



HAL
open science

Efficacité et tolérance en vie réelle des inhibiteurs de Janus-kinases dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Valentine Deprez

► **To cite this version:**

Valentine Deprez. Efficacité et tolérance en vie réelle des inhibiteurs de Janus-kinases dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rhumatologie et système ostéo-articulaire. 2020. dumas-03053629

HAL Id: dumas-03053629

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03053629>

Submitted on 11 Dec 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.



Université de Picardie Jules Verne

Faculté de Médecine d'Amiens

Année 2020

Thèse N° 2020 - 127

EFFICACITE ET TOLERANCE EN VIE REELLE DES INHIBITEURS DE JANUS-KINASES DANS LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Spécialité : Rhumatologie

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2020

Par Valentine DEPREZ

Président du jury : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

Membres du jury : Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Vincent GOËB

Remerciements

Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Néphrologie)

Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS

Chef du service de Néphrologie, Médecine interne, Dialyse, Transplantation (Pôle D.R.I.M.E)

Cher Président, Cher Maître,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Mon deuxième semestre dans votre service de Néphrologie m'a grandement apporté et a permis de façonner le médecin que je suis aujourd'hui. Je sais que cette expérience restera une des pierres angulaires du médecin que je souhaite devenir.

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Rhumatologie)

Pôle « Autonomie »

Cher Juge, Cher Maître,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

Je vous remercie également, et avant tout, de l'ensemble de l'enseignement que vous m'avez donné, depuis les bancs de la faculté jusqu'au lit du malade. Votre gentillesse, votre humour et votre sérénité resteront un exemple pour moi. Je n'oublierai jamais non plus les leçons données sur l'importance de l'ouverture au monde (nos initiations à des arts comme le Kendo ou le tir notamment).

Monsieur le Professeur Vincent GOËB

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Rhumatologie)

Chef du service de Rhumatologie

Chef du pôle « Autonomie »

Cher Juge, Cher Directeur, Cher Maître,

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail enrichissant et formateur. Merci pour vos conseils et votre soutien.

Je tenais également à vous remercier pour l'ensemble de l'enseignement apporté au cours de ces années, de votre accueil lors de mon passage en tant qu'externe jusqu'à ce jour. J'espère un jour pouvoir affirmer avec assurance : « je n'essaye plus, je fais ».

Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Gastro-entérologie)

Cher juge,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de juger mon travail.

Merci de l'intérêt que vous avez porté à ce projet, nouvelle preuve que nos spécialités sont voisines et doivent continuer à travailler ensemble. Soyez assuré de mon profond respect.

A mes parents, aucun remerciement ne sera jamais assez grand. Maman, ce n'est pas de la grande psychologie que de dire que ton métier n'est pas étranger à ma décision de devenir médecin... Encore désolée de ne pas avoir fait prof ou appris la guitare mais je sais que je te rends fière à ma manière. Papa, merci de m'avoir montré ce qu'était un travail-passion et de m'avoir appris pourquoi je devais travailler à l'école si je ne voulais pas faire de travail physique : oui, les betteraves ont également probablement leur rôle à jouer dans mon choix de vie. Je sais que tu es tout aussi fier de moi et je vous remercie de me l'avoir toujours dit. Merci de m'avoir donné l'éducation et la confiance en moi nécessaire à m'amener jusqu'ici.

A Cédric, mon plus grand soutien. Là à chaque étape, depuis les bancs de la PACES jusqu'à maintenant, à m'écouter me plaindre et raconter des histoires de travail sans intérêt pour toi avec une patience à toute épreuve. Là dans les moments difficiles de fatigue, de perte de confiance, de remise en question. Là dans les moments de joie, de fierté, d'amusement. Là pour me motiver, m'inciter à travailler et à toujours donner le meilleur de moi-même. Là. Notre amour est la plus belle constante dans l'équation de nos vies. Je t'aime.

A Tatie Laure, merci pour ton soutien, ton amour, ta confiance, ta fierté. Merci de m'avoir transmis l'amour du scientifique et de la rigueur qui m'ont sans aucun doute mené jusqu'ici.

A Jean-Pierre, Papy, Bon-Papa et Rawan.

A Delphine, Thibaut, Laurie, Alexandre, Charles, Gaspard, Simon, Louise et Alice, merci aux plus grands pour votre soutien depuis toutes ces années et merci d'être là aujourd'hui pour ce rite de passage si important à mes yeux. Merci à toute cette magnifique famille pour l'amour apporté.

A Franck, merci de tout ton enseignement et de ta patience inébranlable : répéter les mêmes conseils à chaque nouvelle promotion d'internes doit être épuisant mais tu continues à le faire avec la même envie et pour ça tu as mon plus profond respect. Merci de nous enseigner la rigueur et les automatismes qui font de nous de bons rhumatologues. Sache que chaque rhumatologue qui sort du CHU d'Amiens est formé en grande partie grâce à toi et que tous en sont extrêmement reconnaissants, comme je le suis. Un merci tout particulier pour tes comptes rendus de consultation efficaces et complets qui m'ont permis de réaliser cette thèse.

A Thibault, merci d'être toi. Ta gentillesse et ton grain de folie auront égayé mon internat du 2^e semestre jusqu'à aujourd'hui. Merci pour ton soutien si précieux en néphrologie, pour avoir transformé le bureau du 2^e en lieu de détente et confiance, pour avoir accompagné les Tea-Times, ou Titi-Times plutôt, de tes slams endiablés, pour nous avoir ramenés sains et saufs à Rouen, pour ton aide dans ma thèse (de comment faire un Excel de recueil de données jusqu'à la fermeture des enveloppes et la relecture tu as été là)... Je suis extrêmement fière que tu es accepté de me remettre l'épithète, fière d'être ta collègue, ta consœur, ton amie.

A Laure, que de choses se sont passé depuis la 1^e fois que l'on s'est vu. De l'apprentissage des amplitudes articulaires à celui de la pole il n'y a qu'un pas...! Merci pour ton sourire et de m'entraîner dans de nouvelles aventures (dans les couloirs déserts du CHU Nord comme au Touquet... !)

A Sanja, je ne te remercierai jamais assez de ton aide durant mon 1^e semestre! Je dis souvent en me moquant à Jean-Marc qu'il m'a tout appris, je crois que c'est surtout à toi que je devrais le dire. Merci pour les innombrables ponctions de genoux que tu as du faire à ma place quand je n'y arrivais pas encore, merci pour les heures d'échographie faites ensemble en tant que cobaye et en tant que collègue.

A Karine, merci pour ta franchise et ta spontanéité. Merci d'être l'une des rares à dire quand les choses sont bien faites autant que quand elles ne le sont pas. J'apprendrai à faire des shooters popcorn un jour pour t'inviter à la maison Karinou !

A Maxime A, merci de tout ce que tu m'as appris... Le monde du scope a pris un tournant le jour où j'ai eu la chance de te voir travailler. Merci pour TOUT le temps que tu as pris pour m'aider et me former, et pour ta confiance.

A Jean-Marc, mon grand frère de rhumato. Merci de m'avoir tout appris (ou presque) et de me faire rire (presque toujours). Cet internat ne serait pas le même sans ton franc-parler, tes retards et ton alcoolémie, mais non plus sans tes compétences, ton esprit d'équipe, ton humour et ta gentillesse.

A Estelle et Philippe, mes co-internes de choc. Entrons ensemble dans le flou artistique du Docteur Junior ! Comme à chaque étape, savoir qu'on se serre les coudes sera la clef du succès. Un merci tout particulier à toi Estelle pour avoir toujours su me remonter le moral et me faire relativiser dans les moments d'angoisse lors de la préparation de cette thèse.

A Laetitia, merci de ton amitié, de ta gentillesse et de ta confiance. Merci pour ton aide pour cette thèse (non pas de blague sur les chinois et le travail à la chaîne : je sais me tenir !). Faire mes 3^e et 5^e semestres à tes côtés a été une chance ! Te voir grandir en tant que médecin, prendre confiance en toi et t'affirmer, la sonde d'écho à la main, me remplit de fierté. J'ai hâte de pouvoir retravailler à tes côtés et aussi de m'amuser à tes côtés (quand tu veux pour notre 2^e rencard...).

A Maxime B, mon meilleur ennemi. Je sais que la confiance n'a pas toujours été au rendez-vous mais je crois qu'il est temps de casser ce mythe : je ne t'en veux pas, je ne t'en ai jamais voulu et je suis heureuse d'avoir appris à mieux te connaître durant ce fameux semestre qui restera dans les annales.

A Marie, merci pour ta positivité à toute épreuve et ta candeur si unique. Une magnifique rencontre pour une belle amitié qui je l'espère durera longtemps. Profites bien du champagne : petit rappel de la maison !

A Jimmy, le lover de rhumato ! Je n'entends plus certaines chansons de la même manière depuis que tu es passé par là. Merci d'avoir rendu mon anniversaire unique et d'avoir su rendre ce fameux semestre plein de rebondissements (même si ce n'était pas fait exprès !).

A Camille, merci pour ton amitié. Nos chemins s'étaient déjà croisés durant l'externat et contrairement à beaucoup de ces rencontres fugaces, je n'ai pas oublié la nôtre. J'attendais avec impatience ton semestre en rhumatologie... Et je n'ai pas été déçu !!! Merci pour tes observations détaillées, ton assiduité, ta rigueur : te faire confiance fut rapide et facile. Et au-delà du travail, comment résumer ça en quelques lignes... Impossible ! Trop de rebondissements, trop d'émotions. J'espère que notre complicité durera longtemps.

A Claire, Bastien et Raphaël, je n'ai pas eu la chance de beaucoup travailler à vos côtés et d'apprendre à vraiment vous connaître mais la thèse n'est que le début d'une nouvelle époque où nous aurons le temps de remédier à ça.

A l'équipe paramédicale de rhumatologie, aux infirmières, aides-soignantes et secrétaires, à Céline Douadi et Isabelle : merci de votre aide au quotidien.

A l'équipe de Néphrologie : Merci à Gauthier, Caroline, Maïté, Coralie, Maryam, Claire, Mathilde, Ophélie, Alexandre, Rémi, Quentin, Pauline, à toutes les infirmières et aides-soignantes ! Ce 2^e semestre fut compliqué au départ mais tellement enrichissant ! Ce fut un vrai plaisir de travailler à vos côtés. Dédicace toute particulière à Mathilde et Ophélie, qui sont désormais les chefs de clinique les plus gentilles qui ont jamais du exister dans l'histoire, mais qui ont su être, pour moi, des co-internes patientes, bienveillantes et inoubliables.

A l'équipe du B14 : Un immense merci pour votre soutien et tout ce que vous m'avez appris. Je partais de zéro et vous avez eu la patience de m'apprendre. Merci surtout de m'avoir montré que travailler dans la bonne humeur est la clef du bonheur. Un grand merci accompagné d'un câlin tout particulièrement à Youcef, Isabelle, Emmanuelle, Rémi, Houcine et Charles.

A Marion, ma plus belle rencontre de Saint-Quentin. Merci de ton aide si précieuse durant ces mois d'apprentie-pneumologue !! Je n'aurais jamais eu une meilleure chef en garde que toi et nos covoilurages resteront mes plus beaux allers-retours Saint-Quentin-Amiens !

A l'équipe de Dermatologie : Merci de votre accueil chaleureux !

Table des matières

Liste des abréviations	10
I. Introduction.....	12
II. Matériels et méthodes.....	16
1. Objectifs principal et secondaires de l'étude.....	16
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	16
3. Critères de jugement	16
4. Schéma de l'étude.....	17
5. Aspect éthique et statistique	18
III. Résultats	20
1. Description de la population initiale	20
2. Résultats du critère de jugement principal de l'étude.....	27
3. Résultats des critères de jugement secondaires de l'étude.....	28
- TOLERANCE.....	28
- EFFICACITE.....	32
- FACTEURS ASSOCIES A L'ARRET DU TRAITEMENT	37
IV. Discussion	41
V. Conclusions.....	48
Bibliographie.....	49
Annexe 1 : Recommandations EULAR 2019 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde	52
Annexe 2 : Score de Charlson.....	53
Annexe 3 : Note d'information pour la participation à une étude n'impliquant pas la personne humaine.....	54

Liste des abréviations

ACPA : Anticorps anti-protéines citrullinées

ACR : American college of rheumatology

ALAT : Alanine aminotransférases

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASAT : Aspartate aminotransférases

CD : Cluster de différenciation

CHU : Centre hospitalier universitaire

CPK : Créatine phosphokinase

CRP : C-reactive protein

CTLA4 : Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

DAS : Disease activity score

bDMARDs : Biological disease modifying antirheumatic drugs

csDMARDs : Conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs

tsDMARDs : Targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs

EULAR : European League Against Rheumatism

EVA : Échelle visuelle analogique

GGT : Gamma-glutamyltransférase

HDLc : High density lipoprotein

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukines

IMC : Indice de Masse Corporel

IFN- γ : Interféron-gamma

JAK : Janus kinase

LDLc : Low density lipoprotein

MDRD : Modification of diet in renal disease

MGUS : Monoclonal gammopathy of undetermined significance

NAD : Nombre d'articulations douloureuses

NAG : Nombre d'articulations gonflées

NFS : Numération formule sanguine

PAL : Phosphatases alcalines

PNB : Polynucléaires basophiles

PNE : Polynucléaires éosinophiles

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PR : Polyarthrite rhumatoïde

STAT : Signal transducers and activators of transcription

TNF α : Tumoral necrosis factor alpha

VS : Vitesse de sédimentation

I. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent de l'adulte avec une prévalence de 0,3 à 1%. [1] Il s'agit d'une maladie auto-immune multifactorielle impliquant des facteurs génétiques et environnementaux. L'élément clef de la physiopathologie de la PR est la présence d'auto-anticorps de type facteur rhumatoïde (FR) et anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) se situant de manière privilégiée dans la membrane synoviale. La PR se caractérise par une synovite, c'est-à-dire une inflammation de la membrane synoviale recouvrant la face profonde de la capsule articulaire. Les auto-anticorps provoquent un envahissement de la membrane synoviale par des cellules de l'immunité (lymphocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques...) et une prolifération de synoviocytes qui produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α), les Interleukines (IL-1, IL-6, IL-7, IL-17...) ou l'interféron- γ (IFN- γ) qui créent un environnement pro-inflammatoire s'auto-entretenant et propice à la destruction de l'articulation via la chondrolyse. La chondrolyse est notamment engendrée par les synoviocytes produisant, dans un environnement inflammatoire, des métalloprotéinases capables de dégrader le collagène de type 2 et les protéines non collagéniques de la matrice extracellulaire du cartilage articulaire. On notera qu'il existe dans la PR des dysrégulations de la réponse immunitaire avec notamment une inefficacité des lymphocytes T régulateurs ou encore une réponse trop importante du système immunitaire inné se surajoutant à l'auto-immunité. L'ensemble de ces conditions crée une réaction inflammatoire chronique. [2]

La PR est donc destructrice et pourvoyeuse de handicap définitif, raison pour laquelle la recherche s'est appliquée à la compréhension de son mécanisme et à la découverte de nouveaux traitements. Ainsi, de multiples nouvelles molécules ont vu le jour ces dernières années permettant désormais d'atteindre une rémission prolongée chez une grande majorité de patients. L'arsenal thérapeutique comprend ainsi les traitements de fond synthétiques (csDMARDS) tels que le méthotrexate en première ligne, et plus rarement le léflunomide ou la salazopyrine. Ensuite, en cas d'efficacité insuffisante de cette première ligne de traitement, il convient d'avoir recours aux biomédicaments (bDMARDS). Ces derniers regroupent l'ensemble des anti-TNF- α (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab et certolizumab), anti-IL-6 (tocilizumab et sarilumab), anti-CD20 (rituximab), CTLA4-Ig (abatacept), et, désormais, les inhibiteurs de Janus kinases ou anti-JAK. (**Annexe 1**) [3]

Les anti-JAK inhibent le système de transduction de signal JAK-STAT (Janus-Kinase - Signal Transducers and Activators of Transcription). Il a été démontré que le système JAK-STAT est activé par de nombreuses cytokines pro-inflammatoires notamment les IL-6, INF- γ et TNF- α . [4]

Lorsqu'un ligand, et notamment dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques, une cytokine pro-inflammatoire telle que l'IL-6, se lie à son récepteur transmembranaire spécifique, celui-ci change de conformation. Ce changement active l'enzyme JAK appartenant à la famille des tyrosines kinases, qui phosphoryle la protéine STAT, qui peut alors se dimériser. Le dimère de protéines STAT peut ensuite entrer dans le noyau et activer la transcription de gènes spécifiques. **Figure 1** [5] JAK est donc une enzyme activant le facteur de transcription STAT, permettant ainsi, dans le cadre de l'inflammation et de l'auto-immunité, une production de protéines pro-inflammatoires, ou une activation, ou une différenciation lymphocytaire par exemple.

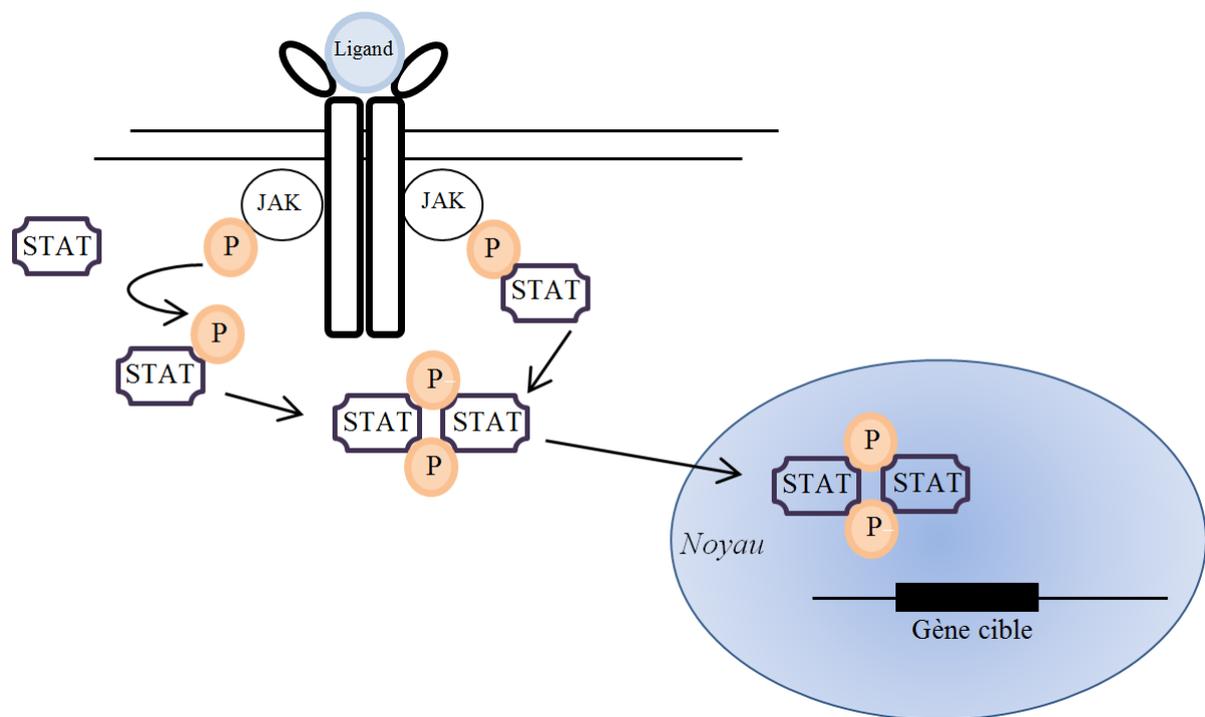


Figure 1 : Mécanisme d'action du système JAK-STAT.

On note l'existence de plusieurs JAK (JAK1, JAK2, TYK2, et JAK3) et plusieurs STAT (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b, et 6), différents en fonction de la cellule, du récepteur activé et du ligand activant. Ainsi, par exemple, l'IL-6 active essentiellement les JAK3 qui activent les STAT3 qui peuvent ensuite induire la production de protéines de l'inflammation ou de

protéines essentielles à la différenciation lymphocytaire B ou lymphocytaire T cytotoxique ou à l'annulation de leur apoptose. [5–7]

Il a été observé un rôle central de ce système JAK-STAT dans les processus inflammatoires de l'organisme et notamment sur la régulation du système immunitaire. Il a en effet été mis en évidence chez les souris déficitaires en système JAK-STAT une fréquence accrue d'infections, révélant le rôle immuno-modulateur de ce dernier. [8] De même, des essais sur des souris présentant une mutation de STAT3 ont été effectués et ont mis en évidence l'apparition d'arthrites avec hyperplasie synoviale, syndrome inflammatoire biologique et métaplasies cartilagineuses. [5] Cependant, le système JAK-STAT est également au cœur d'autres processus tels que l'hématopoïèse, la prolifération cellulaire et l'embryogénèse. [9,10] En effet, ce système est activé par les récepteurs à l'érythropoïétine ou la thrombopoïétine et des mutations au sein de ce système sont capables d'engendrer des hémopathies. L'un des exemples les plus connus est ainsi la mutation JAK2 V617F retrouvée chez 95% des patients atteints de polyglobulie de Vaquez et 50% des patients souffrant de thrombocytémie essentielle ou myélofibrose primaire. [11]

Le tofacitinib est un inhibiteur sélectif des JAK1 et JAK3 et, dans une moindre mesure, de JAK2 et TyK2 [12] tandis que le baricitinib est un inhibiteur sélectif des JAK1 et JAK2 et, dans une moindre mesure, de JAK3 et TyK2. [13,14]

C'est pour leur rôle immuno-modulateur que les anti-JAK ont été initialement développés. Les premières applications thérapeutiques concernaient en effet la prévention du rejet en transplantation d'organes. Les résultats de ces études, tant chez l'animal que chez l'homme, ont permis d'affirmer leur effet immunosuppresseur. [15,16]

Par la suite, ces molécules ont été testées dans le cadre de la PR, avec de bons résultats tant sur le plan symptomatique que structurale et avec un bon profil de tolérance. [17,18] Les deux molécules permettent en effet d'atténuer le processus de signalisation induit par les interleukines et interférons de type I et II, ce qui entraîne une modulation des réponses immunitaire et inflammatoire. [12] Le baricitinib et le tofacitinib ont ainsi été mis sur le marché français à compter respectivement du 21/06/2017 et du 27/09/2017 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui présentent une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond. [19,20]

L'arrivée de ces nouvelles molécules a engendré de multiples nouvelles interrogations quant au profil de tolérance et d'efficacité dans leur utilisation en monothérapie, mais aussi en

association à un csDMARDS ainsi que sur la chronologie d'utilisation des traitements. En effet, le rhumatologue possède désormais de nombreuses molécules à disposition dans le traitement de la PR. Il serait intéressant de s'interroger quand à l'ordre des traitements à administrer et l'impact que pourrait avoir une ligne thérapeutique antérieure sur une ligne future. Nous pouvons également nous questionner quant à l'intérêt et au risque d'utiliser un autre anti-JAK si le premier a échoué. Puisque les anti-JAK sont des molécules inhibant la signalisation intracellulaire de plusieurs interleukines et notamment de l'IL-6, est-il prudent et efficace d'utiliser un anti-JAK après échec d'un anti-IL-6 ou, à l'inverse, un anti-IL6 après échec d'un anti-JAK ? Ces questions ont été soulevées par le groupe d'étude de l'EULAR produisant les recommandations de prise en charge européenne. [3]

Ces questions ont d'autant plus d'importance que les anti-JAK représentent une nouvelle alternative thérapeutique dans la PR avec un potentiel attractif réel pour les patients, notamment en termes de modalité d'administration. En effet, les biomédicaments actuels n'étaient disponibles que par voies sous-cutanée ou intraveineuse et certains nécessitent une certaine température de conservation, ce qui peut représenter des difficultés pratiques pour certains patients. Les anti-JAK en revanche, ont l'avantage d'une galénique en comprimés, d'administration per os, sans modalité de conservation particulière. Toutes ces raisons peuvent être décisives dans l'acceptation du traitement par certains patients et soulèvent la question de l'observance thérapeutique. Ces traitements sont-ils réellement aussi efficaces et bien tolérés au cours du temps en vie réelle : en d'autres termes, la maintenance thérapeutique en est-elle satisfaisante ?

L'étude que nous allons présenter ici s'attache, dans ce contexte, à analyser l'efficacité et la tolérance des anti-JAK en vie réelle.

II. Matériels et méthodes

1. Objectifs principal et secondaires de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de maintenance des patients mis sous anti-JAK dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde.

Les objectifs secondaires sont d'étudier :

- les caractéristiques des patients mis sous anti-JAK
- les caractéristiques du suivi des patients sous anti-JAK
- l'efficacité de ces molécules
- la tolérance clinico-biologique de ces molécules
- les facteurs de risque d'arrêt du traitement

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus dans l'étude tout patient majeur traité par l'un des deux anti-JAK ayant l'AMM au début de cette étude, à savoir le baricitinib (Olumiant®) et le tofacitinib (Xeljanz®), au CHU d'Amiens, en traitement d'une polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée selon les critères ACR/EULAR, d'activité modérée à sévère, en réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond, c'est-à-dire tout patient mis sous anti-JAK dans le respect de l'AMM.

Ont été exclus de l'étude les patients mineurs ou incapable de fournir leur consentement ou ayant exprimé leur opposition à l'inclusion.

3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est le taux de maintenance à un an sous anti-JAK, c'est-à-dire le pourcentage de chance qu'un patient mis sous traitement le soit toujours au bout d'un an.

Les critères de jugements secondaires sont :

- L'étude de l'efficacité des molécules par
 - o l'évolution du Disease Activity Score (DAS-28) CRP et du DAS-28 VS dans le temps en moyenne et par évaluation de la réponse EULAR suivante : amélioration du DAS-28 ≤ 0.6 en faveur d'une non réponse, amélioration entre 0.6 et 1.2 en faveur d'une réponse modérée et > 1.2 en faveur d'une bonne réponse. [21]

- les différences en nombre de réveil nocturne, en durée de dérouillage matinal, en échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur, en EVA d'activité globale de la maladie, en nombre d'articulations douloureuses (NAD) et nombre d'articulations gonflées (NAG).
- la présence ou non d'une évolution radiologique à un an sous ces traitements, définie par l'apparition de nouvelles érosions, ou leur augmentation de taille, visible sur des radiographies standards des mains, poignets et pieds.
- le taux de sevrage de la corticothérapie à 6 mois a été étudié en tant que marqueur de l'efficacité du traitement et en raison de son importance clinique.
- L'étude de la tolérance par le recueil des effets indésirables cliniques et notamment l'apparition de complications infectieuses, néoplasiques ou cardiovasculaires, ayant engendré ou non une suspension du traitement, mais également par la surveillance du profil biologique.
- La recherche des facteurs de risque d'arrêt du traitement en fonction des caractéristiques initiales démographiques et cliniques et des antécédents thérapeutiques.

4. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique incluant la totalité des patients traités par anti-JAK du 01/10/2017 au 30/05/2020 au sein du service de Rhumatologie du CHU Amiens-Picardie.

Les données analysées pour tous les patients dans cette étude sont :

- L'âge
- Le sexe
- L'indice de masse corporel (IMC)
- Les antécédents infectieux pulmonaires (pneumopathie communautaire ou nosocomiale, exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou tuberculose pulmonaire), digestifs (sigmoïdite, diverticulite non compliquée, péritonite diverticulaire ou pancréatite aiguë) et urogénital (cystite, pyélonéphrite, salpingite, herpès vaginal, infection à papillomavirus)
- Les antécédents néoplasiques
- Les antécédents permettant de calculer le score de Charlson qui est un score de comorbidité prédictif de survie à 10 ans. Ce score composite comprend l'âge et les

antécédents suivants : le diabète compliqué ou non, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, l'accident vasculaire cérébral, la démence, la maladie pulmonaire chronique, la connectivite, l'ulcère gastroduodéal, l'hémiplégie vasculaire ou non, l'insuffisance rénale modérée à sévère, la tumeur solide métastatique ou non, la leucémie, le lymphome, la maladie hépatique légère à sévère, le VIH avec ou sans SIDA. (**Annexe 2**) [22]

- Le tabagisme actif
- La présence de manifestations extra-articulaires pré-thérapeutique
- L'ancienneté de la polyarthrite rhumatoïde
- L'atteinte radiographique initiale et la réévaluation radiographique à un an de l'introduction du traitement (radiographies standards des mains, poignets et pieds)
- La présence initiale d'ACPA et/ou de FR
- L'historique de l'ensemble des traitements reçus
- Le traitement ayant été associé ou non à l'anti-JAK
- L'évaluation clinique initiale et les réévaluations cliniques à 3 mois, 6 mois puis tous les 6 mois comprenant : l'IMC, le nombre de réveil nocturne, la durée de dérouillage matinal, l'EVA douleur et l'EVA globale de la maladie (pour rappel les EVA sont cotées par les patients à l'aide d'une règle graduée en millimètres, dont les graduations lui sont masquées), le NAD, le NAG, le DAS-28 VS et DAS-28 CRP
- Les effets indésirables infectieux, néoplasiques et cardiovasculaires
- L'évaluation biologique initiale puis la réévaluation à 3 mois puis tous les 6 mois comprenait : la Numération formule sanguine (NFS), la vitesse de sédimentation (VS), la protéine C-réactive (CRP), le bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT et PAL), la créatinine et la clairance MDRD. Un bilan lipidique comprenant cholestérol total, triglycérides, LDLc et HDLc devait être effectué avant instauration du traitement puis à 3 mois puis tous les ans.

5. Aspect éthique et statistique

Cette étude n'incluant pas la personne humaine a été autorisée par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU Amiens-Picardie avec le numéro d'enregistrement du projet PI2020_843_0024. Une déclaration CNIL a été réalisée dans le même temps. La non-opposition à l'inclusion des patients a été recherchée par une notice d'information envoyée au domicile de chacun. Cette notice a permis d'expliquer les objectifs

et le déroulement de l'étude aux patients et ainsi que de recueillir leur non-opposition éclairée à l'utilisation de leurs données personnelles. (**Annexe 3**)

L'étude statistique a été menée comme suit :

Les variables quantitatives sont présentées en moyenne et écart-type ou en médiane et étendue. Les variables qualitatives sont présentées en fréquence et pourcentage. Les données manquantes n'ont pas été remplacées.

La durée de suivi a été calculée en mois, pour chaque patient entre la date de première prise d'anti-JAK et la date de dernière prise ou de dernière nouvelle. Un suivi maximal de 24 mois a été considéré. La maintenance thérapeutique a été analysée à partir de la date de première prise d'anti-JAK à l'aide de la méthode Kaplan-Meier selon les règles ci-dessous :

Evènement	Décision	Date utilisée dans l'analyse
Arrêt de l'anti-JAK	Non censuré	Date de dernière prise
Pas d'arrêt de l'anti-JAK	Censuré	Date de dernier suivi

Les taux de maintenance thérapeutique sont présentés à 6, 12, 18 et 24 mois accompagnés de leur intervalle de confiance à 95%. La maintenance thérapeutique a été décrite sur la population totale, par anti-JAK, en fonction de la prise antérieure d'anti-IL6 et en fonction du nombre de biothérapies antérieures et comparée entre les groupes « antécédent d'anti-IL6 » et « sans antécédent d'anti-IL6 » et « biothérapie antérieure » et « sans biothérapie antérieure » à l'aide du test du Log-Rank.

L'évolution de l'activité de la maladie a été effectuée à 3, 6, 12, 18 et 24 mois sur le nombre de patients encore suivis à chaque temps. L'évolution des paramètres biologiques a été effectuée à 3 et 6 mois sur le nombre de patients encore suivis à chaque temps.

L'association entre arrêt de traitement et caractéristiques initiales a été évaluée à l'aide d'un modèle de Cox univarié et présentée en termes d'Hazard Ratio (HR) et d'intervalle de confiance à 95% associé. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif sauf indication contraire. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

III. Résultats

1. Description de la population initiale

Un total de 55 patients a été analysé dans cette étude. On note que 56 patients étaient éligibles mais un a refusé de participer à l'étude.

Parmi les 55 patients, 4 étaient traités par les deux molécules (baricitinib puis tofacitinib, et dans cet ordre pour tous). Devant ce très faible effectif, aucune analyse statistique n'a pu être effectuée et seule la première prise d'anti-JAK a été prise en compte dans l'étude. On notera cependant, pour ces patients, un arrêt rapide des deux molécules avec un profil d'efficacité et tolérance similaire (inefficacité primaire aux deux molécules pour un patient, échappement secondaire aux deux molécules pour un autre patient et effets indésirables digestifs pour les deux molécules pour un troisième patient). Seul un patient, en échappement secondaire au baricitinib était encore sous tofacitinib lors de la collecte des données, soit à 1 an et 2 mois de son introduction et avec une efficacité modérée (DAV-28 CRP à l'instauration à 3.94 et DAS-28 CRP à 1 an à 3.1).

Les 55 patients dont nous allons discuter dans cette étude sont donc traités pour la première fois par un anti-JAK dont 7 patients par tofacitinib à la posologie de 5mg deux fois par jour et 48 patients par baricitinib à la posologie de 4 ou 2 mg par jour. Devant le faible nombre de personnes traités par tofacitinib, il a été décidé d'analyser l'ensemble des patients sous anti-JAK indépendamment de la molécule utilisée. Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans le **Tableau 1**. Ce tableau permet la comparaison entre les patients traités par baricitinib et ceux traités par tofacitinib. On retrouve sur les 55 patients une prédominance de femme à 81.8% avec un âge médian de 58 ans et un IMC de 25.9kg/m². La PR était diagnostiquée depuis 11 ans en médiane avec une atteinte radiologique chez 61.8% des patients et une immuno-positivité (facteur rhumatoïde et/ou ACPA positifs) chez 85.5% d'entre eux. Le taux d'antécédent d'infections pulmonaires semblait plus important dans le groupe baricitinib que le groupe tofacitinib. On notait une tendance à la prédominance d'antécédents néoplasiques et d'atteinte extra-articulaires de même qu'un score de Charlson plus élevé chez les patients traité par tofacitinib comparés à ceux traités par baricitinib.

Concernant les caractéristiques cliniques des patients avant l'instauration du traitement par anti-JAK résumées dans le **Tableau 2**, on remarque un DAS-28 VS moyen de 4.2 et un DAS-28 CRP moyen de 4.0 en faveur d'une activité modérée de la maladie avec cependant une

étendue importante allant pour certains d'une maladie en rémissions jusqu'à un DAS-28 VS maximal de 7.1. L'EVA douleur moyenne était à 60.5mm et l'EVA activité globale de la maladie à 64.7mm. Il existait en moyenne 6.7 articulations douloureuses et 2.7 articulations gonflées. On ne relevait pas de différence majeure entre les groupes baricitinib et tofacitinib. Nous avons rencontré un manque de données important concernant la quantification des réveils nocturnes et du dérouillage matinal (données disponibles pour seulement 33 et 35 patients sur 55) raison pour laquelle ces informations apparaissent ici en italique.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques initiales des patients.

	Baricitinib (n=48)	Tofacitinib (n=7)	Total (n=55)
Homme/Femme, <i>n (%)</i>	8 (16.7%)/40 (83.3%)	2 (28.6%)/5 (71.4%)	10 (18.2%)/45 (81.8%)
Age (années), <i>med (min-max)</i>	57.5 (18.0 - 81.0)	59.0 (44.0 - 90.0)	58.0 (18.0 - 90.0)
IMC (kg/m ²), <i>med (min-max)</i>	25.8 (18.4 - 40.0)	25.9 (24.3 - 26.1)	25.9 (18.4 - 40.0)
Ancienneté de la PR (années), <i>med (min-max)</i>	11.0 (1.0 - 40.0)	10.0 (6.0 - 19.0)	11.0 (1.0 - 40.0)
Atteinte radiologique, <i>n (%)</i>	29 (60.4%)	5 (71.4%)	34 (61.8%)
Immuno-positivité, <i>n (%)</i>	41 (85.4%)	6 (85.7%)	47 (85.5%)
FR positif, <i>n (%)</i>	38 (79.2%)	6 (85.7%)	44 (80.0%)
ACPA positif, <i>n (%)</i>	37 (77.1%)	6 (85.7%)	43 (78.2%)
Antécédent d'infection pulmonaire, <i>n (%)</i>	9 (22.5%)	1 (14.3%)	10 (21.3%)
Antécédent d'infection digestive, <i>n (%)</i>	6 (15.0%)	1 (14.3%)	7 (14.9%)
Antécédent d'infection urogénitale, <i>n (%)</i>	4 (9.5%)	1 (14.3%)	5 (10.2%)
Antécédent néoplasique, <i>n (%)</i>	3 (6.3%)	1 (14.3%)	4 (7.3%)
Manifestations extra-articulaires, <i>n (%)</i>	5 (10.9%)	3 (42.9%)	8 (15.1%)
Tabagisme actif, <i>n (%)</i>	10 (23.8%)	2 (28.6%)	12 (24.5%)
Score de Charlson, <i>med (min-max)</i>	1.5 (0.0 - 6.0)	3.0 (0.0 - 9.0)	2.0 (0.0 - 9.0)

n nombre, *med* médiane, *min* minimum, *max* maximum

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques initiales des patients.

	Baricitinib (n=48)	Tofacitinib (n=7)	Total (n=55)
DAS-28 VS			
<i>moy (et)</i>	4.3 (1.1)	4.0 (2.2)	4.2 (1.3)
<i>med (min-max)</i>	4.3 (1.6 - 7.1)	3.7 (1.4 - 6.9)	4.2 (1.4 - 7.1)
DAS-28 CRP			
<i>moy (et)</i>	4.1 (1.1)	3.8 (1.3)	4.0 (1.1)
<i>med (min-max)</i>	4.2 (1.5 - 6.7)	3.8 (2.0 - 5.3)	4.2 (1.5 - 6.7)
EVA douleur (mm), <i>med (min-max)</i>	65.0 (0.0 - 100.0)	55.5 (30.0 - 80.0)	65.0 (0.0 - 100.0)
EVA activité de la maladie (mm), <i>med (min-max)</i>	70.0 (0.0 - 100.0)	57.0 (30.0 - 100.0)	70.0 (0.0 - 100.0)
Nombre d'articulations douloureuses, <i>med (min-max)</i>	5.5 (0.0 - 24.0)	6.0 (1.0 - 22.0)	5.5 (0.0 - 24.0)
Nombre d'articulations gonflées, <i>med (min-max)</i>	2.0 (0.0 - 16.0)	0.5 (0.0 - 6.0)	2.0 (0.0 - 16.0)
Présence de réveils nocturnes, <i>n (%)</i>	18 (62.1%)	3 (75.0%)	21 (63.6%)
Nombre de réveils nocturnes, <i>med (min-max)</i>	4.0 (2.0 - 7.0)	4.0 (2.0 - 5.0)	4.0 (2.0 - 7.0)
Présence de dérouillage matin, <i>n (%)</i>	28 (90.3%)	4 (100.0%)	32 (91.4%)
Durée du dérouillage matinal (minutes), <i>med (min-max)</i>	45.0 (5.0 - 240.0)	75.0 (30.0 - 180.0)	45.0 (5.0 - 240.0)

n nombre, *moy* moyenne, *et* écart-type, *med* médiane, *min* minimum, *max* maximum

L'historique des traitements antérieurs reçus par les patients est résumé dans le **Tableau 3**. On note ainsi que l'ensemble des patients a déjà reçu au moins une corticothérapie et ont tous déjà été traités par méthotrexate mais seul 10% d'entre eux ont bénéficié d'hydroxychloroquine et/ou de salazopyrine et 32.7% de leflunomide. On remarque que l'anti-JAK a été une 1^e ligne de biothérapie pour 10 patients (soit 18.2%). 74.5% des patients ont reçu au moins un anti-TNF α et, en moyenne, 2 molécules différentes au sein de cette classe thérapeutique. Il existait des différences entre le groupe tofacitinib et le groupe baricitinib concernant l'antécédent de traitement par anti-IL6 (l'ensemble du groupe tofacitinib a déjà reçu un anti-IL6 contre seulement 43.8% des patients du groupe baricitinib), l'antécédent de traitement par abatacept (71.4% des patients du groupe tofacitinib contre seulement 43.8% des patients du groupe baricitinib) et enfin aucun patient du groupe tofacitinib n'a reçu de rituximab contre 27.1% du groupe baricitinib. On notera que dans les trois mois précédant l'introduction du traitement par anti-JAK, un tiers des patients était sous csDMARDS, un tiers sous bDMARDS et un tiers sous association csDMARDS et bDMARDS.

Enfin, concernant les caractéristiques biologiques initiales des patients résumées au sein du **Tableau 4**, nous notons un manque de données important pour les Gamma-glutamyltransférase (GGT) et les Phosphatases alcalines (PAL) raison pour laquelle ces données n'ont pas été retranscrites. Il n'est pas noté de cytolysé hépatique initiale. Dans une moindre mesure, on remarque un manque de données concernant le bilan lipidique avec 12 patients sur 55 n'en ayant eu aucun dans l'année précédant l'introduction de l'anti-JAK. Sur les données présentes il n'est cependant retrouvé que peu de dyslipidémie pré-thérapeutique avec seulement 2 patients présentant un hypertriglycéridémie isolée. L'étude des données biologiques initiales a mis en évidence la présence d'une anémie chez 9.1% des patients, modérée avec un minimum de 9.3g/dL, de type normocytaire ou microcytaire. Il n'est pas noté dans ce recueil d'anomalie notable pré-thérapeutique des plaquettes ou des leucocytes (PNN, PNE, PNB et lymphocytes). La VS médiane était à 13mm et la CRP médiane à 5mg/L ce qui montre un faible syndrome inflammatoire biologique. Il existait initialement 10.9% des patients en insuffisance rénale modérée (clairance MDRD entre 30 et 60mL/min) et 40% des patients en insuffisance rénale légère (clairance entre 60 et 90mL/min). Les 49.1% des patients restants ne présentaient pas d'altération de la fonction rénale.

Tableau 3 : Traitements antérieurs reçus par les patients.

	Baricitinib (n=48)	Tofacitinib (n=7)	Total (n=55)
Méthotrexate et Corticothérapie, n (%)	48 (100.0%)	7 (100.0%)	55 (100.0%)
Hydroxychloroquine, n (%)	6 (12.5%)	1 (14.3%)	7 (12.7%)
Salazopyrine, n (%)	5 (10.4%)	1 (14.3%)	6 (10.9%)
Leflunomide, n (%)	15 (31.3%)	3 (42.9%)	18 (32.7%)
Anti-TNF, n (%)	37 (77.1%)	4 (57.1%)	41 (74.5%)
Nombre d'anti-TNF antérieurs, med (min-max)	2.0 (1.0 - 5.0)	2.0 (1.0 - 3.0)	2.0 (1.0 - 5.0)
Anti-IL6, n (%)	21 (43.8%)	7 (100.0%)	28 (50.9%)
Anti-CD20, n (%)	13 (27.1%)	0 (0.0%)	13 (23.6%)
Anti-CTLA4, n (%)	21 (43.8%)	5 (71.4%)	26 (47.3%)
Nombre de lignes de biothérapies antérieures, n (%)			
0	10 (20.8%)	0 (0.0%)	10 (18.2%)
1	9 (18.8%)	2 (28.6%)	11 (20.0%)
2	7 (14.6%)	1 (14.3%)	8 (14.5%)
3	7 (14.6%)	2 (28.6%)	9 (16.4%)
4	4 (8.3%)	0 (0.0%)	4 (7.3%)
5	4 (8.3%)	2 (28.6%)	6 (10.9%)
6	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
7	3 (6.3%)	0 (0.0%)	3 (5.5%)
8	2 (4.2%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
9	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Nombre de biothérapies antérieures, med (min-max)	2.0 (0.0 - 9.0)	3.0 (1.0 - 5.0)	2.0 (0.0 - 9.0)
Traitement dans les 3 mois précédents l'anti-JAK			
Aucun, n (%)	1 (2.1%)	1 (14.3%)	2 (3.6%)
csDMARDS seul, n (%)	15 (31.3%)	3 (42.9%)	18 (32.7%)
bDMARDS seule, n (%)	15 (31.3%)	2 (28.6%)	17 (30.9%)
Association csDMARDS et bDMARDS, n (%)	17 (35.4%)	1 (14.3%)	18 (32.7%)

n nombre, med médiane, min minimum, max maximum

Tableau 4 : Caractéristiques biologiques initiales des patients.

	Baricitinib (n=48)	Tofacitinib (n=7)	Total (n=55)
Hémoglobine (g/dL), <i>med (min-max)</i>	14.0 (10.6 - 16.1)	14.1 (9.3 - 15.5)	14.0 (9.3 - 16.1)
Plaquettes (/mm ³), <i>med (min-max)</i>	286 500 (339 000 – 555 000)	269 000 (218 000 – 706 000)	278 000 (339 000 - 706 000)
Leucocytes (/mm ³), <i>med (min-max)</i>	8000 (4260 – 21450)	6600 (4800 – 12700)	7700 (4260 – 21450)
VS (1ère heure mm), <i>med (min-max)</i>	14.0 (1.0 - 66.0)	4.0 (2.0 - 112.0)	13.0 (1.0 - 112.0)
CRP (mg/L), <i>med (min-max)</i>	5.2 (0.0 - 93.5)	3.6 (0.0 - 60.2)	5.0 (0.0 - 93.5)
ASAT (UI/L), <i>med (min-max)</i>	20.0 (8.0 - 43.0)	19.0 (10.0 - 37.0)	19.5 (8.0 - 43.0)
ALAT (UI/L), <i>med (min-max)</i>	19.0 (9.0 - 80.0)	17.0 (6.0 - 43.0)	19.0 (6.0 - 80.0)
Créatinine (µmol/L), <i>med (min-max)</i>	65.9 (37.1 - 100.0)	75.1 (43.3 - 116.0)	67.5 (37.1 - 116.0)
Clairance de la créatinine (mL/min), <i>med (min-max)</i>	88.8 (30.4 - 148.4)	98.0 (40.0 - 130.7)	88.9 (30.4 - 148.4)
Cholestérol total (g/L), <i>med (min-max)</i>	2.0 (1.1 - 3.0)	1.9 (1.7 - 2.3)	2.0 (1.1 - 3.0)
Triglycérides (g/L), <i>med (min-max)</i>	1.2 (0.6 - 3.6)	0.9 (0.7 - 1.1)	1.1 (0.6 - 3.6)
LDLc (g/L), <i>med (min-max)</i>	1.3 (0.6 - 1.9)	1.3 (1.0 - 1.6)	1.3 (0.6 - 1.9)
HDLc (g/L), <i>med (min-max)</i>	0.6 (0.4 - 0.9)	0.6 (0.5 - 0.8)	0.6 (0.4 - 0.9)

n nombre, *med* médiane, *min* minimum, *max* maximum

Tableau 5 : Prescription du méthotrexate en association avec l'anti-JAK.

	Baricitinib (n=48)	Tofacitinib (n=7)	Total (n=55)
Association au méthotrexate, <i>n (%)</i>	26 (54.2%)	4 (57.1%)	30 (54.5%)
Dose de méthotrexate (mg/semaine), <i>med (min-max)</i>	20.0 (7.5 - 25.0)	15.0 (15.0 - 20.0)	20.0 (7.5 - 25.0)
Mode d'administration du méthotrexate			
Injectable, <i>n (%)</i>	9 (34.6%)	1 (25.0%)	10 (33.3%)
per os, <i>n (%)</i>	17 (65.4%)	3 (75.0%)	20 (66.7%)
Dose de méthotrexate injectable (mg/semaine), <i>med (min-max)</i>	20.0 (7.5 - 25.0)	15.0 (15.0 - 15.0)	20.0 (7.5 - 25.0)
Dose de méthotrexate per os (mg/semaine), <i>med (min-max)</i>	20.0 (7.5 - 20.0)	15.0 (15.0 - 20.0)	17.5 (7.5 - 20.0)

n nombre, *med* médiane, *min* minimum, *max* maximum

Concernant la mise en place du traitement par anti-JAK, on note que sur les 48 patients traités par baricitinib, 6 d'entre eux (soit 12.5%), n'ont reçu qu'une demi-dose de 2mg quotidien en raison, soit d'un âge supérieur à 75 ans, soit d'une insuffisance rénale modérée, selon les recommandations de l'AMM. Seuls 2 patients sur 6 ont pu bénéficier de la dose maximale de baricitinib en raison d'un bon profil de tolérance clinico-biologique mais efficacité insuffisante. Les 4 patients restés à 2mg quotidien de baricitinib étaient toujours en insuffisance rénale modérée persistante mais avec un rhumatisme suffisamment contrôlé à cette posologie pour 2 d'entre eux. Trente patients (54.5%) ont bénéficié d'une association anti-JAK et méthotrexate, sans différence entre les patients sous baricitinib et ceux sous tofacitinib et selon un schéma résumé dans **Tableau 5**. On remarque une prédominance d'administration per os du méthotrexate avec une dose moyenne hebdomadaire plus importante lors de la forme injectable. Une corticothérapie était associée initialement chez 23 patients (41.8%) avec posologie quotidienne moyenne de 8.3mg (médiane de 7mg avec étendue de 2mg à 20mg).

Concernant notre population, la durée de prise du traitement était très hétérogène entre chaque patient avec notamment 10 patients sous anti-JAK depuis moins de 3 mois au moment de l'analyse, 19 patients depuis moins de 6 mois et 26 patients depuis moins d'un an au moment de l'analyse. Seuls 29 patients étaient analysables à un an et seulement 6 patients étaient sous anti-JAK depuis 2 ans. Ces effectifs sont décrits dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Description du suivi des patients.

	Total (n=55)
Durée de suivi (mois), <i>med (min-max)</i>	11.2 (0.2 - 26.1)
Visite M3, <i>n (%)</i>	45 (81.8%)
Visite M6, <i>n (%)</i>	36 (65.5%)
Visite M12, <i>n (%)</i>	29 (52.7%)
Visite M18, <i>n (%)</i>	18 (32.7%)
Visite M24, <i>n (%)</i>	6 (10.9%)

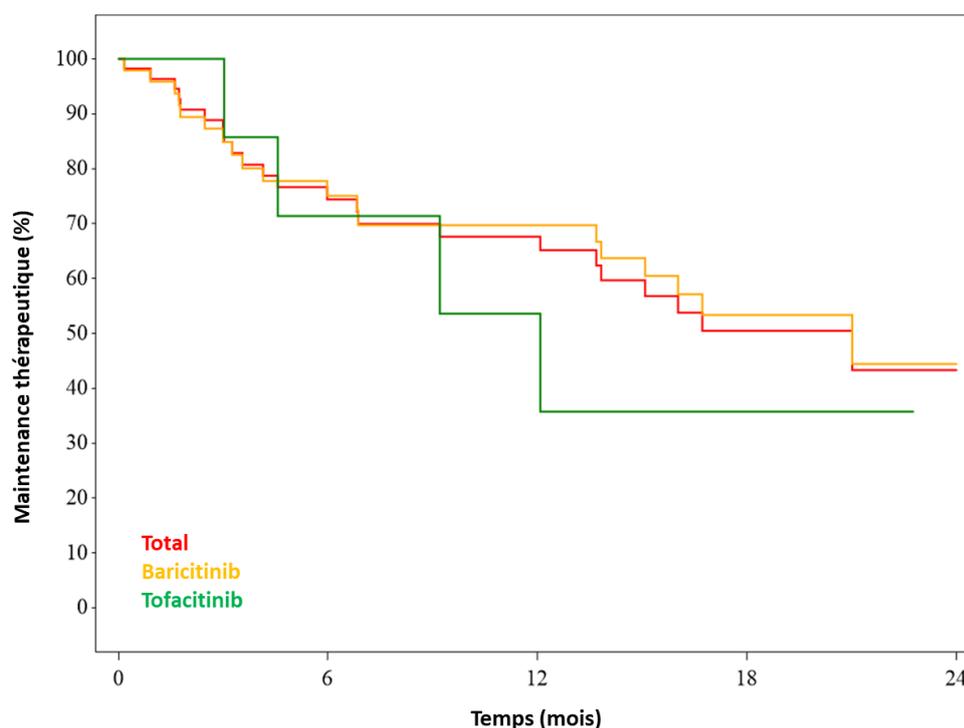
n nombre, *med* médiane, *min* minimum, *max* maximum

2. Résultats du critère de jugement principal de l'étude

Dans notre étude, la maintenance du traitement par anti-JAK à un an était de 67.6% [52.47 - 78.85]. Les résultats de maintenance à 6, 12, 18 et 24 mois sont résumés dans le **Tableau 7** et illustrés par la **Figure 2**. On notera un nombre important de censures (32 patients sur les 55 initiaux ont été censurés), c'est-à-dire de patients n'ayant pas arrêté le traitement mais suivis depuis trop peu de temps pour pouvoir être analysés. Cette censure est prise en compte par l'analyse de Kaplan-Meier mais explique la grande taille de l'intervalle de confiance.

Tableau 7 : Taux de maintenance sous anti-JAK.

	Total	Baricitinib	Tofacitinib
Arrêt/Censure	23 / 32	19 / 29	4 / 3
	Estimateur de Kaplan-Meier [IC 95%]		
6mois	74.45% [59.99 - 84.33]	75.1% [59.41 - 85.43]	71.43% [25.82 - 91.98]
12mois	67.6% [52.47 - 78.85]	69.74% [53.4 - 81.29]	53.57% [13.2 - 82.5]
18mois	50.48% [34.23 - 64.66]	53.32% [35.66 - 68.15]	35.71% [5.2 - 69.87]
24mois	43.27% [24.61 - 60.61]	44.43% [23.33 - 63.63]	NA



No. de patients

Total	55	34	27	12	2
Baricitinib	48	29	24	11	2
Tofacitinib	7	5	3	1	0

Figure 2 : Taux de maintenance sous anti-JAK.

3. Résultats des critères de jugement secondaires de l'étude

- TOLERANCE

Les causes d'arrêt du traitement, résumés dans la **Figure 3**, étaient, par ordre de fréquence : l'inefficacité primaire (7 patients soit 30.4%), l'intolérance digestive (6 patients soit 26.1%), l'échappement secondaire (4 patients soit 17.4%), les effets indésirables infectieux (4 patients soit 17.4%), les événements cardiovasculaires (3 patients soit 13%), les anomalies biologiques (2 patients soit 8.7%) et le désir de grossesse pour une patiente (4.3%).

Les événements cardiovasculaires s'étant produits chez les patients sous anti-JAK de notre étude étaient : une hypertension artérielle déséquilibrée, une embolie pulmonaire sur thrombose veineuse profonde (dans un contexte d'infection pulmonaire avec alitement) et un lymphœdème du membre inférieur inexplicé. Les événements infectieux étant motifs d'arrêt ayant été observés pour nos patients étaient : des exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive, des pneumopathies, des infections des voies aériennes supérieures à répétition, des infections urinaires à répétition et un herpès labial récidivant. L'intolérance digestive regroupe les symptômes suivants : douleurs abdominales, diarrhées, anorexie (même intolérance alimentaire totale pour un patient), nausées, vomissements, épigastralgies, reflux gastro-œsophagien, aphtose buccale et on notera la présence d'ulcères antraux objectivés à la fibroscopie pour un patient également consommateur d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les anomalies biologiques ayant engendré un arrêt du traitement étaient pour un patient une leucopénie avec neutropénie (minimum à 935/mm³) et lymphopénie (minimum à 440/mm³) associée à une thrombopénie (minimum à 120 000/mm³) ayant récidivé après arrêt malgré la reprise à demi-dose et, pour un autre patient, une aggravation d'une insuffisance rénale chronique passée au stade sévère.

Concernant les effets indésirables recensés, on notait les causes d'arrêt citées ci-dessus mais aussi des suspensions n'ayant pas nécessité d'arrêt de traitement chez 16 patients. Ces suspensions étaient au nombre de une à deux par personne et avec une durée cumulée de 33.1 jours en moyenne (avec une médiane de 23.5 jours pour une étendue de 7 à 62 jours). Les motifs de suspension sans arrêt sont résumés dans la **Figure 4** et étaient : infections des voies aériennes supérieures (8 patients soit 14.5%), infections urinaires (2 patients soit 3.6%), infections digestives (4 patients soit 7.3%) et anomalies biologiques (3 patients soit 5.5%). Ces anomalies biologique sont pour deux patients l'apparition d'une cytolysé hépatique à huit fois la normale pour l'un (correction après suspension et sans récidence après réintroduction progressive), et deux fois la normale pour l'autre (spontanément résolutive après reprise à

pleine dose directement). Le 3^e patient ayant suspendu son traitement en raison d'une anomalie biologique présentait une lymphopénie à $550/\text{mm}^3$ au minimum (correction par la suspension et reprise du traitement à demi-dose sans récurrence).

Le recueil a mis en évidence 3 patients n'ayant pas suspendu le traitement malgré une infection de voies aériennes supérieures. Aucun patient n'a présenté de néoplasie au cours du suivi.

La tolérance a également été analysée sur le plan biologique par la différence des données entre le bilan pré-thérapeutique et le bilan de contrôle du 3^e mois et celui du 6^e mois. L'ensemble des résultats est résumé dans le **Tableau 8**.

On ne notait pas de différence significative entre les bilans biologiques à l'introduction et ceux réalisés à 3 et 6 mois concernant l'hémoglobine, le Volume Globulaire Moyen (VGM) ou l'hématocrite. Ainsi, la différence moyenne d'hémoglobine entre l'instauration et 3 mois était de -0.4g/dL (écart type de 0.7) et entre l'instauration et 6 mois de -0.5g/dL (écart type de 0.8) ce qui paraissait peu significatif. Concernant l'anémie initiale présente chez 9.1% des 55 patients, celle-ci a persisté chez 66.7% d'entre eux à 3 mois de suivi, sans aggravation et a disparu pour 33.3% d'entre eux puis pour la totalité des patients à 6 mois. Nous sommes cependant sur un très faible effectif de 5 patients avec anémie initiale. On note l'apparition d'une anémie, absente initialement, à 3 mois du suivi, pour seulement 8.6% de nos patients et seulement 9.4% d'entre eux à 6 mois.

Nous notons dans cette étude une tendance à la majoration des plaquettes avec une moyenne de $+49030/\text{mm}^3$ plaquettes à 3 mois et $+41032/\text{mm}^3$ plaquettes à 6 mois. On remarque également une tendance à la diminution des leucocytes avec une moyenne de $-411.1/\text{mm}^3$ à 3 mois et $-396.5/\text{mm}^3$ à 6 mois et cela majoritairement sur les polynucléaires neutrophiles (PNN) (moyennes similaires de $-406.3/\text{mm}^3$ à 3 mois et $-383.4/\text{mm}^3$ à 6 mois) et dans une moindre mesure sur les polynucléaires éosinophiles (PNE) (moyennes de $-67.2/\text{mm}^3$ à 3 mois et $-50.6/\text{mm}^3$ à 6 mois) sans modification significative des polynucléaires basophiles ou des monocytes. Les lymphocytes semblaient plus sujets à des variations sans qu'une tendance ne puisse être dégagée. Concernant le bilan hépatique, aucune tendance à la cytolyse n'était notable mais on rappelle la nécessité d'une suspension du traitement pour 2 patients pour ce motif. Pour rappel, en raison d'un manque de données important les PAL et GGT ne sont pas rapportés ici. La fonction rénale semblait également inaltérée. Enfin, concernant le bilan lipidique, l'objectif initial était de ne relever que les bilans lipidiques à 3 mois comme les

recommandations le préconisent, cependant en raison d'un manque de données important (22 patients analysables sur 45 à 3 mois et 16 sur 36 à 6 mois), il a été décidé de prendre en compte le dosage des 6 mois. On notera que 10 patients ont bénéficié d'un dosage à 3 et 6 mois. Quoiqu'il en soit, il n'a pas été retrouvé de tendance à la majoration des taux de lipides. Il a cependant été recensé une apparition d'hypertriglycémie à 1.93g/L pour un patient n'ayant pas nécessité l'instauration d'un traitement mais corrigée par règles hygiéno-diététiques seules.

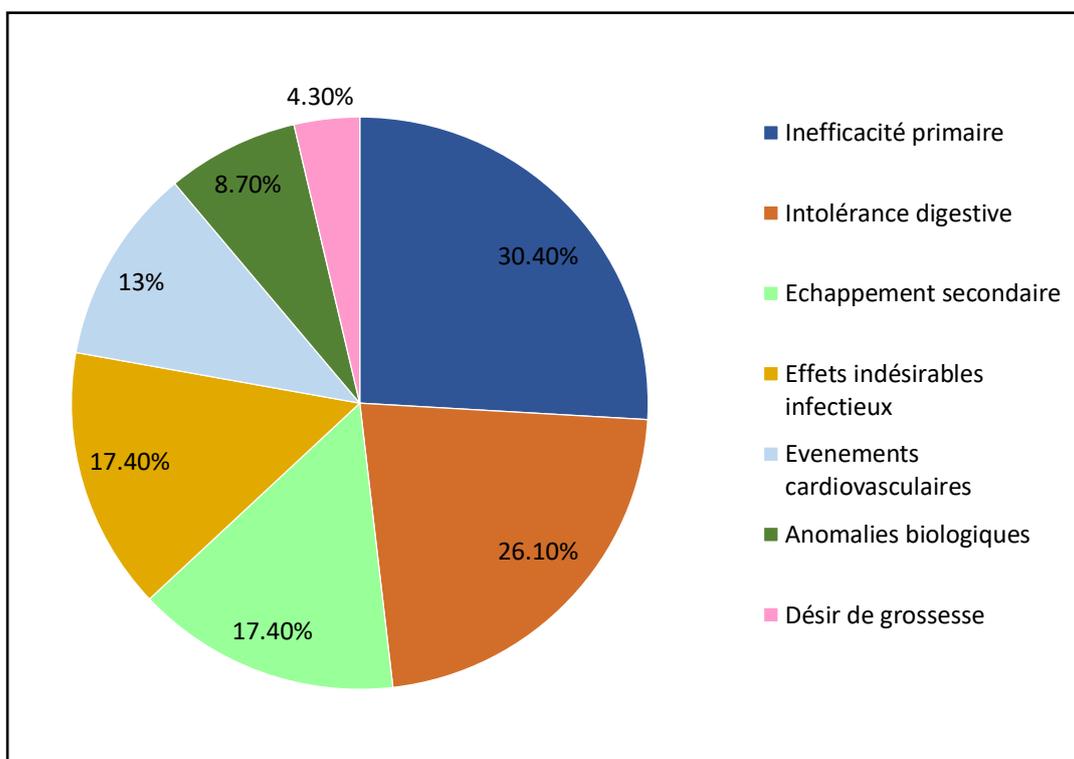


Figure 3 : Motifs d'arrêt du traitement.

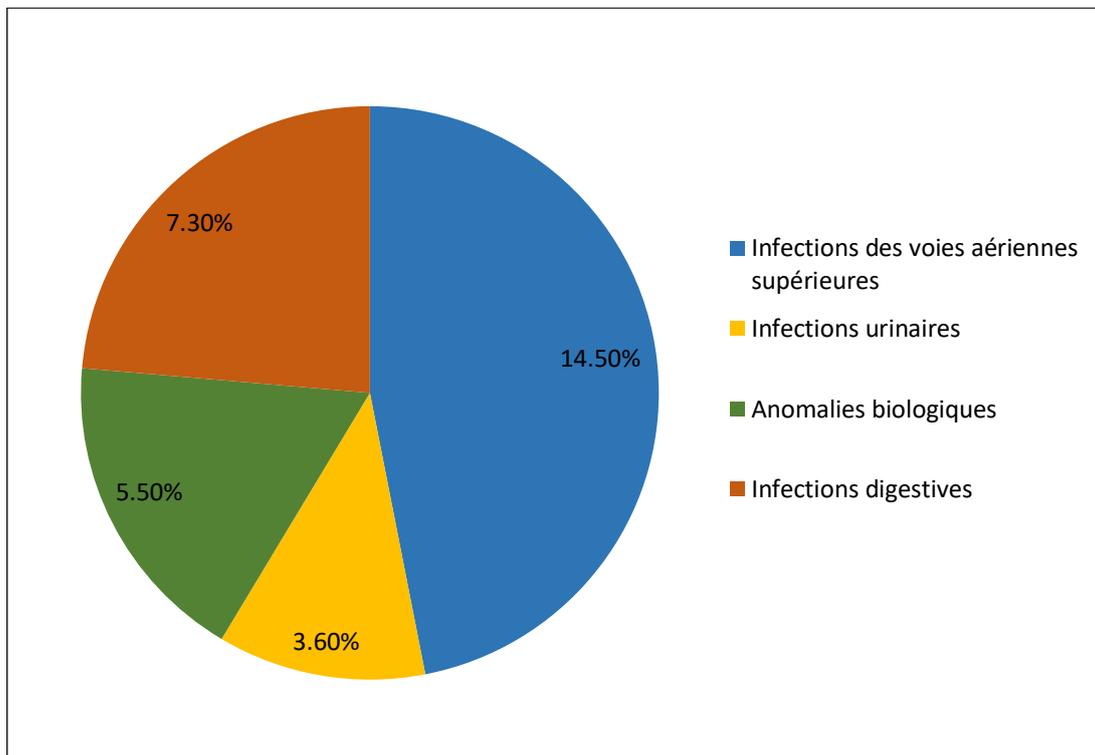


Figure 4 : Motifs de suspension du traitement.

Tableau 8: Evolution des paramètres biologiques à 3 et 6 mois.

	Différence entre instauration et M3	Différence entre instauration et M6
Evolution Hémoglobine (g/dL), moy (et)	-0.4 (0.7)	-0.5 (0.8)
Evolution Plaquettes (/mm ³), moy (et)	49 030 (94 543)	41 032 (88 401)
Evolution Leucocytes (/mm ³), moy (et)	-411.1 (1728.3)	-396.5 (1960.1)
Evolution PNN (/mm ³), moy (et)	-406.3 (1305.4)	-383.4 (1907.7)
Evolution PNE (/mm ³), moy (et)	-67.2 (95.0)	-50.6 (68.8)
Evolution Lymphocytes (/mm ³), moy (et)	43.0 (1218.1)	-167.0 (1274.9)
Evolution ASAT (UI/L), moy (et)	2.9 (9.1)	3.1 (10.3)
Evolution ALAT (UI/L), moy (et)	-0.5 (10.9)	0.4 (14.7)
Evolution Créatinine (µmol/L), moy (et)	1.2 (8.0)	0.9 (10.0)
Evolution Clairance de la créatinine (mL/min), moy (et)	1.9 (17.0)	-0.1 (18.1)
Evolution Cholestérol Total (g/L), moy (et)	0.0 (0.3)	0.1 (0.5)
Evolution Triglycérides (g/L), moy (et)	-0.1 (0.5)	-0.3 (0.6)
Evolution LDLc (g/L), moy (et)	-0.1 (0.3)	-0.1 (0.3)
Evolution HDLc (g/L), moy (et)	0.1 (0.2)	0.1 (0.1)

moy moyenne, et écart-type

- EFFICACITE

L'efficacité des anti-JAK a été étudiée dans notre travail via plusieurs points :

Tout d'abord les DAS-28 CRP et VS ont été recueillis et nous avons pu noter une tendance à leur diminution dans le temps après instauration du traitement (**Tableau 9**). Il existait en effet en moyenne une diminution du DAS-28 d'environ 1 point à 3, 6, 12 et 18 mois et une moyenne de diminution d'environ 3 points à 24 mois. La cinétique de décroissance est représentée par les **Figure 5** et **Figure 6**.

La proportion de répondeurs modérés et bons, selon les critères de réponse EULAR, était sur le DAS-28 VS et CRP respectivement de 44.4% et 48.1% à 3 mois, 71% et 68.8% à 6 mois, 78.9% et 76.2% à 12 mois, 81.3% et 68.8% à 18 mois et 100% à 24 mois (**Figure 7** et **8**).

On rapporte sur le plan clinique une amélioration des nodules rhumatoïdes d'un patient en termes de taille et gêne fonctionnelle au niveau des membres supérieurs.

La même tendance de diminution est retrouvée pour les autres critères d'évaluation clinique de l'efficacité. Les moyennes et médianes des différences entre l'instauration et 3, 6, 12 et 18 mois sont notées dans le **Tableau 10**. On notera que par manque de données les calculs n'ont pas été réalisés au 24^e mois (seuls 3 patients analysables pour beaucoup de critères) et seule la moyenne de différence entre l'instauration et la visite du 24^e mois a été réalisée et retranscrite pour une meilleure visualisation de la cinétique dans la **Figure 9**.

Concernant l'évolution des paramètres inflammatoires biologiques tels que la VS et la CRP, résumé dans le **Tableau 11**, il est retrouvé dans notre étude une tendance à la stabilité, voir même l'augmentation à 6 mois de la VS (moyenne de +1.3mm) mais une tendance à la diminution de la CRP (moyenne de -3.3mg/L à 3 mois et 6 mois).

Tableau 9: Différence des DAS-28 entre l'instauration et 3, 6, 12, 18 et 24 mois.

	DAS-28 VS	DAS-28 CRP
Evolution entre l'instauration et M3, <i>moy (et)</i>	-0.9 (1.4)	-1.1 (1.4)
Evolution entre l'instauration et M6, <i>moy (et)</i>	-1.3 (1.2)	-1.3 (1.3)
Evolution entre l'instauration et M12, <i>moy (et)</i>	-1.4 (1.1)	-1.4 (1.2)
Evolution entre l'instauration et M18, <i>moy (et)</i>	-1.6 (1.6)	-1.4 (1.8)
Evolution entre l'instauration et M24, <i>moy (et)</i>	-3.1 (1.4)	-3.2 (1.5)

moy moyenne, *et* écart-type

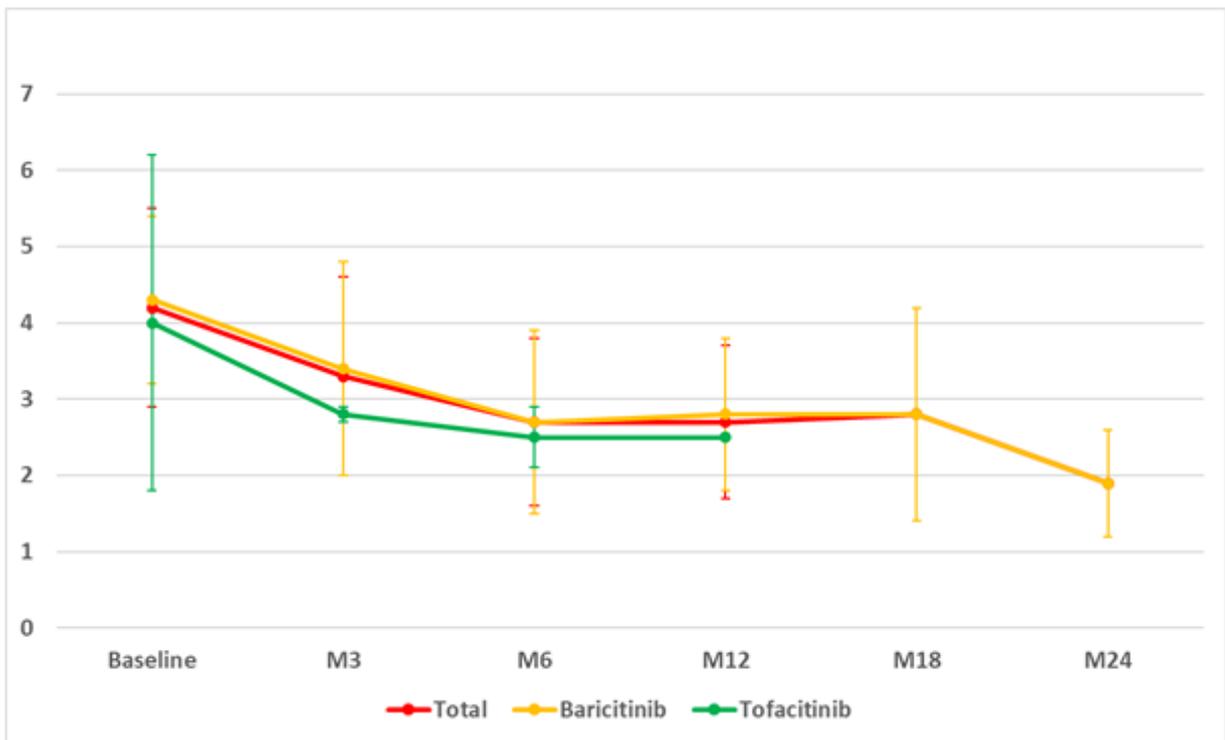


Figure 5 : Evolution du DAS-28 VS dans le temps.

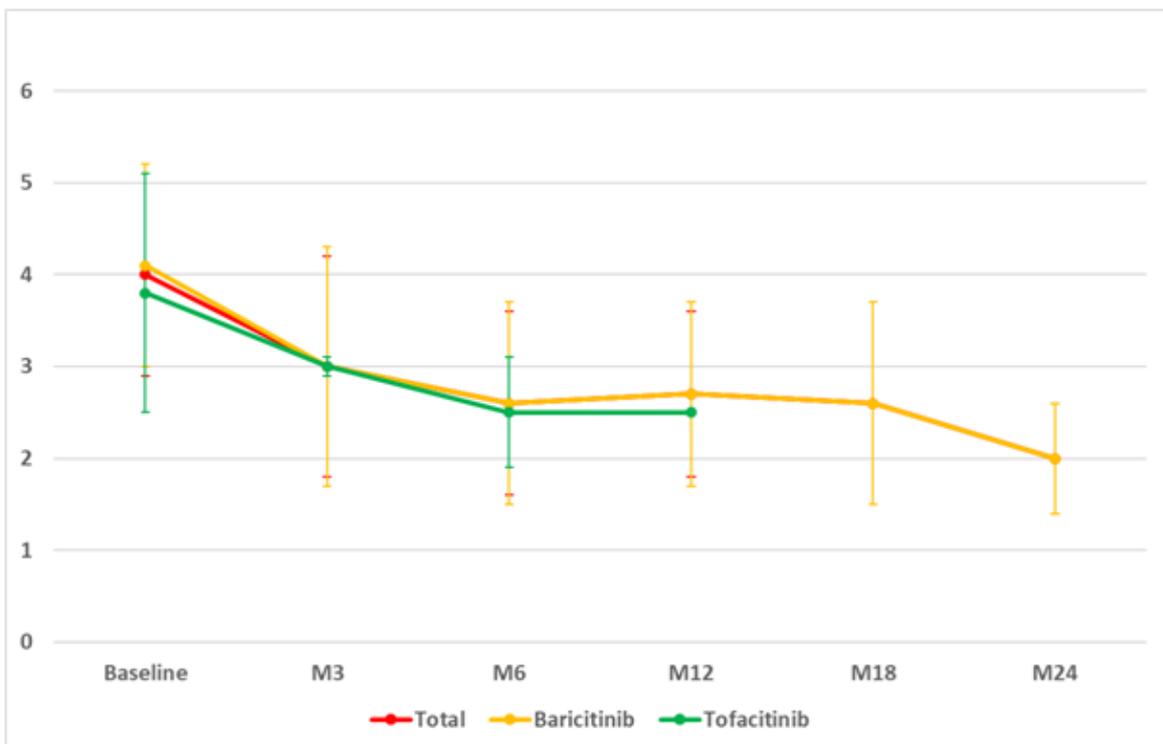


Figure 6 : Evolution du DAS-28 CRP dans le temps.

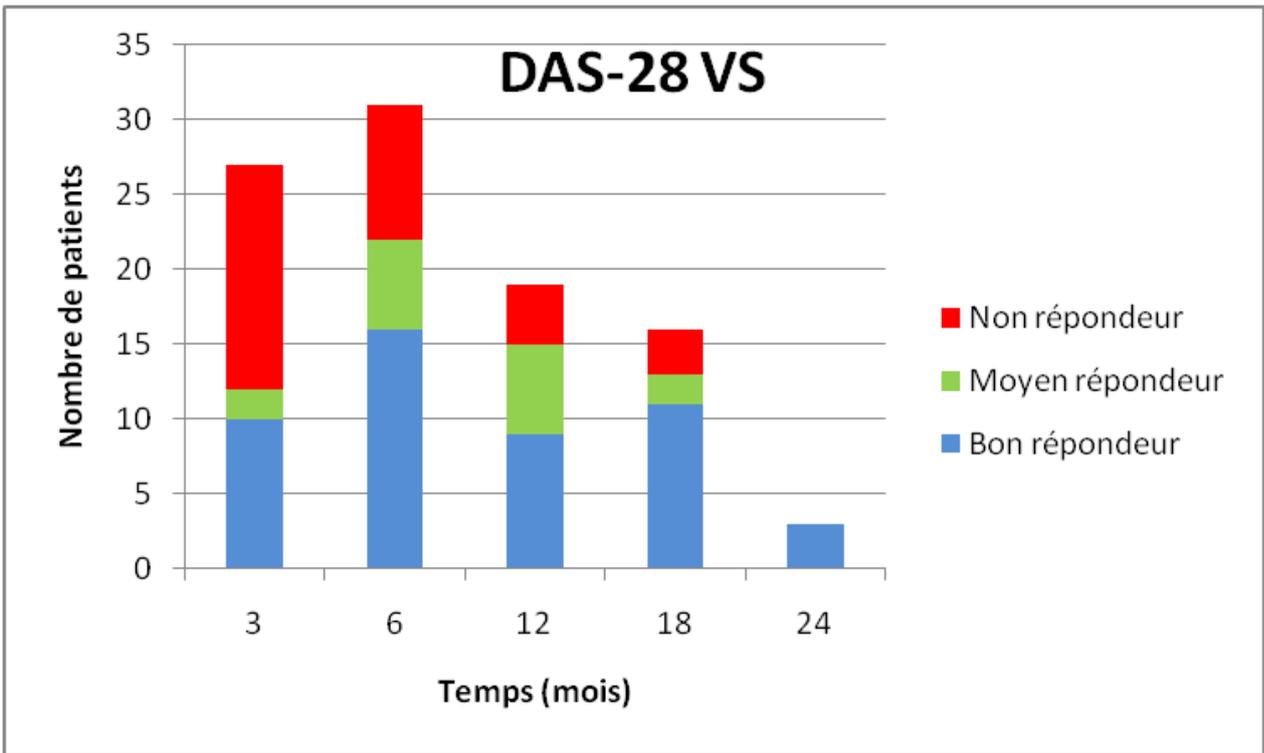


Figure 7 : Evolution de la proportion de répondeur EULAR sur le DAS-28 VS dans le temps.

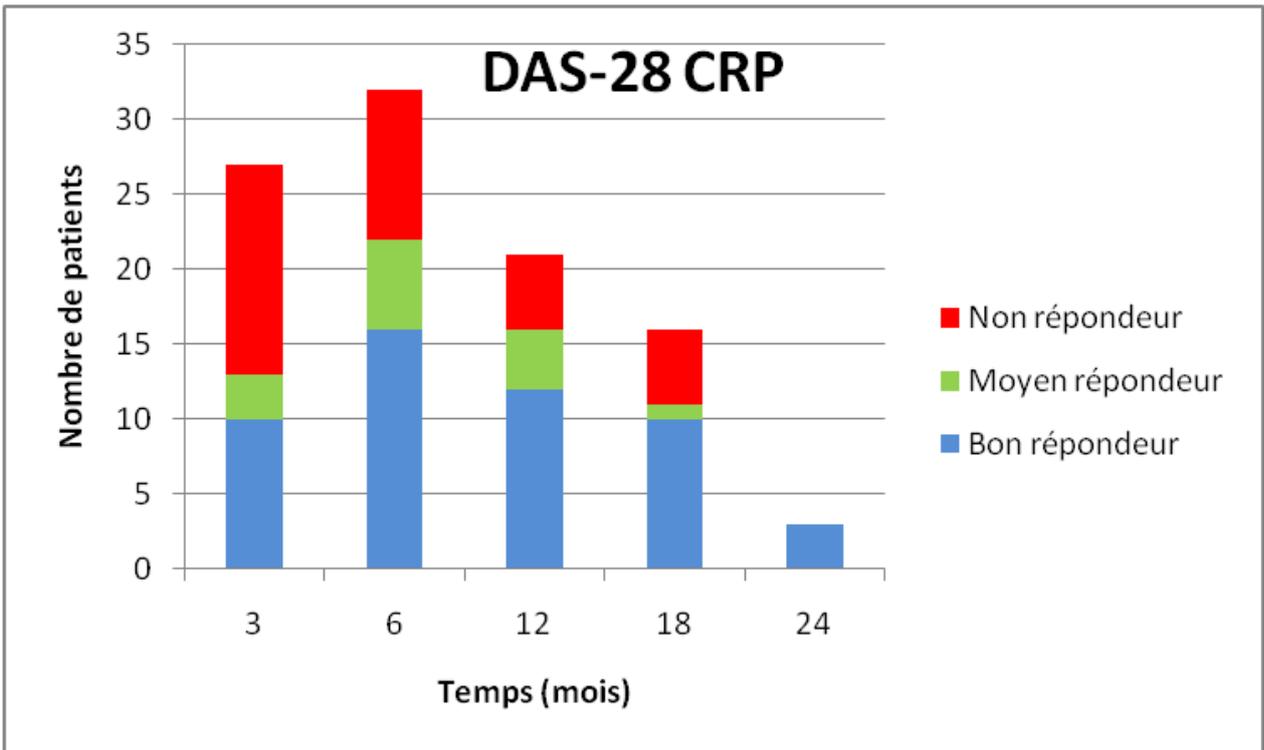


Figure 8 : Evolution de la proportion de répondeur EULAR sur le DAS-28 CRP dans le temps.

Tableau 10 : Evolution clinique à 3, 6, 12 et 18 mois.

	EVA douleur (mm)	EVA maladie (mm)	Réveils nocturnes	Dérouillage matinal (minutes)	NAD	NAG
Evolution entre l'instauration et M3, <i>moy (et)</i>	-20.2 (27.9)	-21.7 (27.4)	-1.5 (2.6)	-48.8 (76)	-5.3 (6.6)	-2.3 (3.5)
Evolution entre l'instauration et M6, <i>moy (et)</i>	-16.3 (24.6)	-22 (24.5)	-1.5 (2.8)	-46.9 (64.8)	-4.3 (5.3)	-1.9 (3.2)
Evolution entre l'instauration et M12, <i>moy (et)</i>	-26 (28.3)	-30.8 (25.6)	-1.9 (2.5)	- 53.6 (85.2)	-4.8 (5.2)	-2.8 (3.4)
Evolution entre l'instauration et M18, <i>moy (et)</i>	-13.6 (32.4)	-24 (30.3)	-2 (2.3)	-69.5 (94.7)	-4.9 (5.3)	-3.3 (4.2)

moy moyenne, *et* écart-type

Tableau 11 : Evolution des marqueurs de l'inflammation à 3 et 6 mois.

	Différence entre instauration et M3	Différence entre instauration et M6
Evolution VS 1ère heure (mm), <i>moy (et)</i>	0.8 (11.3)	1.3 (13.7)
Evolution CRP (mg/L), <i>moy (et)</i>	-3.3 (15.3)	-3.3 (13.9)

moy moyenne, *et* écart-type

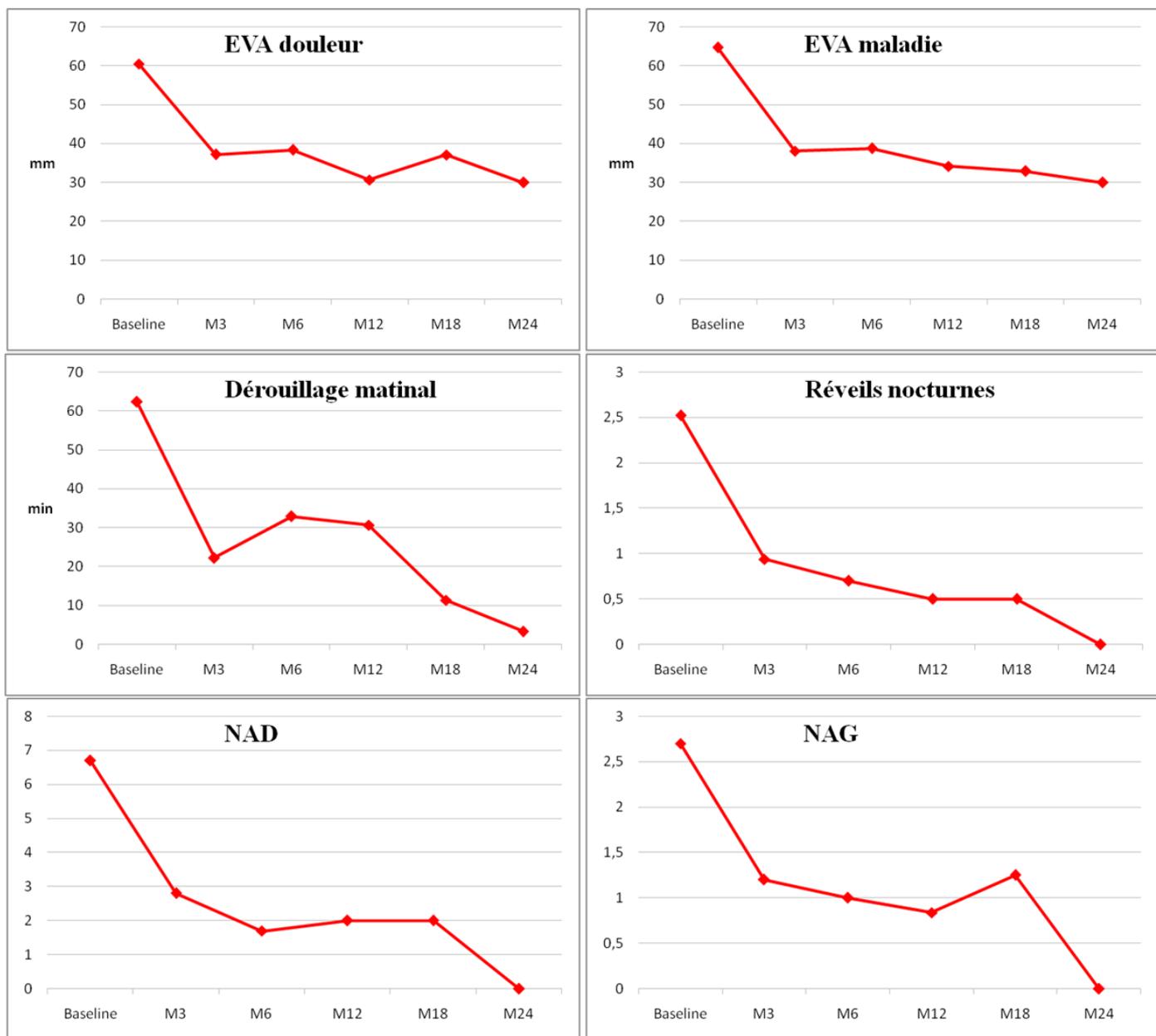


Figure 9 : Evolution des paramètres cliniques dans le temps.

Autre marqueur d'efficacité du traitement, la présence ou non d'une évolution radiologique à un an a été recherchée. Sur les 29 patients analysables à 1 an, 12 patients ont bénéficié du bilan radiographique dont 5 patients atteints d'une PR érosive à l'instauration du traitement et 7 patients qui ne l'étaient pas. Aucun des 12 patients n'a présenté d'évolution radiographique.

Concernant le sevrage en corticoïdes, 23 patients, soit 41.8% de la population, avait une corticothérapie associée à l'anti-JAK à son initiation. Sur ces 23 patients, 20 étaient analysables à 6 mois et 8 d'entre eux, soit 40%, étaient alors sevrés en corticoïdes. Sur les 12 patients encore sous corticothérapie, nous avons noté cependant une décroissance de la posologie avec une moyenne de 4.8mg (médiane de 5mg avec étendue de 1 à 10mg) contre une moyenne à l'initiation de 8.3mg (médiane de 7mg avec étendue de 2mg à 20mg).

- FACTEURS ASSOCIES A L'ARRET DU TRAITEMENT

Nous avons souhaité déterminer les facteurs associés à l'arrêt du traitement anti-JAK pour nos patients. Les analyses univariées réalisées, telles que décrites dans le **Tableau 12**, n'ont révélé qu'un seul facteur lié de manière statistiquement significative : le score de Charlson avec un Hazard Ratio de 1.311 [1.089 - 1.579] ($p = 0.0042$) par point du score. On notait une tendance non statistiquement significative en faveur des facteurs associés suivants : l'âge, l'antécédent d'infection pulmonaire et l'association à une corticothérapie.

Enfin, nous avons réalisé plusieurs analyses comparant le taux de maintenance en fonction des antécédents thérapeutiques des patients. La première analyse a comparé les patients ayant déjà bénéficié d'un traitement par anti-IL6 et les patients n'en n'ayant jamais reçu. Il n'a pas été démontré de différence significative de maintenance thérapeutique entre ces deux groupes comme l'illustre la **Figure 10**.

De même, aucune différence significative n'a été mise en évidence lorsque nous avons comparé les patients en fonction de leur nombre de ligne de biothérapie antérieure. La **Figure 11** représente la maintenance thérapeutique au cours du temps pour le groupe n'ayant jamais reçu de biothérapie, le groupe n'ayant reçu qu'une biothérapie et celui ayant déjà reçu au moins deux biothérapies. Une dernière analyse a été réalisée comparant les patients ayant reçu 0 à 1 biothérapie et ceux en ayant reçu au moins deux, et là encore, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence comme en atteste la **Figure 12**.

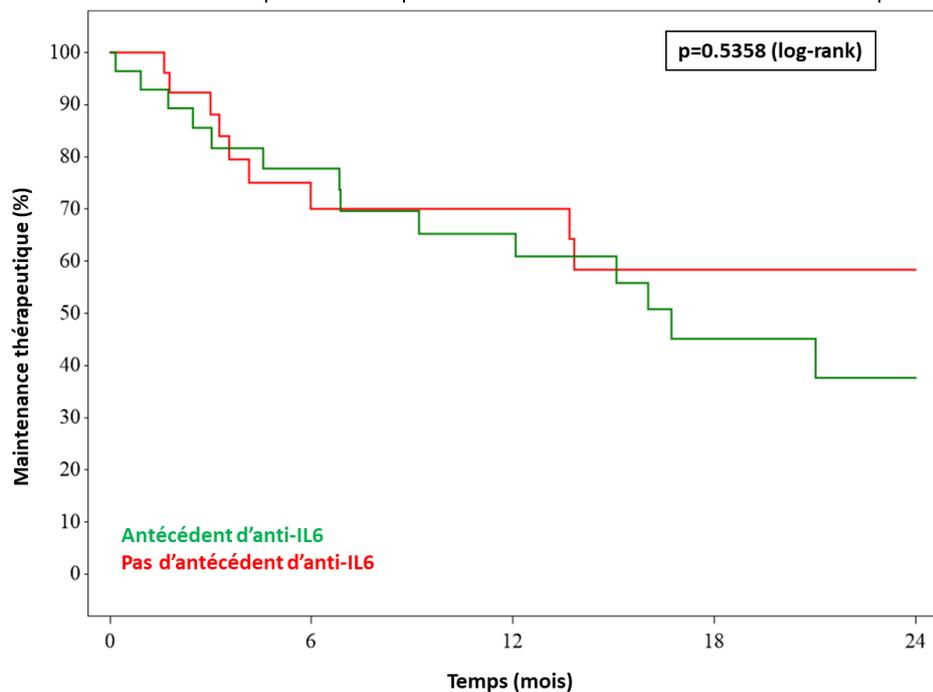
Le suivi des 23 patients ayant arrêté les anti-JAK a montré que seul 14 d'entre eux ont bénéficié d'un changement de biothérapie immédiat, 3 d'entre eux pour un anti-IL-6, 2 pour

le rituximab, 3 pour l'abatacept, 5 pour un anti-TNF et 1 pour un autre anti-JAK (« switch » du baricitinib vers le tofacitinib).

Tableau 12 : Facteurs associés à l'arrêt du traitement.

Paramètres	HR	Borne basse de l'IC à 95%	Borne haute de l'IC à 95%	p
Age (pour 1 an)	1.031	0.997	1.066	0.0704
Femme vs. Homme	1.402	0.475	4.136	0.5403
Antécédents personnels				
Infection pulmonaire	2.279	0.894	5.810	0.0844
Infection digestive	1.190	0.345	4.108	0.7826
Infection uro-génitale	0.422	0.056	3.159	0.4011
Néoplasie	0.528	0.071	3.927	0.5328
Score de Charlson (pour 1 unité)	1.311	1.089	1.579	0.0042
Tabagisme actif	0.480	0.141	1.639	0.2414
IMC (pour 1 kg/m ²)	1.019	0.942	1.102	0.6441
Ancienneté de la PR (pour 1 an)	1.013	0.964	1.065	0.6078
Atteinte radiologique	0.751	0.331	1.707	0.4949
FR positif	1.740	0.516	5.866	0.3719
ACPA positif	1.037	0.384	2.800	0.9421
DAS-28 VS à l'initiation (pour 1 unité)	1.243	0.882	1.751	0.2135
DAS-28 CRP à l'initiation (pour 1 unité)	1.106	0.778	1.571	0.5758
EVA douleur à l'initiation (pour 1 mm)	1.010	0.992	1.029	0.2656
EVA activité globale à l'initiation (pour 1 mm)	1.014	0.993	1.035	0.1879
NAD à l'initiation (pour 1 articulation)	1.015	0.949	1.086	0.6578
NAG à l'initiation (pour 1 articulation)	0.882	0.750	1.036	0.1267
Traitements antérieurs				
- Anti-TNF α				
Antécédent d'anti-TNF α (pour 1 anti-TNF α)	1.126	0.850	1.491	0.4087

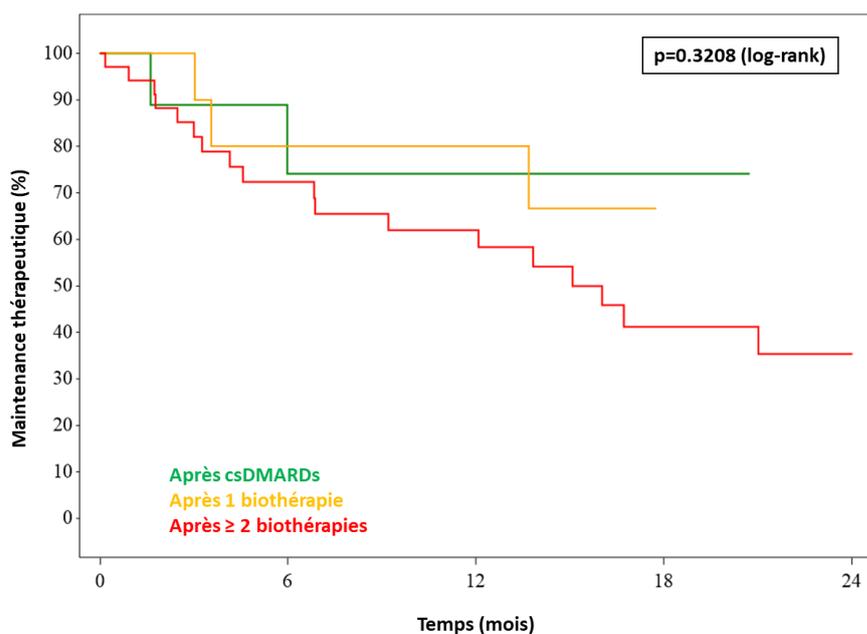
Paramètres	HR	Borne basse de l'IC à 95%	Borne haute de l'IC à 95%	p
1 anti-TNF α vs. 0 anti-TNF α	0.948	0.283	3.176	0.9312
≥ 2 anti-TNF α vs. 0 anti-TNF α	1.419	0.448	4.494	0.5519
- Anti-IL6	1.305	0.561	3.038	0.5369
- Anti-IL17	1.844	0.246	13.836	0.5519
- Anti-CD20	1.075	0.422	2.739	0.8797
- Anti-CTLA4	1.101	0.475	2.555	0.8219
- Hydroxychloroquine	2.390	0.872	6.552	0.0903
Corticothérapie concomitante	2.187	0.960	4.985	0.0626
MTX concomitant				
MTX injectable vs. Pas de MTX	0.543	0.152	1.939	0.3471
MTX per os vs. Pas de MTX	0.659	0.268	1.617	0.3626



No. de patients

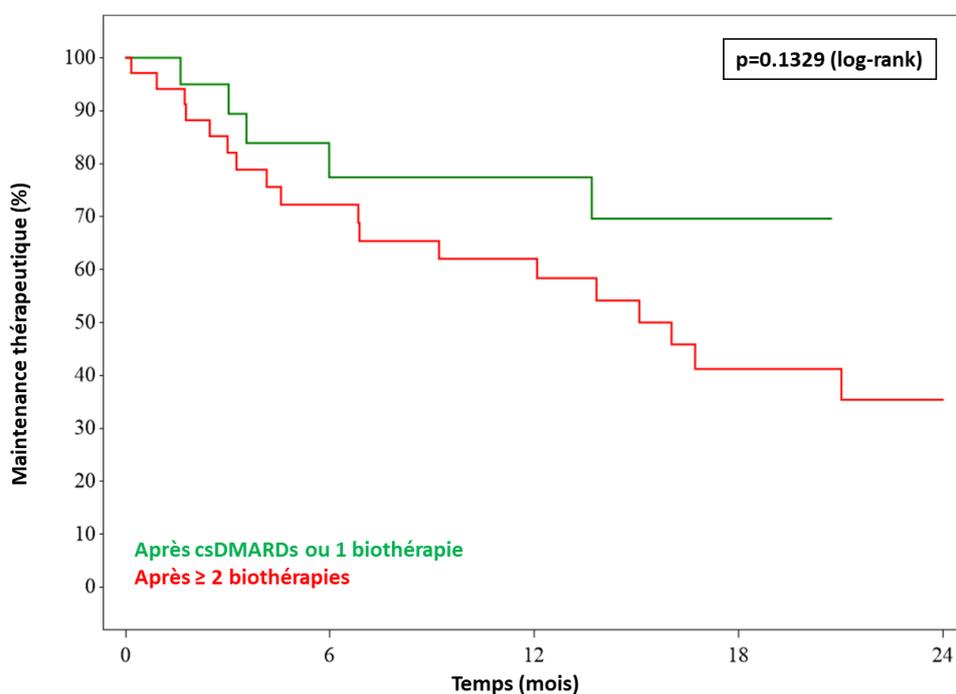
Antécédent d'anti-IL6	28	20	15	8	1
Pas d'antécédent d'anti-IL6	27	14	12	4	1

Figure 10 : Maintenance thérapeutique en fonction du traitement antérieur par anti-IL6.



No. de patients	0	6	12	18	24
Après csDMARDs	10	5	4	3	0
Après 1 biothérapie	11	7	6	0	
Après ≥ 2 biothérapies	34	22	17	9	2

Figure 11 : Maintenance thérapeutique en fonction du nombre de biothérapies antérieures (1).



No. de patients	0	6	12	18	24
Après csDMARDs ou 1 biothérapie	21	12	10	3	0
Après ≥ 2 biothérapies	34	22	17	9	2

Figure 12 : Maintenance thérapeutique en fonction du nombre de biothérapies antérieures (2).

IV. Discussion

Cette étude avait pour objectif principal d'étudier la maintenance thérapeutique des anti-JAK dans la PR en vie réelle. En effet, la maintenance est un bon reflet de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement. De plus, les essais thérapeutiques, pour des raisons évidentes de sécurité, incluent des patients selon des critères bien précis, laissant ainsi de côté certaines catégories de patients plus fragiles, polyopathologiques ou présentant des comorbidités sévères ou complexes, ou au contraire, laissant de côté des patients au rhumatisme d'expression clinique ou biologique moins sévères qui sont, en pratique clinique, des patients éligibles à ces traitements, d'où notre intérêt pour l'observation en vie réelle.

Notre groupe de 55 patients était équivalent, en termes de caractéristiques initiales, aux patients étudiés dans l'étude RA-BEAM comparant le baricitinib à l'adalimumab. [23] Cependant, comparativement à l'étude ORAL-STRATEGY sur le tofacitinib, notre population semblait plus âgée avec une PR évoluant depuis plus longtemps (médianes de 58 ans et 11 ans respectivement contre 50 ans et 6 ans). [24] D'autres études sur les anti-JAK sont également équivalentes en termes de caractéristiques initiales des patients mais dans chacune d'entre elles l'intensité de l'activité de la PR était plus importante avant instauration du traitement (DAS-28, EVA, NAD, NAG, CRP, VS) pouvant expliquer un différentiel plus important en termes de réponse EULAR et d'efficacité de la molécule. [24–26] Cette différence d'activité initiale de la PR est expliquée par le fait que notre étude ait été effectuée en vie réelle, où une activité trop importante de la maladie est inacceptable pour le clinicien et où les patients sont donc mis sous corticothérapie de courte durée en attendant l'efficacité du traitement de fond nouvellement instauré.

Concernant le faible effectif de patient sous tofacitinib, notre étude n'avait aucune influence dans le choix de la molécule par le praticien. Il semble assez intuitif de dire que la prise unique quotidienne du baricitinib est plus attractive que la prise biquotidienne du tofacitinib pour le patient. De plus, une réévaluation européenne du tofacitinib a été réalisée en mai 2019 suite aux analyses intermédiaires de l'étude clinique A3921133 qui démontrait une augmentation de risque de maladie thromboembolique veineuse grave comparativement aux anti-TNF à la posologie de 10mg biquotidienne. [27] Cette posologie est indiquée dans le cadre gastro-entérologique dans le traitement de la rectocolite hémorragique mais pas de la PR. Il peut cependant exister une crainte plus importante quant à l'usage de cette molécule comparativement au baricitinib. Quoiqu'il en soit, ce faible effectif de patients sous tofacitinib

a rendu l'analyse séparée impossible et notre étude englobe donc ces deux molécules différentes.

Le recueil des antécédents thérapeutiques préalables semblent en accord avec les recommandations de prise en charge actuelles des patients atteints de PR avec notamment la totalité des patients ayant déjà reçu du méthotrexate et une faible proportion de la salazopyrine et du leflunomide, à ne réserver qu'en 2^e intention pour les PR sans facteur de mauvais pronostic. [3] De même, concernant les différentes prises de biothérapies antérieures, la priorité semble être donnée aux anti-TNF, molécules les plus anciennes et connues des prescripteurs.

Notre étude a montré une maintenance thérapeutique sous anti-JAK à un an de 67.6% [52.47 - 78.85]. Une étude publiée en mai 2020 dernier retrouvait une maintenance thérapeutique à 12 mois de l'abatacept de 68%. [28] Une étude de 2006 sur le méthotrexate, traitement de 1^e ligne et le plus utilisé dans la PR, montrait une maintenance thérapeutique à un an de 76% [29] tandis qu'une autre étude sur le tocilizumab publiée en 2017 sur 88 patients retrouvait une maintenance à un an de 82.9% [30] et une étude sur 152 patients de 2008 sur l'infliximab montrait une maintenance à un an de 78%. [31] On citera enfin une étude récente de mars 2019 comparant la maintenance thérapeutique du tocilizumab à 12 mois entre les patients ayant bénéficié d'un « switch » de la forme intraveineuse vers la forme sous-cutanée (77.7%) et ceux n'ayant bénéficié que de la forme intraveineuse (80%). [32] La maintenance thérapeutique des anti-JAK apparaît donc plus faible dans notre étude.

Le nombre non négligeable de patients ayant reçu l'anti-JAK en 1^e ligne de biothérapie est de 10, soit 18.2%. L'avantage de l'administration per os semble être l'un des déterminants de ce choix. En effet, le mode d'administration est indéniablement au cœur des discussions entre patients et médecins lors du choix de la biothérapie. De tous les biomédicaments actuels, seuls le baricitinib, le tofacitinib, et tout récemment l'upadacitinib, sont disponibles sous forme orale. Les autres biothérapies doivent être administrées par voie intraveineuse dans le cadre d'hôpitaux de jour, ou par voie sous-cutanée à domicile. On comprend donc aisément l'intérêt que revêtent les anti-JAK chez les patients présentant encore une activité professionnelle, pour qui les hôpitaux de jour peuvent être particulièrement incommodes à réaliser, ou encore chez les patients réfractaires à toute prise parentérale.

On note une bonne réponse EULAR avec 70% de répondeurs à 6 mois. Le taux de répondeurs à 3 mois était cependant beaucoup plus faible avec 44.4 à 48.1% respectivement sur les

réponses EULAR DAS-28 VS et DAS-28 CRP. Cependant, sur les 45 patients ayant bénéficié du traitement anti-JAK au moins 3 mois, nous ne disposons du DAS-28 que pour 27 d'entre eux. Il existe donc un biais majeur pour l'évaluation de cette donnée. On peut d'ailleurs noter que les patients vus à 3 mois l'ont été, en grande partie, en raison d'une PR active avec impotence fonctionnelle motivant une consultation rapide ce qui peut expliquer une telle proportion de non répondeurs. En revanche, à 6 mois nous disposons du DAS-28 pour 31 patients sur 36 et le ratio semble en amélioration. Cela peut s'expliquer par deux phénomènes : d'une part, un certain nombre de patients non répondeurs avait déjà bénéficié d'un arrêt de l'anti-JAK au profit d'une autre ligne thérapeutique avant d'arriver à la consultation de 6 mois, et d'autre part, certains patients non répondeurs à 3 mois le sont devenus à 6 mois. Il semble cependant exister dans la littérature une rapidité d'action des anti-JAK avec une réponse obtenue en 8 à 12 semaines puis maintenue dans le temps pour le baricitinib comme le tofacitinib. [23,24]

Sevrer rapidement et définitivement la corticothérapie des patients atteints de PR est un objectif primordial du rhumatologue en raison des multiples effets délétères de ce traitement au long cours. Dans notre étude, 40% des patients traités par corticoïdes à l'instauration ont pu être sevrés à 6 mois avec un bénéfice des anti-JAK comme décrit ci-dessus. On note aussi une diminution de la posologie moyenne administrée (4.8mg/jour à 6 mois contre 8.3mg/jour à l'introduction). L'incapacité à obtenir le sevrage complet peut être expliquée par de nombreux facteurs avec d'une part la réticence des patients au sevrage, chose très courante en pratique clinique, mais aussi la lenteur du protocole de décroissance. Il conviendrait d'étudier dans un second temps les causes d'absence de sevrage afin de les mettre en avant et de pouvoir les corriger pour améliorer notre prise en charge quotidienne des patients sous corticothérapie au long cours dans la PR.

Sur le plan biologique, le suivi entre l'instauration et 3 et 6 mois n'a pas mis en évidence de différence majeure du taux d'hémoglobine (différence moyenne respectivement de -0.4g/dL et -0.5g/dL). Cependant, nous avons observé que l'anémie initiale retrouvée chez 9.1% des patients a été corrigée à 6 mois pour tous. Et à l'inverse une anémie est apparue chez 9.4% des patients à 6 mois. Bien que l'étiologie de l'anémie initiale n'ait pas été explorée, nous pouvons émettre des hypothèses quant à son mode de correction. Il peut s'agir d'une correction par disparition du syndrome inflammatoire biologique [33] mais également une correction par action directe de l'anti-JAK qui, comme nous en avons discuté en introduction, peut intervenir dans le processus de l'hématopoïèse. L'érythropoïétine, ainsi que les facteurs

de croissance de la lignée blanche passent, pour obtenir leurs effets physiologiques, par le système JAK-STAT et notamment JAK2. La contradiction entre correction d'anémie et création d'anémie est donc expliquée par le fait que nous avons étudié deux molécules au mode d'action légèrement différent, le baricitinib étant inhibiteur de JAK2 de manière plus importante que le tofacitinib. La littérature a en effet recensé des modulations du taux d'hémoglobine et de plaquettes différents pour les deux molécules. Le baricitinib induit un risque accru d'anémie tandis que le tofacitinib une majoration du taux d'hémoglobine. A l'inverse, les plaquettes ont tendance à augmenter sous baricitinib et diminuer sous tofacitinib. Sous ces deux molécules, il existe une tendance à la diminution des PNN, comme retrouvé dans notre étude (moyenne de la différence entre l'introduction du traitement et 6 mois de -383.4/mm³) et comme observable sous bon nombre de biothérapies et notamment les anti-IL6. [23,24,34–36] On notera cependant que, tout anti-JAK confondus, notre étude met en évidence une correction de l'anémie pré-thérapeutique. L'intérêt clinique de cette amélioration de l'anémie chez nos patients est à relever puisqu'il s'agit de l'un des facteurs de l'asthénie chronique exprimée par une majorité de patients, indépendamment du contrôle de la maladie. [37,38]

Notre étude a également mis en évidence un défaut de contrôle du bilan lipidique des patients en pré-thérapeutique et au cours du suivi du traitement. Or, l'importance de l'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires n'est plus à démontrer puisque la première cause de décès des patients atteints de PR est l'événement cardiovasculaire. [39,40] Ce point semble donc primordial à rappeler et corriger.

Autre particularité de notre étude, la stabilité de la VS, cependant déjà dans la norme à l'introduction du traitement avec une médiane à 13mm. De même, la diminution de la CRP n'est pas majeure mais la CRP initiale était déjà proche de la norme avec une médiane à 5mg/L. Ces chiffres sont d'ailleurs plus bas que dans les études précédentes. [23–26] Cela rentre dans le cadre d'un contrôle plus strict de la maladie avant instauration de l'anti-JAK en vie réelle.

Concernant les effets indésirables recensés, aucune atypie n'a été retrouvée. On mettra en avant un déséquilibre d'hypertension artérielle sous baricitinib, rapporté par un patient et peu décrite dans la littérature. [31] En effet, seuls 4.2% de 3464 patients des études de phase I, et III du baricitinib rapportent un effet secondaire lié à l'hypertension artérielle. [41] Il est notable qu'à l'échelle de notre étude nous ayons recensé un cas d'embolie pulmonaire sur thrombose veineuse profonde, un infarctus du myocarde et un ulcère antral. Cependant, le

risque thromboembolique a été décrit pour le tofacitinib et le baricitinib à posologies élevées et les méta-analyses récentes sont rassurantes quant au faible sur-risque d'événement thromboembolique. [42,43] Notre patient était sous baricitinib sans mésusage, mais des circonstances associées sont notables, à savoir une pneumopathie sévère avec alitement prolongé. Concernant l'infarctus du myocarde, il s'agissait d'un patient porteur d'autres facteurs de risque cardiovasculaires et l'ensemble des études est rassurant quant au risque cardiovasculaire sous anti-JAK. Ce cas isolé, bien qu'interpellant, ne remet pas en question ces données à grande échelle. [42,44] De même, il est à noter un cas d'ulcères antraux chez un patient avec consommation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ce type d'événement indésirable est cependant connu et décrit dans la littérature sous anti-JAK. [45] L'hypothèse principale quant à la physiopathologie des perforations digestives est que l'inhibition du système JAK-STAT est en partie responsable d'une inhibition de la signalisation de l'IL-6. Or, les perforations digestives sont un risque connu et fréquent sous biomédicament anti-IL6. Il n'est noté aucun cas de zona dans notre étude.

Concernant les facteurs associés à une maintenance thérapeutique plus faible, notre étude a retrouvé comme facteur statistiquement significatif un score de Charlson plus élevé (HR de 1.311 ; $p=0.0042$). Nous pouvons donc dire que, selon notre étude, plus le patient possède un score de Charlson élevé à l'introduction du traitement et plus la probabilité d'arrêt du traitement est forte. Autrement dit, il conviendrait de discuter l'introduction des anti-JAK chez les patients porteurs de nombreuses comorbidités. Cette observation originale n'a jamais été décrite à notre connaissance dans le cadre des anti-JAK mais fait écho à une étude japonaise de 2016 retrouvant une moins bonne maintenance thérapeutique chez les patients aux plus hauts score de Charlson traités par anti-TNF α , abatacept et tocilizumab confondus. [46] De même, une autre étude japonaise de 2014 montrait une moins bonne réponse aux biomédicaments en cas de score de Charlson plus élevés en termes d'évolution du DAS28 et de qualité de vie. [47] A l'inverse, une étude allemande de 2014 ne retrouvait pas d'association entre score de Charlson et maintenance thérapeutique sous adalimumab, etanercept et infliximab. [48]

Il est également noté dans notre étude une tendance non statistiquement significative d'association à une maintenance thérapeutique plus faible : l'âge plus élevé (HR de 1.031 ; $p=0.0704$), la présence d'une corticothérapie concomitante (HR de 2.187 ; $p=0.0626$) et l'antécédent d'infection pulmonaire antérieure (HR de 2.279 ; $p=0.0844$).

Nous avons souhaité étudier la maintenance thérapeutique en fonction de l'antécédent thérapeutique d'anti-IL6. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de maintenance entre les deux groupes dans notre étude ($p=0.5358$). Nous pouvons cependant remarquer une tendance à la séparation des courbes au cours du temps pouvant laisser supposer une meilleure maintenance au long terme en l'absence d'antécédent de prise d'anti-IL6 (**Figure 10**). Nous avons également souhaité étudier si le nombre de lignes thérapeutiques antérieures avait une incidence sur la maintenance thérapeutique de nos patients mais aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les groupes de patients n'ayant jamais reçu de biothérapie antérieure, ceux n'ayant reçu qu'une seule biothérapie antérieure et ceux en ayant reçu au moins deux ($p=0.3208$). Il conviendrait d'étudier les facteurs associés à la maintenance thérapeutique des anti-JAK sur une plus grande cohorte prospective.

L'une des limites les plus importantes de notre étude est en effet son caractère rétrospectif. Assurément, de nombreuses complications infectieuses bénignes ne sont pas rapportées par les patients et/ou par les praticiens bien qu'existantes. Rhinopharyngites, bronchites, cystites, panaris, etc. sont autant d'infections mineures traitées quotidiennement par les médecins traitants et qui ne sont pas forcément signalées au rhumatologue traitant et encore moins fréquemment retranscrits dans les courriers ou dossiers. L'incidence d'événements infectieux est donc probablement sous-évaluée. De même, il existe un manque de données cliniques certain et un manque de recul concernant les effets indésirables néoplasiques.

Notre étude a mis en avant des données intéressantes tant sur le plan du maintien thérapeutique que sur le plan de la tolérance. Il conviendrait de poursuivre les recherches sur un plus grand échantillon de patients et nous pourrions notamment faire différentes études axées sur :

- Les facteurs de risque d'arrêt d'anti-JAK (il serait intéressant de découvrir si le score de Charlson reste un facteur significatif à grande échelle).
- La gestion de la corticothérapie sous anti-JAK (avec notamment les différents protocoles de décroissance et les facteurs freinant son sevrage complet).
- L'évolution radiographique et de la qualité de vie en pratique réelle.
- L'évolution de l'anémie et son influence sur l'asthénie ressentie par les patients.
- Le risque néoplasique à long terme des anti-JAK.
- Le maintien thérapeutique en fonction de l'antécédent de traitement par anti-IL6.

La cohorte « MAJIK » a notamment été lancée par la Société Française de Rhumatologie en décembre 2019 et a pour objectif d'obtenir des données de vie réelle pour les patients sous anti-JAK. Cette base nationale permettra de recueillir des données cliniques et biologiques en pratique courante, dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.

V. Conclusions

Notre étude met en évidence une maintenance thérapeutique ainsi qu'une tolérance clinico-biologique acceptable des anti-JAK sur un an. De plus, il existe une correction de l'anémie pré-thérapeutique (tout anti-JAK confondus et malgré la prédominance de barcitinib sur tofacitinib dans notre étude) ce qui peut être un facteur d'amélioration de l'asthénie des patients atteints de PR.

Le score de Charlson peut être un guide à la prescription de ces molécules avec la mise en évidence d'une maintenance thérapeutique moins bonne à chaque point de score supplémentaire.

Un traitement par anti-IL6 antérieur ne semble pas devoir être un frein à la prescription d'un anti-JAK.

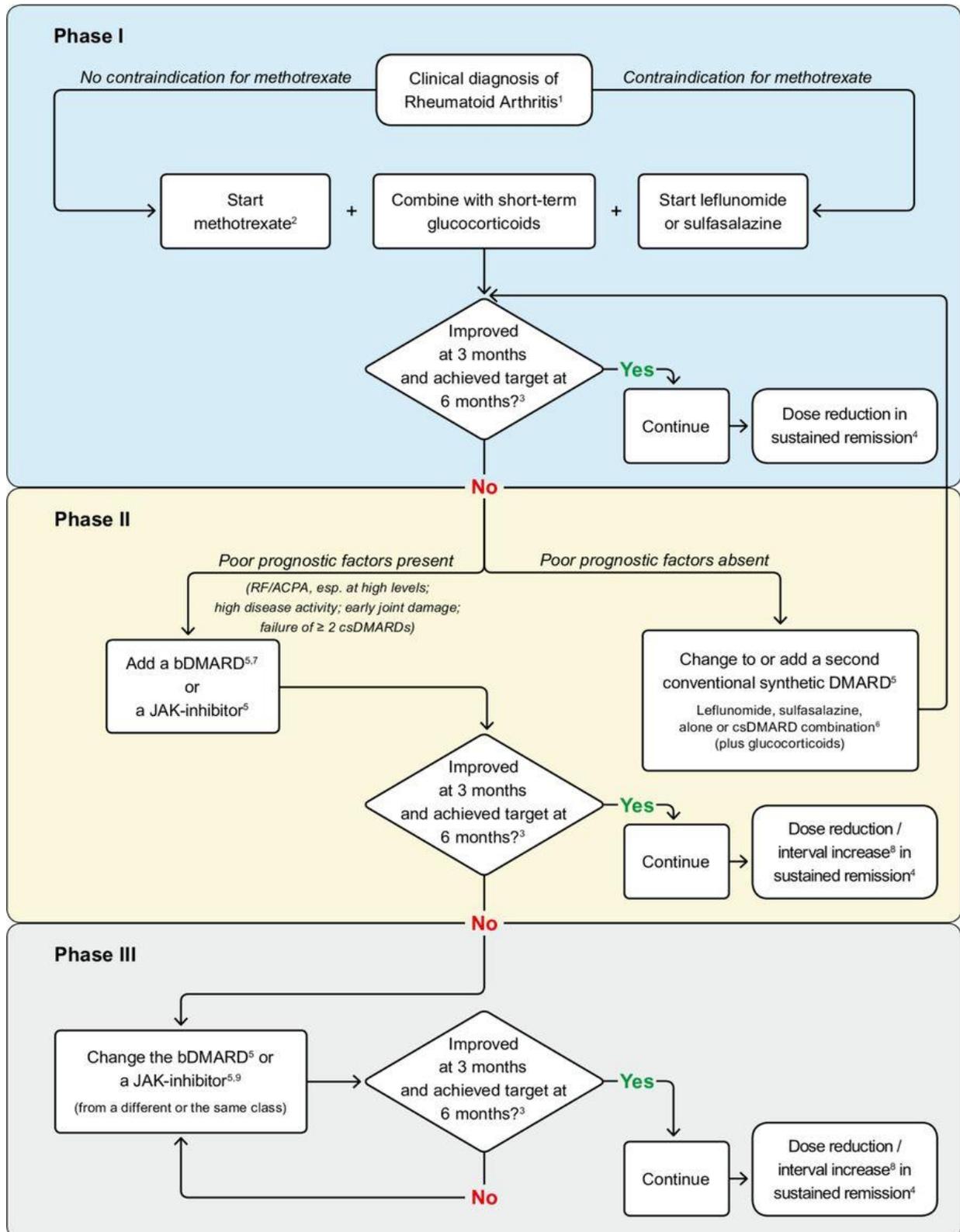
Bibliographie

- [1] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
- [2] Firestein GS. Immunologic Mechanisms in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: JCR: *Journal of Clinical Rheumatology* 2005;11:S39–44. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000166673.34461.33>.
- [3] Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- [4] Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018;10:117–27. <https://doi.org/10.1177/1759720X18776224>.
- [5] Walker JG, Smith MD. *The Journal of Rheumatology*. *The Journal of Rheumatology* n.d.:5.
- [6] Galanaud P, Emilie D, Leprince C. Une cytokine aux frontières de l’inflammation et de l’immunologie : l’interleukine-6 (IL-6). *médecine/sciences* 1989;5:338. <https://doi.org/10.4267/10608/3975>.
- [7] Walker JG, Ahern MJ, Coleman M, Weedon H, Papangelis V, Beroukas D, et al. Changes in synovial tissue Jak-STAT expression in rheumatoid arthritis in response to successful DMARD treatment. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1558–64. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.050385>.
- [8] Durbin JE, Hackenmiller R, Simon MC, Levy DE. Targeted disruption of the mouse Stat1 gene results in compromised innate immunity to viral disease. *Cell* 1996;84:443–50.
- [9] O’Shea JJ. Jaks, STATs, Cytokine Signal Transduction, and Immunoregulation: Are We There Yet? *Immunity* 1997;7:1–11. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80505-1](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80505-1).
- [10] Han Y, Leaman DW, Watling D, Rogers NC, Groner B, Kerr IM, et al. Participation of JAK and STAT proteins in growth hormone-induced signaling. *J Biol Chem* 1996;271:5947–52.
- [11] Staerk J, Constantinescu SN. The JAK-STAT pathway and hematopoietic stem cells from the JAK2 V617F perspective. *JAKSTAT* 2012;1:184–90. <https://doi.org/10.4161/jkst.22071>.
- [12] Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Dowty ME, Menon S, et al. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis n.d.:11.
- [13] Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol* 2010;184:5298–307. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902819>.
- [14] Yellin M, Paliienko I, Balanescu A, Ter-Vartanian S, Tseluyko V, Xu L-A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human anti-CXCL10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1730–9. <https://doi.org/10.1002/art.34330>.
- [15] Nakamura K, Kawato Y, Kaneko Y, Hanaoka K, Kubo K, Nakanishi T, et al. Prevention of chronic renal allograft rejection by AS2553627, a novel JAK inhibitor, in a rat transplantation model. *Transpl Immunol* 2018;46:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2017.10.001>.
- [16] Cruzado JM, Bestard O, Melilli E, Grinyó JM. Targets of new immunosuppressants in renal transplantation. *Kidney Int Suppl (2011)* 2011;1:47–51. <https://doi.org/10.1038/kisup.2011.12>.
- [17] Norman P. Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2014;23:1067–77. <https://doi.org/10.1517/13543784.2014.918604>.
- [18] Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol* 2014;41:837–52. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130683>.

- [19] Haute Autorité de Santé - OLUMIANT (baricitinib), anti-JAK 1et 2 n.d. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2778111/fr/olumiant-baricitinib-anti-jak-1et-2 (accessed August 25, 2018).
- [20] Haute Autorité de Santé - XELJANZ (tofacitinib), anti-JAK 1 et 3 n.d. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2798163/fr/xeljanz-tofacitinib-anti-jak-1-et-3 (accessed August 25, 2018).
- [21] Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44–8. <https://doi.org/10.1002/art.1780380107>.
- [22] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
- [23] 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. *N Engl J Med* 2017;376:652–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608345>.
- [24] 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. *Lancet* 2017;390:457–68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31618-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31618-5).
- [25] Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz P-Y, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2015;74:333–40. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206478>.
- [26] Fleischmann R, Schiff M, Heijde D van der, 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 & Rheumatology* 2017;69:506–17. <https://doi.org/10.1002/art.39953>.
- [27] XELJANZ (tofacitinib) : restriction d'utilisation en cas de risque élevé d'embolie pulmonaire. VIDAL n.d. https://www.vidal.fr/actualites/23360/xeljanz_tofacitinib_restriction_d_utilisation_en_cas_de_risque_eleve_d_embolie_pulmonaire/ (accessed August 5, 2020).
- [28] Salmon J-H, Letarouilly J-G, Goëb V, Kanagaratnam L, Coquerelle P, Guyot M-H, et al. Actual Persistence of Abatacept in Rheumatoid Arthritis: Results of the French-Ric Network. *J Clin Med* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/jcm9051528>.
- [29] Tahiri L, Allali F, Jroundi I, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. [Therapeutic maintenance level of methotrexate in rheumatoid arthritis]. *Sante* 2006;16:167–72.
- [30] Chopin C, Pauvele L, Jaulerry S, Brochot P, Eschard J-P, Salmon J-H. [Effectiveness, therapeutic maintenance and reasons for stopping tocilizumab (TCZ): A retrospective and monocentric study in 88 patients followed for rheumatoid arthritis (RA) at the Reims university hospital]. *Therapie* 2018;73:231–6. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2017.08.004>.
- [31] Figueiredo IT, Morel J, Sany J, Combe B. Maintenance and tolerability of infliximab in a cohort of 152 patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:18–23.
- [32] Darloy J, Segaud N, Salmon J-H, Eschard J-P, Goëb V, Deprez X, et al. Tocilizumab Effectiveness After Switching from Intravenous to Subcutaneous Route in Patients with Rheumatoid Arthritis: The RoSwitch Study. *Rheumatol Ther* 2019;6:61–75. <https://doi.org/10.1007/s40744-018-0138-y>.
- [33] Paul SK, Montvida O, Best JH, Gale S, Pethoe-Schramm A, Sarsour K. Effectiveness of biologic and non-biologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: New evidence from real-world data. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47:478–84. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.001>.

- [34] Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:953–62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key339>.
- [35] 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. *J Rheumatol* 2019;46:7–18. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171361>.
- [36] Blockade of Interleukin 6 Signaling Induces Marked Neutropenia in Patients with Rheumatoid Arthritis | *The Journal of Rheumatology* n.d. <https://www.jrheum.org/content/36/2/459> (accessed August 17, 2020).
- [37] Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int* 2016;36:685–95. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3415-x>.
- [38] Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum* 2005;53:697–702. <https://doi.org/10.1002/art.21450>.
- [39] Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013;80:29–33. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.02.005>.
- [40] England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018;361:k1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1036>.
- [41] CRI-net :: Fiches pratiques & eSessions SCRIPT:: Fiches pratiques du CRI : Prise en charge pratique des patients sous... :: inhibiteurs de Janus Kinases (JAKi) n.d. <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/prise-en-charge-patients-JAKi> (accessed August 5, 2020).
- [42] 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)* 2019;71:1042–55. <https://doi.org/10.1002/art.40841>.
- [43] Incidence of Thromboembolic Events in the Tofacitinib Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ulcerative Colitis Development Programs. *ACR Meeting Abstracts* n.d. <https://acrabstracts.org/abstract/incidence-of-thromboembolic-events-in-the-tofacitinib-rheumatoid-arthritis-psoriasis-psoriatic-arthritis-and-ulcerative-colitis-development-programs/> (accessed August 5, 2020).
- [44] 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* 2017;76:1253–62. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210457>.
- [45] Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2016;68:2612–7. <https://doi.org/10.1002/art.39761>.
- [46] Mahlich J, Sruamsiri R. Persistence with biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis in Japan. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1509–19. <https://doi.org/10.2147/PPA.S110147>.
- [47] Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, Sugimoto N, et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:441–9. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2750-8>.
- [48] Neubauer S, Cifaldi M, Mittendorf T, Ganguli A, Wolff M, Zeidler J. Biologic TNF inhibiting agents for treatment of rheumatoid arthritis: persistence and dosing patterns in Germany. *Health Econ Rev* 2014;4:32. <https://doi.org/10.1186/s13561-014-0032-4>.

Annexe 1 : Recommandations EULAR 2019 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde



1. 2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis.

2. "Methotrexate should be part of the first treatment strategy". While combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs although more adverse events without added benefit are to be expected, especially if MTX is combined with glucocorticoids.

3. The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definitions or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if insufficient improvement (less than 50% of disease activity) is seen after 3 months.

4. Sustained remission: ≥ 6 months ACR/EULAR index based or Boolean remission.

5. Consider contraindications and risks.

6. The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine.

7. TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bsDMARDs), abatacept, IL-6R inhibitors, or rituximab (under certain conditions); in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages.

8. Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs and tsDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD/tsDMARD.

9. Efficacy and safety of bDMARDs after JAK-inhibitor failure is not fully known; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. Efficacy and safety of a JAK-inhibitor after insufficient response to a previous JAK-inhibitor is unknown.

Annexe 2 : Score de Charlson

Facteurs	Points
Âge	
50-59 ans	1
60-69 ans	2
70-79 ans	3
80-89 ans	4
≥ 90 ans	5
Diabète	1
Diabète avec atteinte d'un organe cible	2
Maladie hépatique légère	1
Maladie hépatique modérée à sévère	3
Maladie rénale modérée à sévère	2
AVC	1
Hémiplégie	2
Démence	1
Maladie vasculaire périphérique	1
Infarctus du myocarde aigu	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Connectivite	1
Maladie chronique pulmonaire	1
Lymphome	2
Leucémie	2
N'importe quelle tumeur	2
Maladie ulcéreuse	1
Tumeur solide métastatique	6
SIDA	6

Total	Probabilité de survie à 10 ans
0	99%
1	96%
2	90%
3	77%
4	53%
5	21%
6	2%
>6	0%

Annexe 3 : Note d'information pour la participation à une étude n'impliquant pas la personne humaine

NOTE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE ETUDE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Titre de l'étude : Efficacité et tolérance en vie réelle du Baricitinib et Tofacitinib dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Gestionnaire :

CHU Amiens-Picardie
Place Victor Pauchet
80054 Amiens Cedex 1
Tel : 03 22 08 80 51

Investigateur Principal :

Nom : GOEB Vincent
Tél : 03 22 66 89 36
Adresse e-mail : goeb.vincent@chu-amiens.fr
Adresse postale : CHU AMIENS-Picardie, Site Nord, Service de Rhumatologie, 80000 AMIENS

Délégué à la Protection des Données :

dpo@chu-amiens.fr

INVESTIGATEUR ASSOCIE : Valentine DEPREZ, interne de rhumatologie au CHU Amiens-Picardie

Madame, Monsieur,

Le Professeur GOEB Vincent souhaite réaliser une recherche n'impliquant pas la personne humaine dont le CHU Amiens-Picardie est le gestionnaire et responsable de traitement.

Il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au professionnel de santé qui dirige cette recherche (l'investigateur Principal).

Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire. **Vous pouvez faire valoir votre droit d'opposition au traitement de vos données à n'importe quel moment sans avoir à vous justifier et sans que cela ait la moindre conséquence.**

1. Pourquoi cette recherche ?

Cette recherche porte sur les anti-JAK, de nouvelles molécules dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde disponibles sur le marché français depuis l'été 2017 et portant le nom de Baricitinib (OLUMIANT®) et Tofacitinib (XELJANZ®). Vous bénéficiez depuis peu de l'un de ces traitements.

2. Quel est l'objectif de cette recherche ?

Cette recherche a pour but d'évaluer la prescription de ces nouveaux traitements ainsi que leur efficacité et tolérance en vie réelle (c'est-à-dire en dehors des essais cliniques très surveillés réalisés précédemment à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché).

3. Comment va se dérouler cette recherche ?

Les données médicales nécessaires à notre étude seront récupérées grâce à votre dossier médical informatisé et rendues anonymes. Les informations recueillies porteront sur votre polyarthrite rhumatoïde (ancienneté, activité actuelle, traitements déjà reçus et traitement en cours), vos bilans biologiques précédant et suivant l'instauration du traitement et les consultations suivant l'instauration du traitement avec notamment mise en évidence des éventuels effets indésirables et motifs d'arrêt.

4. Qui peut participer ?

Tous les patients ayant bénéficié d'un traitement par Baricitinib (OLUMIANT®) et/ou Tofacitinib (XELJANZ®) à partir du 01/10/2017 sont contactés pour participer à cette étude.

5. Quels sont les bénéfices attendus ?

Les données collectées nous permettront d'évaluer l'efficacité du traitement sur la symptomatologie mais aussi la tolérance (apparition d'effets indésirables cliniques ou biologiques) et ainsi de surveiller, alerter si besoin et/ou d'adapter notre pratique.

6. Quels sont les inconvénients possibles ?

Il n'existe pas d'inconvénients. Votre décision de participer ou non à cette étude – qui ne fait que réutiliser les données listées au point n°7 – n'aura pas de conséquences sur votre prise en charge ni sur vos relations avec l'équipe soignante.

7. Concernant vos données

Il s'agit d'une recherche réalisée à partir des données qui ont été collectées lors de votre prise en charge au CHU Amiens-Picardie. Les catégories de données qui seront utilisées pour les besoins de la recherche sont les suivantes :

- **les données d'identification** (âge, date de naissance, sexe, lieu de naissance...) à l'exclusion des noms, prénoms et numéro de Sécurité sociale.
- **Les données de santé** strictement nécessaires à la réalisation de la recherche (ex : poids, taille, résultats d'exams, antécédents personnels ou familiaux, maladies ou évènements associés, traitements médicamenteux...)
- **Les dates relatives à la conduite de la recherche** (ex : date d'inclusion, dates de visites ou de recueil des données).
- **La consommation de tabac**

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles (traitées de manière confidentielle et codées par un identifiant alphanumérique) sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche, sous la responsabilité du CHU Amiens Picardie. A cette fin,

les catégories de personnes décrites ci-après auront accès aux données traitées, dans les limites de leurs habilitations au regard de leurs fonctions et dans des conditions conformes à la réglementation :

- **Le responsable de traitement** (le CHU Amiens-Picardie)
- **Le responsable scientifique de la recherche** (le professionnel de santé responsable de la recherche)
- **Les personnes chargées des affaires règlementaires et de l'enregistrement de la recherche auprès des autorités compétentes**
- **Le Délégué à la Protection des Données du responsable de traitement**, uniquement dans le cas où la personne concernée par les données entrerait volontairement en contact avec lui
- **Les professionnels intervenant dans la recherche et les personnels agissant sous leur responsabilité ou leur autorité** (les collaborateurs du professionnel de santé qui dirige la recherche)

Ces catégories de personnes sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal.

8. Quels sont vos droits ?

Cette recherche, menée à des fins d'intérêt public, est encadrée par des textes de loi qui précisent que seule votre non-opposition est recherchée. Sans réponse négative de votre part dans un délai d'un mois, les données vous concernant seront codées et traitées de manière confidentielle pour les besoins de la recherche.

Vos données seront conservées pendant un délai de **21 mois** à compter de la date de début de la recherche. Elles seront ensuite archivées, avec un accès très restreint, pour un maximum de 20 ans.

Vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification, de limitation et d'effacement des données vous concernant, selon les modalités et conditions prévues par la loi.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de ces données couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Ces droits s'exercent auprès du Pr GOEB Vincent (tél : 03 22 66 89 36) ou du Délégué à la Protection des Données, désigné par le responsable de ce traitement au sens du Règlement Européen 2016/679 le CHU d'Amiens-Picardie, joignable à l'adresse mail suivante : dpo@chu-amiens.fr.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL.

Ce document vous appartient. Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez par téléphone : 03 22 66 89 36 ou voie postale : CHU AMIENS-Picardie, Site Nord, Service de Rhumatologie, 80000 AMIENS au Pr GOEB Vincent.

Lettre d'information envoyée : le JJ/MM/20AA à Amiens,
Par le Professeur GOEB Vincent

ABSTRACT

Background: Janus Kinases inhibitors (JAKi) represent a new alternative to treat rheumatoid arthritis (RA). The objective of this study was to evaluate the effectiveness, tolerance profile and persistence with these treatments (tofacitinib and baricitinib) in real life.

Methods: All patients in the Rheumatology department of Amiens University Hospital treated by JAKi were included in this study from 01/10/2017 to 20/05/2020. Clinical and biological data were provided retrospectively in this observational and single-center study. We aimed to study JAKi persistence rate at 12 months and their clinical and biological safety and effectiveness profiles.

Results: 55 patients were included in this study. Drug persistence at 12 months was 67.6%. The only factor associated with poorer persistence was the higher Charlson comorbidity index at initiation (hazard ratio 1.311 [1.089 – 1.579]; $p=0.0042$). No difference in therapeutic maintenance was observed whether patients had already benefited from an Interleukin 6 inhibitor or not. The clinical and biological safety and effectiveness profiles were generally good.

Conclusions: Our study showed that a higher Charlson comorbidity index appears to be associated with earlier discontinuation of treatment. JAK inhibitors had acceptable persistence rate and safety and effectiveness profiles in real life, as described in the literature.

Keywords: rheumatoid arthritis, JAK inhibitors, baricitinib, tofacitinib, persistence

RESUME

Introduction : Les inhibiteurs de Janus Kinases (anti-JAK) sont une nouvelle alternative thérapeutique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'objectif de cette étude était d'évaluer le profil d'efficacité et de tolérance de deux de ces traitements (tofacitinib et baricitinib) en vie réelle.

Matériels et méthodes : L'ensemble des patients du service de Rhumatologie du CHU d'Amiens traités par anti-JAK ont été inclus dans cette étude du 01/10/2017 au 30/05/2020. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies de manière rétrospective dans cette étude observationnelle et monocentrique. Nous avons recherché le taux de maintenance à 12 mois ainsi que les profils de tolérance et efficacité clinique et biologique.

Résultats : 55 patients ont été inclus. Le taux de maintenance thérapeutique à 12 mois était de 67.6%. Le seul facteur associé à une moins bonne maintenance était le score de Charlson plus élevé (hazard ratio 1.311 [1.089 – 1.579] ; $p = 0.0042$). Aucune différence de maintien thérapeutique n'a été retrouvée, que les patients aient déjà bénéficié d'un anti-IL6 ou non. Le profil de tolérance et d'efficacité clinico-biologique était globalement bon.

Conclusions : Notre étude a montré qu'un score de Charlson plus élevé semblait être associé à un arrêt plus précoce du traitement. Les anti-JAK avaient un taux de maintenance thérapeutique et un profil de tolérance et d'efficacité acceptables dans la vie réelle, comme décrits dans la littérature.

Mots clés: polyarthrite rhumatoïde, anti-JAK, baricitinib, tofacitinib, maintenance thérapeutique