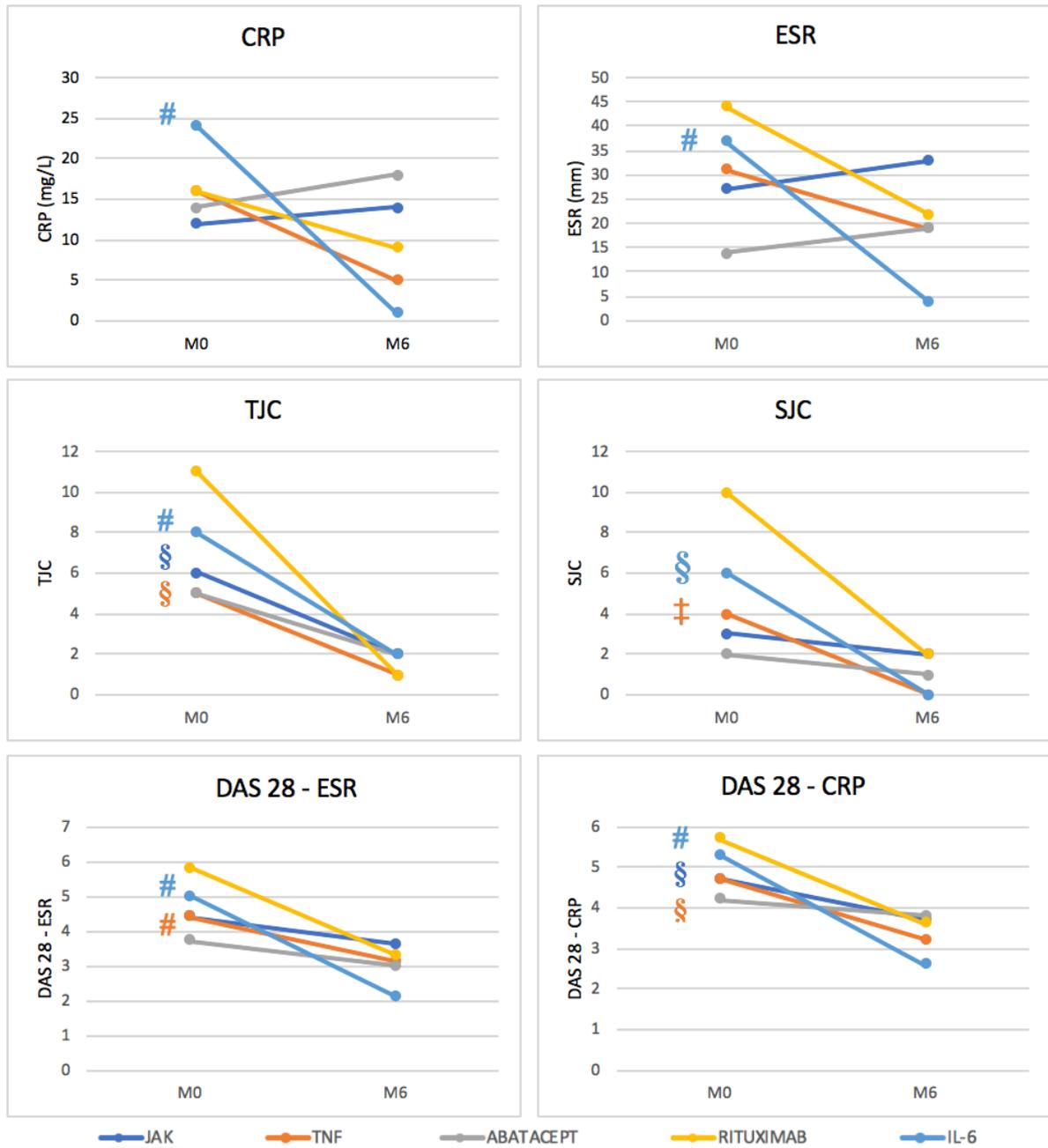


Figure 1 : Efficacy data

Mean C-reactiv protein (CRP), mean erythrocyte sedimentation rate (ESR), mean tender joint count (TJC), mean swollen joint count (SJC), mean 28-joint disease activity score using both ESR and CRP (DAS 28-ESR or DAS 28-CRP) for each therapeutic class are presented. Significant results are presented with following symbols :

corresponding to $p < 0.05$

§ corresponding to $p < 0.01$

‡ corresponding to $p < 0.001$

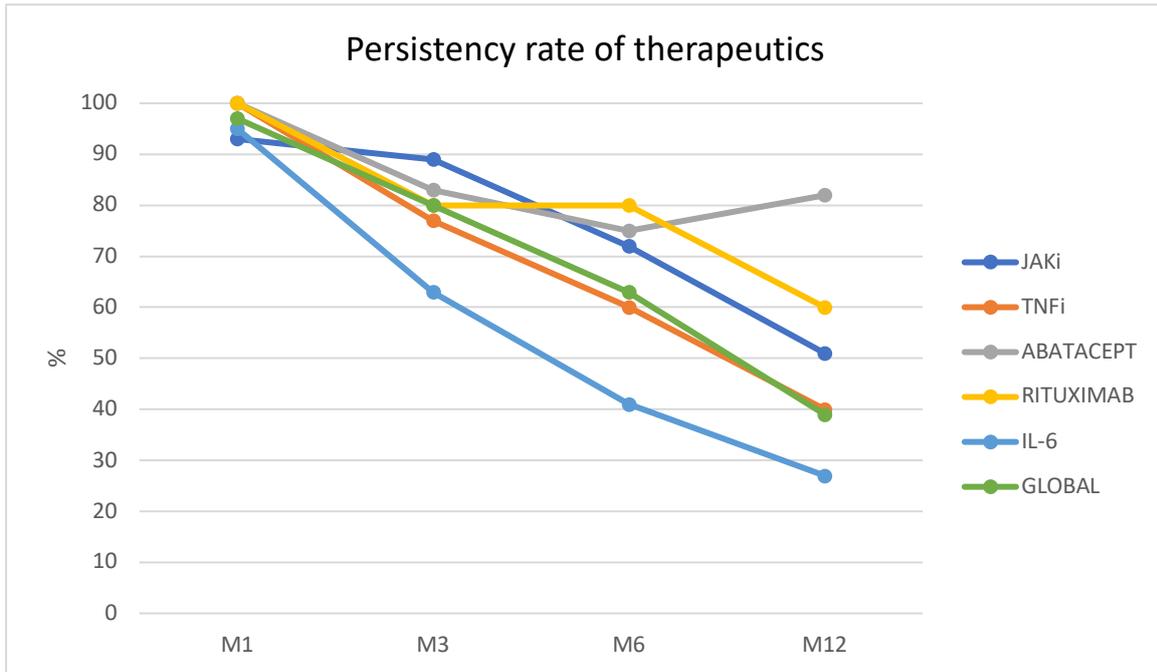


Figure 2 : Persistency rate of therapeutics

Analyses were calculated per-protocol, and effective of each group were as followed :

	M1	M3	M6	M12
Global	129	129	127	121
JAKi	47	47	46	43
TNFi	43	43	42	40
Abatacept	12	12	12	11
Rituximab	5	5	5	5
IL-6	22	22	22	22

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Tolérance et efficacité des inhibiteurs de JAK dans la polyarthrite rhumatoïde en comparaison aux DMARDs biologiques : une étude monocentrique

Objectif : Le but était de comparer dans une étude de vraie vie le profil de tolérance des inhibiteurs de JAK (JAKi) à celui des « drugs modifying rheumatic diseases » biologiques (bDMARDs), chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde (PR) à l'hôpital universitaire de Bordeaux. Les objectifs secondaires étaient d'étudier le profil des patients ayant reçu un JAKi dans la première année de leur commercialisation, et d'en évaluer l'efficacité.

Patients et Méthodes : Nous avons inclus tous les patients PR ayant reçu une prescription de baricitinib, tofacitinib ou bDMARD entre le 1^{er} novembre 2017 et le 10 octobre 2018. Nous avons recueilli les données cliniques et biologiques à l'inclusion puis au cours d'un suivi de 12 mois, avec notification des effets indésirables (EI) survenus.

Résultats : 129 patients ont été inclus. Les patients du groupe JAKi avaient une plus longue durée d'évolution de leur PR, un plus grand nombre de lignes thérapeutiques et une atteinte structurale plus fréquente ($p < 10^{-4}$ pour chaque). 123 EI ont été recueillis, dont 1 sévère dans le groupe JAKi et 12 sévères dans le groupe bDMARDs. L'EI le plus fréquent était les infections, avec une proportion de 32%, et le nombre d'infection par patient était plus élevé dans le groupe bDMARDs ($p = 0.05$). Seuls 2 zoonoses ont été rapportés, un dans chaque groupe, et une tuberculose extra-pulmonaire sous anti-TNF. Il y avait plus d'allergie, locale et systémique sous anti-TNF par rapport aux JAKi ($p = 0.005$). Le pourcentage d'arrêt pour survenue d'effet secondaire était de 23% dans le groupe JAKi et 24% dans le groupe bDMARDs ($p = 0.9$). A 6 mois de leur introduction, les JAKi ont permis de diminuer significativement le DAS 28-CRP de 4.7 (SD \pm 1.5) à 3.7 \pm 1.6 et le nombre d'articulations douloureuses de 6 \pm 6 à 2 \pm 4, tandis que les anti-TNF ont permis une diminution significative du DAS 28-CRP, du DAS 28-VS, et du nombre d'articulations gonflées et douloureuses. A 12 mois, le maintien thérapeutique des JAKi était de 51%, 81% pour l'abatacept, 60% pour le rituximab, 40% pour les anti-TNF et 27% pour les inhibiteurs de l'IL-6.

Conclusion : Dans cette étude de vraie vie, le profil de tolérance du baricitinib et du tofacitinib était acceptable et globalement similaire à celui des traitements existants déjà dans la PR, ce qui est encourageant pour élargir leur utilisation dans le futur.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde, inhibiteurs de JAK, bDMARDs, tolérance, étude de vraie vie

Safety and efficacy of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis compared to biologics DMARDs : a monocentric study

Objectives : We aimed to investigate the safety profile of JAK inhibitors (JAKi) in a real-world cohort of rheumatoid arthritis (RA) patients in the university hospital of Bordeaux, in comparison to biologic drug modifying rheumatic diseases (bDMARDs). Secondary objectives were to study the profile of JAKi patients and to assess their efficacy.

Methods : We included every RA patients receiving a novel prescription for baricitinib, tofacitinib or a bDMARD between November 1, 2017 and October 10, 2018. We collected clinical and biological data at baseline and during a follow-up of 12 months, with a report of every adverse events (AE) occurrence.

Results : 129 patients were included. Patients in the JAKi group had a longer disease duration, a higher history of therapeutics and more structural damages ($p < 10^{-4}$). We reported 123 AE, with no difference between groups. There was 1 serious AE in JAKi group and 12 in bDMARDs group. Considering all patients, the most preponderant AE was infection with an incidence of 32 %, and a higher number of event per patient in the bDMARDs group ($p = 0.05$). We recorded only 2 herpes zoster, one in each group, and one tuberculosis in TNFi group. There was more local and systemic allergic reaction in the TNFi group compared to JAKi ($p = 0.005$). The discontinuation rate because of AE was about 23% in the JAKi group and 24% in the bDMARDs group ($p = 0.9$). After 6 months of treatments, les JAKi allowed to decrease significantly the DAS 28-CRP from 4.7 (SD \pm 1.5) to 3.7 \pm 1.6 and the tender joint count from 6 \pm 6 to 2 \pm 4, whereas TNFi permitted a significant decrease of DAS 28-CRP, DAS 28-ESR, and the tender and swollen joint counts. At 12 months the persistence rate of JAKi was about 51%, 81% for abatacept, 60% for rituximab, 40% for TNFi and 27% for IL-6 inhibitors.

Conclusion : Safety profile of baricitinib and tofacitinib is acceptable, relatively similar to bDMARDs and concordant with clinical trials results, which is comforting for their larger use.

Keywords: Rheumatoid arthritis, JAK inhibitors, bDMARDs, safety, real-word study

Discipline : Rhumatologie

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux 146, rue Léo Saignat 33076 Bordeaux