



**HAL**  
open science

# Place des inhibiteurs de Janus Kinase dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Juliette Puren

► **To cite this version:**

Juliette Puren. Place des inhibiteurs de Janus Kinase dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03321783

**HAL Id: dumas-03321783**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03321783>**

Submitted on 18 Aug 2021

**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.



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Juliette Puren**

---

**Place des inhibiteurs  
de Janus Kinase  
dans la prise en  
charge de la  
polyarthrite  
rhumatoïde**

**Thèse soutenue en visioconférence  
le 7 juillet 2020**

devant le jury composé de :

**Corinne MARTIN-CHOULY**

MCU HU à l'université de Rennes 1 / directeur de thèse

**Vincent LAGENTE**

Professeur à l'université de Rennes 1/ président du jury

**Catherine LE FLOCH**

Pharmacien / Examineur



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Juliette Puren**

---

**Place des inhibiteurs  
de Janus Kinase  
dans la prise en  
charge de la  
polyarthrite  
rhumatoïde**

**Thèse soutenue en visioconférence  
le 7 juillet 2020**

devant le jury composé de :

**Corinne MARTIN-CHOULY**

MCU HU à l'université de Rennes 1 / directeur de  
thèse

**Vincent LAGENTE**

Professeur à l'université de Rennes 1/ président du  
jury

**Catherine LE FLOCH**

Pharmacien / Examineur

## Liste des enseignants

**ANNEE 2019-2020**

### Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

<b>PROFESSEURS</b>		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BOUSTIE	Joël	X	HDR	
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X
FAILI	Ahmad		HDR	
FARDEL	Olivier	X	HDR	X
FELDEN	Brice	X	HDR	
GAMBAROTA	Giulio		HDR	
GOUGEON	Anne	X	HDR	
LAGENTE	Vincent	X	HDR	
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR	
MOREL	Isabelle	X	HDR	X
PORÉE	François-Hugues	X	HDR	
SERGENT	Odile	X	HDR	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR	
TOMASI	Sophie	X	HDR	
VAN DE WEGHE	Pierre		HDR	
VERNHET	Laurent	X	HDR	

<b>PROFESSEURS ASSOCIES</b>		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BUREAU	Loïc	X		
DAVOUST	Noëlle	X		

<b>PROFESSEURS EMERITES</b>		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
CILLARD	Josiane	X	HDR	
GUILLOUZO	André		HDR	
URIAC	Philippe	X	HDR	

<b>MAITRES DE CONFERENCES</b>		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
ABASQ-PAOFAT	Marie-Laurence			
ANINAT	Caroline	X	HDR	
AUGAGNEUR	Yoann		HDR	
BEGRICHE	Karima			
BOUSARGHIN	Latifa		HDR	
BRANDHONNEUR	Nolwenn			
BRUYERE	Arnaud	X		
BUNETEL	Laurence	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
COLLIN	Xavier	X		
CORBEL	Jean-Charles	X	HDR	

DELALANDE	Olivier			
DELMAIL	David		HDR	
DION	Sarah	X		
DOLLO	Gilles	X	HDR	X
GICQUEL	Thomas	X		X
GILOT	David		HDR	
GOUAULT	Nicolas		HDR	
HITTI	Eric			
JEAN	Mickaël	X		
JOANNES	Audrey			
LEUREUR	Valérie		HDR	
LE FERREC	Eric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PABIC	Hélène			
LEGOVIN-GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR	
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR	
NOURY	Fanny			
PINEL-MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	HDR	
ROVILLON	Astrid			

#### ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AUTIER	Brice	X		X
BACLE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X
MENARD	Guillaume	X		X

#### ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
KOWOUVI	Koffi	X		

#### LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AFONSO	Damien			
BELLAMRI	Nessrine	X		
GUILLORY	Xavier			

## **Remerciements**

Je tiens à remercier les membres du jury ainsi que les personnes qui m'ont soutenue lors de cette thèse et pendant mes études de pharmacie.

A Mme Martin-Chouly de m'avoir aidée par sa disponibilité et sa rigueur dans la réalisation de cette thèse.

A Mr Lagente d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

A Mme Le Floch pour sa confiance, ses conseils et le partage de ses connaissances durant mes 2 années au sein de son officine.

A la *team* Kerfontaine pour ses fameux apéros et pour leur bonne humeur au quotidien.

A mes parents et à ma sœur pour leur présence et leurs encouragements pendant toutes mes études et d'avoir toujours cru en moi.

A ma grand-mère Béatrice qui me préparait chaque semaine d'hiver ma soupe.

A Antoine pour son soutien au quotidien malgré mon caractère bien trempé.

A tous mes copains et copines, pour les fameuses soirées de rigolade, pour leurs présences tous les week-ends pour aller se balade ou aller boire un verre au V&B.

## **Serment de Galien**

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## Table des matières

Liste des enseignants.....	3
Remerciements.....	5
Serment de Galien.....	6
Table des matières.....	7
Listes des abréviations.....	13
Liste des figures.....	15
Liste des tables.....	15
Introduction.....	16
<b>Partie 1 - La polyarthrite rhumatoïde.....</b>	<b>18</b>
1- Définition et épidémiologie.....	18
2- Causes et facteurs de risques.....	18
A - Facteurs génétiques.....	18
1 - Mise en évidence.....	19
2 - Système HLA.....	19
3 - STAT 4.....	20
4 – PTPN22.....	20
5 – TRAF1 et la fraction C5 du complément.....	20
B - Facteurs hormonaux.....	21
C - Facteurs environnementaux.....	21
1 - Le tabac.....	21
2 - Infections.....	22
a- Parodontites à <i>Porphyromonas gingivalis</i> .....	22
b- Epsein-Barr Virus (EBV).....	22
c- <i>Escherichia Coli</i> ( <i>E. Coli</i> ).....	22
3 - Autres facteurs environnementaux.....	23
a- Alimentation.....	23
b- Microbiome.....	23
c- Pollution de d'air.....	23
<b>3 - Physiopathologie de la PR.....</b>	<b>23</b>
*Structure d'une articulation saine.....	24
*Structure d'une articulation atteinte de PR.....	24
A- La pré-PR et le déclenchement de la maladie.....	25
B- Phase d'inflammation de la synoviale.....	26
1 - Immunité innée.....	26

a- les cellules présentatrices d'antigènes.....	27
b- les lymphocytes T.....	27
c- les synoviocytes.....	28
2 - <i>Immunité acquise</i> .....	28
a- les lymphocytes B.....	29
3- <i>Les cytokines = acteurs intercellulaires</i> .....	29
a- Tumor Necrosis Factor (TNF).....	29
b- Interleukine 6 (IL-6).....	30
c- Interleukine 1 (IL-1).....	30
d- Interleukine 17 (IL-17).....	30
4 - <i>Les voies de signalisation intra-cellulaires</i> .....	31
C- Phase de destruction articulaire.....	31
a- Système RANK/RANKL/OPG.....	32
D- Manifestations extracellulaires.....	33
<b>4- Diagnostic de la PR débutante.....</b>	<b>33</b>
A- Signes cliniques.....	33
B- Examens biologiques.....	34
1- <i>Syndrome inflammatoire</i> .....	34
2- <i>Examen du liquide synovial</i> .....	34
3- <i>Dosage des auto-anticorps</i> .....	35
a- <i>Facteur rhumatoïde (FR)</i> .....	35
b- <i>Anticorps anti- peptiques citrullinés (ACCP ou anti-CCP)</i> .....	35
c- <i>Anticorps anti-nucléaires (AAN)</i> .....	35
C- Examens radiologiques.....	36
D- Diagnostics différentiels.....	36
1- <i>Les origines infectieuses</i> :.....	36
2- <i>Les spondyloarthropathies</i> .....	36
3 - <i>Les connectivites</i> .....	37
4- <i>Les arthropathies métaboliques</i> .....	37
5- <i>Arthrose</i> .....	37
<b>5- Évolution de la PR.....</b>	<b>38</b>
A- Manifestations articulaires.....	38
B- Manifestations extra articulaires.....	40
1- <i>Nodules rhumatoïdes</i> .....	40
2- <i>Vascularite rhumatoïde</i> .....	40

3- Manifestations hématologiques.....	40
4- Autres manifestations.....	41
<b>Partie 2 : Stratégies thérapeutiques.....</b>	<b>42</b>
<b>1- Principes généraux.....</b>	<b>42</b>
A- bilan pré-thérapeutique.....	42
* Facteurs pronostics de la maladie.....	43
B- Critères d'évaluation de la PR.....	43
1- DAS (disease activity score).....	43
2- SDAI (simplified disease activity index).....	44
3- CDAI (clinical disease activity index).....	44
4- HAQ (health assessment questionnaire).....	45
5- Critères de l'ACR (American College of Rheumatology).....	45
6- Évaluation des dégâts structuraux.....	45
C - Objectifs de la prise en charge.....	46
D- Stratégie thérapeutique.....	47
1- traitement de 1 <sup>ère</sup> intention.....	47
2- traitement de 2 <sup>ème</sup> intention.....	47
<b>2-Traitements médicamenteux de la douleur.....</b>	<b>49</b>
A- les antalgiques.....	49
B- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	49
C- les corticoïdes.....	51
<b>3- Traitements médicamenteux de fond.....</b>	<b>54</b>
A- les traitements de fonds conventionnels.....	55
1- le méthotrexate (MTX).....	55
2- la sulfasalazine (Salazopyrine®).....	56
3- Le léflunomide (Arava®).....	57
4- Les antipaludéens de synthèse.....	57
5 – Les autres traitements conventionnels.....	58
B- les traitements de fonds biologiques.....	58
1- Les anti-TNF.....	59
2- Les anti-IL6.....	61
3-Le rituximab (Mabthera® et ses biosimilaires : Rixathon®, Truxima®).....	61
4- Abatacept (Orencia®).....	62
5- Les antagonistes du récepteur IL-1.....	63
C- les traitements synthétiques ciblés.....	63

<b>4- Traitements non médicamenteux.....</b>	<b>63</b>
A- L'éducation thérapeutique.....	63
B- Rééducation et activité physique.....	64
C- Alimentation.....	64
D- Accompagnement social et psychologique.....	65
E- Autres.....	66
<b>5- Suivi du patient atteint de la PR.....</b>	<b>66</b>
<b>Partie 3 : Les inhibiteurs des Janus kinases.....</b>	<b>68</b>
<b>1- Les Janus Kinases (JAK) et la voie de signalisation JAK/STAT.....</b>	<b>68</b>
a- La voie JAK/STAT – généralités.....	68
b- Les Janus kinases (JAK).....	70
1- Structure.....	70
2- Les membres de la famille JAK.....	71
c- Les STAT (Signal transducers and activator of transcription).....	72
1-Structure.....	73
2- Fonctions des protéines STAT.....	74
d -Régulation de la voie JAK/STAT.....	75
1- Les phosphatases.....	75
2- La famille SOCS-CIS.....	75
3- La famille PIAS (protein inhibitor of activated STATs).....	76
4- Autres mécanismes.....	76
<b>2- Les inhibiteurs des Janus Kinases (JAKi).....</b>	<b>77</b>
a- Généralités.....	78
b- Les JAKi et la PR.....	78
a- <i>Baricitinib ( Olumiant®)</i> .....	79
* <i>Mécanisme d'action</i> .....	79
* <i>Pharmacocinétique</i> .....	79
* <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	80
* <i>Posologie</i> .....	80
* <i>Les études cliniques</i> .....	80
* <i>Tolérance et données de sécurités des études cliniques</i> .....	83
* <i>Informations administratives et réglementaires</i> .....	84
b- <i>Tofacitinib (Xeljanz®)</i> .....	84
* <i>Mécanisme d'action</i> .....	85
* <i>Pharmacocinétique</i> .....	85

*Interactions médicamenteuses.....	85
*Posologie.....	86
*Études cliniques.....	86
*Tolérance et données de sécurités des études cliniques.....	89
*Informations réglementaires et administratives.....	90
c – Upadacitinib.....	90
*Mécanisme d'action.....	91
*Pharmacocinétique.....	91
*Interactions médicamenteuses.....	91
*Posologie.....	92
*Études cliniques.....	92
*Tolérance et données de sécurité des études cliniques.....	94
*Informations administratives et réglementaires.....	94
2- En cours d'étude.....	94
a- Filgotinib.....	94
*Mécanisme d'action.....	94
*Pharmacocinétique.....	95
*Interactions médicamenteuses.....	95
*Etudes cliniques.....	95
b- Peficitinib.....	96
*Posologie.....	96
*Mécanisme d'action.....	97
*Pharmacocinétique.....	97
*Etudes cliniques.....	97
c- Autres.....	98
*Décernotinib.....	98
* Itacitinib.....	99
* PF 06651600.....	99
c- Gestions des effets secondaires.....	99
1- Infections virales.....	100
2- Infections bactériennes.....	100
3- Affections cardiovasculaires.....	101
4- Troubles digestifs et hépatiques.....	102
5- Risque cancérigène.....	102
6-Affections hématologiques.....	103

d- Les JAKi en pratique.....	103
1-Avant l'initiation du traitement.....	103
2- Suivi des patients.....	104
3- Cas particuliers.....	104
a- Vaccination.....	104
b- Grossesse et allaitement.....	105
c- Voyages.....	105
<b>Conclusion.....</b>	<b>106</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>107</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>129</b>
<i>Annexe 1 : Questionnaire HAS</i> .....	<i>129</i>
<i>Annexe 2 : Liste des AINS administrés par voie systémique</i> .....	<i>133</i>

## Listes des abréviations

AAN : Anticorps Anti Nucléaire

ACCP : Anticorps Anti-protéines citrullinées

ACR : American College of Rheumatology

ADP : adénosine diphosphate

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens

ALAT : alanine aminotransférase

ALD : Affection de Longe Durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASAT : aspartate aminotransférase

ATP : adénosine triphosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

bDMARD : biological DMARD

bsDMARD : biosimilar DMARD

CDAI : *Clinical Disease Activity Index*

Cl : clairance rénale de la créatinine

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COX : cyclo-oxygénases

CRP : Protéine C Réactive

csDMARD : conventional synthetic DMARD

DAS : *Disease Activity Score*

DMARD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug

EBNA : Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen

EBV : Epstein-Barr Virus

ELISA : (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) c'est une technique immuno-enzymatique qui permet la détection d'un anticorps spécifique dans un échantillon *via* une réaction antigène-anticorps.

EULAR : European League Against Rheumatism ou ligue européenne contre le rhumatisme

EVA : échelle visuelle analogique

FR : Facteur Rhumatoïde

HAQ : *Health Assessment Questionnaire*

HDL-c : *high-density lipoprotein cholesterol* ou « bon cholestérol »

HLA : Human Leukocyte Antigen

IC50 : *the half maximal inhibitory concentration* ou concentration inhibitrice médiane

IFN : interférons

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

JAK : Janus Kinase

JAKi : inhibiteur de JAK

LDL-c : *low-density lipoprotein cholesterol* ou « mauvais cholestérol »

MMP : Métalloprotéinase

MTX : méthotrexate

NFS : Numération Formule Sanguine

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PTPN 22 : Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor 22

ROR : rougeole-oreillon-rubéole

SDAI : Simplified Disease Activity Index

STAT : Signal Transducer and Activators of Transcription

TG : triglycérides

TNF : Tumor Necrosis Factor

tsDMARD : targeted synthetic DMARD

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS : Vitesse de Sédimentation

VZV : virus varicelle-zona

## **Liste des figures**

Figure 1 : Comparaison de la structure d'une articulation saine avec une articulation inflammatoire atteinte de PR.....	25
Figure 2 : Place de la pré-PR dans la physiopathologie globale de la PR.....	26
Figure 3 : Co-stimulation Lymphocyte T / Cellule présentatrice d'antigènes.....	27
Figure 4 : Phase d'inflammation de la PR.....	31
Figure 5 : Système de régulation du remodelage RANK/RANKL/OPG.....	32
Figure 6 : Aspect d'une main dit « en fuseau » atteinte d'une PR.....	34
Figure 7 : Les différentes déformations de la main.....	39
Figure 8 : Objectifs du traitement et organisation de la prise en charge.....	47
Figure 9 : stratégie de prise en charge de la PR.....	48
Figure 10 : Voie de signalisation JAK/STAT.....	69
Figure 11 : Structure d'une protéine JAK.....	70
Figure 12 : Structure d'une protéine STAT.....	73
Figure 13 : principaux mécanismes de régulation de la voie JAK/STAT.....	77
Figure 14 : Structure chimique du baricitinib.....	79
Figure 15 : Structure chimique du tofacitinib.....	85
Figure 16 : Structure chimique de l'upadacitinib.....	90

## **Liste des tables**

Table 1 : Critères ACR /EULAR.....	38
Table 2 : Tableau des différents minéralocorticoïdes administrés par voie orale ou parentérale.....	52
Table 3 : Examens à réaliser avant la mise en place d'une corticothérapie à long terme.....	53
Table 4 : Bilan à réaliser avant la mise en place d'un traitement par un anti-TNF .	61
Table 5 : protéines JAK et STAT impliquées lors de la liaison d'une cytokine à son récepteur .	71

## **Introduction**

La polyarthrite rhumatoïde (PR), autrefois appelée polyarthrite chronique évolutive, est une maladie inflammatoire chronique sévère qui touche les articulations. La maladie apparaît le plus souvent par un enraidissement douloureux de plusieurs articulations. Elle évolue sous la forme de poussées, entrecoupée de rémissions plus ou moins complètes. Après plusieurs années, l'évolution de la PR conduit à des déformations articulaires et des destructions tendineuses. Des atteintes extra-articulaires peuvent également survenir.

De plus la PR est une maladie auto-immune. Elle est la conséquence d'une anomalie de fonctionnement du système immunitaire qui va produire des anticorps dirigés contre les protéines du soi : les auto-anticorps (1).

La PR est une maladie grave qui entraîne des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles pour le patient et des conséquences médico-économiques importantes pour la société. C'est un véritable problème de santé publique.

Parmi les maladies rhumatismales, la PR est celle qui a connu le plus grand nombre de progrès scientifique au cours des 20 dernières années. Ces progrès ont commencé dans les années 1980 par une meilleure connaissance des mécanismes à l'origine de la PR. La compréhension de l'immunopathologie a permis de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Depuis l'introduction des sels d'or dans les années 1920, de nombreux traitements ont fait leur apparition pour traiter la PR. Le méthotrexate (MTX), utilisé à partir des années 1980, reste aujourd'hui encore le traitement de 1<sup>ère</sup> intention (2). Les années 1990-2000 ont vu naître les biothérapies. Ces traitements ciblés permettent de bloquer précisément une cytokine ou une cellule impliquée dans l'inflammation. Ces nouvelles thérapies sont capables d'améliorer des polyarthrites sévères réfractaires au MTX. Récemment une nouvelle classe thérapeutique a fait son apparition, les traitements ciblés synthétiques, qui comprennent actuellement les inhibiteurs de Janus kinases (JAKi) (3).

Cette thèse a pour but d'étudier les JAKi dans la PR et leurs places dans la stratégie thérapeutique. Elle s'articule en 3 parties. La première partie permet de présenter la PR et notamment sa physiopathologie pour mieux comprendre les acteurs impliqués et l'intérêt des différentes thérapies. La deuxième partie permet de décrire la prise en charge d'un patient atteint de PR en y détaillant les traitements de fond et ceux contre la douleur. La dernière

partie concerne les JAKi. La voie de signalisation JAK/STAT est décrite pour comprendre l'intérêt des JAKi dans le traitement de la PR. Les différentes molécules commercialisées ou en cours d'études sont également présentées.

# Partie 1 - La polyarthrite rhumatoïde

## 1- Définition et épidémiologie

La PR est une maladie inflammatoire chronique qui touche les articulations. Elle évolue par poussées et provoque le plus souvent des douleurs et des gonflements articulaires. Elle est responsable d'une destruction ostéo-articulaire et dans certains cas d'une atteinte systémique.

La PR est également classée parmi les maladies auto-immunes. Elle est caractérisée par la présence d'auto-anticorps comme les facteurs rhumatoïdes (FR) et les anticorps anti-protéines citrullinées (ACCP). Ce sont des marqueurs spécifiques reconnus dans le diagnostic de la PR.

C'est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte. Sa prévalence en France, en 2001, est estimée à 0,31% de la population adulte. Cette prévalence est plus élevée chez la femme (0,51% contre 0,09% chez l'homme) (4).

Selon les données de la caisse national d'assurance maladie, le nombre de personnes en affection de longue durée (ALD) pour PR grave évolutive en France en 2017 est de plus de 250 000. Environ 70% de ces patients étaient des femmes. La moyenne d'âge était estimé autour de 61 ans (5). La maladie apparaît le plus souvent entre 40 et 60 ans chez la femme en péri-ménopause. Cette différence entre les sexes s'atténue progressivement avec l'âge à partir de 70 ans.

Les causes exactes de la survenue de la PR ne sont pas encore totalement élucidées. C'est une maladie multifactorielle avec à la fois une composante génétique, environnementale et hormonale.

## 2- Causes et facteurs de risques

### A - Facteurs génétiques

## 1 - Mise en évidence

La mise en évidence d'une agrégation familiale a été la première indication d'une susceptibilité génétique de la PR. 2 à 12% des personnes malades ont un parent du premier degré atteint alors que la prévalence de la maladie dans la population est estimée entre 0,5 à 1%.

L'étude des jumeaux a permis de confirmer le rôle de la génétique dans la PR. Le taux de concordance (c'est à dire la proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade) varie entre 12 à 15% chez des jumeaux homozygotes alors que chez des jumeaux dizygotes ce taux est de 2 à 5%. Ce taux étant inférieur à 100%, cette étude montre également l'impact de l'environnement comme facteur de risque (6).

Il a été démontré l'existence d'allèles à risque de développement de la PR.

## 2 - Système HLA

Les antigènes des leucocytes humains (HLA, de l'anglais *human leukocyte antigen*) correspondent au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'humain. Ces antigènes se trouvent à la surface des cellules et permettent la reconnaissance du soi et du non soi par le système immunitaire.

Les premiers allèles identifiés font partis des gènes qui codent pour des molécules HLA-DR. Les molécules HLA-DR sont exprimées à la surface des macrophages et lymphocytes B. Elles permettent de présenter l'antigène aux lymphocytes T-CD4 et ainsi d'activer la réponse immunitaire. Elles ont une structure dimérique composée d'une chaîne alpha non polymorphe et d'une chaîne  $\beta$ -1 polymorphe. C'est au niveau de cette chaîne  $\beta$  entre les positions 70 et 74 qu'ont été identifiés des allèles qui présentent une séquence commune d'acides aminés (QKRAA ou QRRAA). Cette séquence commune, appelée « épitope partagé », correspond au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Elle permet de charger positivement une zone du HLA et peut ainsi augmenter sélectivement leur affinité pour les protéines citrullinées.

Dans notre population, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1\*0401, DRB1\*0404 et DRB1\*0101. La présence de ces allèles est également le reflet de la sévérité de la maladie. Par exemple, l'allèle DRB1\*04 est retrouvé dans les PR agressives avec des dégradations ostéoarticulaires précoces.

Il existe également une notion d'effet-dose. Les patients présentant 2 allèles identiques de DRB1\*04 sur le gène (homozygote) ont un risque de développer une PR plus sévère que les

sujets hétérozygotes (présentant un seul allèle sur le gène) (7)(8).

### 3 - STAT 4

Un haplotype de STAT 4 (*Signal Transducer and Activators of Transcription*) situé sur le chromosome 2 est associé à un risque de développer une PR. Le risque est augmenté de 60% chez les personnes homozygotes avec l'allèle à risque comparé aux personnes n'ayant pas cet allèle.

STAT 4 est un facteur cytosolique, qui après activation via une cytokine, se phosphoryle et s'accumule dans le noyau. Il va stimuler la transcription de certains gènes notamment celui de l'interféron  $\gamma$  (IFN) qui joue un rôle clé dans la différenciation des lymphocytes T (9).

### 4 – PTPN22

Un polymorphisme fonctionnel sur le gène PTPN22 a été associé à un risque de PR.

PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase non-receptor 22*) code pour une protéine tyrosine phosphatase (Lyp) qui inhibe l'activation des lymphocytes T. En effet, cette phosphate Lyp se lie à une protéine kinase Csk et bloque ainsi la cascade de signalisation qui active les lymphocytes T.

Le polymorphisme de PTPN22 correspond à la substitution d'un résidu arginine par un résidu tryptophane au niveau de la zone de liaison entre la phosphatase et la kinase. En bloquant cette interaction, la kinase Csk reste activée. Cela se traduit par une activation anormale et la persistance des lymphocytes T (10)(11).

### 5 – TRAF1 et la fraction C5 du complément

Certains variants des gènes TRAF1 et C5 présents sur le chromosome 9 sont associés à un risque de PR avec la présence d'ACCP.

TRAF1 est une protéine intracellulaire qui joue un rôle dans la transduction du signal cellulaire. C'est un régulateur négatif des voies de signalisation du TNF (*Tumor Necrosis Factor*, cytokine impliqué dans la phase aiguë de l'inflammation). Le blocage de TRAF1 entraîne une activation des voies du TNF.

Le système du complément est un ensemble de protéines circulantes ou membranaires du sang, principalement sécrétées par le foie. Les protéines C5 à C9 en s'assemblant forment le « complexe d'attaque membranaire » qui est en l'occurrence, l'élément permettant la lyse des cellules pathogènes. Le fragment C3b clive le facteur C5 en C5a, une anaphylatoxine pro-inflammatoire, et en C5b qui initie le complexe d'attaque membranaire. L'activation du

complément est amplifié au niveau articulaire et ainsi participe à l'inflammation synoviale dans la PR (12).

## B - Facteurs hormonaux

La plus grande incidence de la PR chez la femme suggère une implication des hormones pour le déclenchement de la maladie.

Pendant la grossesse, le risque de développer une PR est faible. L'augmentation des concentrations d'œstrogènes et de progestérone au cours de la grossesse entraîne un décalage de la réponse immunitaire cellulaire de type Th1 vers Th2. Il y a donc une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires IL-4 (interleukine 4) et IL-10. De plus l'augmentation des lymphocytes Treg au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre augmente également la production d'IL-4 et d'IL-10. Cependant le post-partum immédiat et l'allaitement sont des périodes à risque de développer la maladie. La chute des hormones et l'hyperprolactinémie de lactation semble augmenter la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (13). Des études ont également montré une hypo-androgénie relative chez les femmes et les hommes atteints de PR avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas.

La prise de contraceptif oral ou d'un traitement hormonal substitutif ne semble pas modifier l'incidence de la PR mais retarde son début et atténue sa sévérité (14).

## C - Facteurs environnementaux

### 1 - Le tabac

La tabagisme est le facteur de risque environnemental le plus étudié dans la PR. Il augmente le risque de développer une PR chez les personnes prédisposées, notamment celles qui possèdent l'épitope partagé. En effet le fait de fumer et de posséder 2 copies de l'épitope partagé multiplie par 21 le risque de développer une PR contrairement aux personnes non fumeuses et n'ayant pas de copies de l'épitope partagé (15)(16). De plus, ce risque est d'autant plus élevé que la personne fume beaucoup et depuis longtemps. Ce risque ne diminue qu'après 10 ans d'arrêt.

Le mécanisme n'est pas encore parfaitement connu. L'exposition aux substances de la cigarette pourrait provoquer une réaction inflammatoire et favoriser l'expression de la peptidyl arginine deiminase, une enzyme catalysant la réaction de désimination (ou citrullination). Elle transforme les résidus arginyl- (chargés positivement) d'une protéine en résidus citrullyl- (neutres). L'augmentation de la formation des protéines citrullinées et la

présence de l'épitope partagé favorisent la présentation antigénique et augmentent la formation d'ACCP.

## 2 - Infections

### a- Parodontites à *Porphyromonas gingivalis*

Il a été montré que les parodontites sont deux fois plus fréquentes et deux fois plus sévères chez les patients atteints de PR que dans la population générale.

*P. Gingivalis* est une bactérie qui se situe au sein de la plaque dentaire et possède une peptidyl arginine déiminase. Une infection chronique à *P. Gingivalis* s'accompagne de la citrullination de protéines (comme le fibrinogène ou l'alpha-énolase) et peut provoquer la synthèse d'ACCP chez des sujets génétiquement prédisposés. De plus *P. gingivalis* possède une énolase. Il a été observé une réaction croisée entre les anticorps anti-alpha-énolase citrullinée présent chez certains patients PR et l'énolase bactérienne. Ceci confirme l'hypothèse d'une rupture de tolérance. *P. Gingivalis* peut également contribuer à l'inflammation en induisant la production de cytokines pro-inflammatoires (17)(18).

### b- Epstein-Barr Virus (EBV)

Les malades atteints de PR ont des taux d'anticorps dirigés contre EBV plus élevés par rapport à des sujets sains. Il existe un mimétisme moléculaire entre EBV et les protéines du soi qui peut provoquer une rupture de tolérance et favoriser l'auto-immunité chez les patients atteints de PR. Par exemple, on observe un mimétisme entre la glycoprotéine g110 de l'EBV et l'épitope partagé, entre les séquences glycine-alanine d'EBNA-1 (*Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen-1*) et les protéines de la synoviale. La protéine EBNA-1 est susceptible d'être citrullinée et des anticorps anti-EBNA1 citrullinés réagissent de manière croisée avec les peptides de fibrinogène citrullinés ce qui peut provoquer le déclenchement d'une immunisation anti-fibrinogène citrulliné (19).

### c- Escherichia Coli (E.Coli)

La protéine du choc thermique HSP70 d' *E.Coli* est reconnue par l'épitope partagé de la molécule HLA-DR.

Ainsi une infection commune sur un terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire.

### 3 - Autres facteurs environnementaux

#### a- Alimentation

La consommation de café augmenterait modérément le risque de développer une PR séropositive alors qu'une consommation régulière de thé aurait un effet protecteur.

Des études ont montré qu'une consommation modérée d'alcool (10 verres par semaine maximum sans dépasser 2 verres par jour) semble avoir un effet protecteur car elle aurait un effet anti-inflammatoire. Une consommation plus importante, par contre, aggrave la maladie.

Des études ont montré la diminution du risque de développer une PR en consommant des aliments riches en oméga 3 et en anti-oxydants contrairement à une consommation importante en viande rouge (20).

#### b- Microbiome

Le microbiote intestinal ou microbiome joue un rôle essentiel dans la régulation des principales fonctions de l'organisme notamment sur le système immunitaire.

Une dysbiose intestinale a été montrée au cours de plusieurs études, surtout dans les PR récentes naïves de traitements. Il a été observé au niveau de la flore digestive une augmentation de *Prevotella copri* et une diminution des bactéroïdes. Au niveau de la flore buccale on observe une diminution du taux *Haemophilus* inversement corrélée au nombre d'anticorps et une augmentation de *Lactobacillus salivarius* corrélée à l'activité de la maladie (21)(22).

#### c- Pollution de l'air

Il semblerait que certains polluants inhalés joueraient un rôle dans le risque de développer une PR. Le fait de vivre à moins de 50 m d'une autoroute augmenterait le risque de 30% et jusqu'à 62% pour les personnes non fumeuses. L'exposition régulière aux poussières de silice augmenterait également le risque de PR chez les hommes et chez les fumeurs.

Le développement de la PR résulte d'une interaction complexe entre la génétique et l'environnement.

### 3 - Physiopathologie de la PR

Malgré des progrès considérables, l'origine de la maladie reste toujours inconnue. On a vu que plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie. Ils vont activer

une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui va se traduire par une réaction inflammatoire surtout au niveau de la membrane synoviale et engendrer une destruction du cartilage des articulations et des manifestations extra articulaires.

### **\*Structure d'une articulation saine**

Une articulation saine est composée de deux os, de cartilage, d'un liquide synoviale, d'une membrane synoviale et d'une capsule (enveloppe qui entoure l'articulation). Le cartilage articulaire recouvre les os (son épaisseur est variable selon l'articulation). Il favorise le glissement entre les 2 os et amortit les chocs. Il est composé de chondrocytes et est riche en collagène de type II et en protéoglycane. Le liquide synovial permet de lubrifier et de nourrir le cartilage. Il est composé en grande partie d'acide hyaluronique. La membrane synoviale a une structure paucicellaire avec une couche bordante mince. Elle sécrète le liquide synovial. Elle est composée de synoviocytes. Il existe 2 types de synoviocytes :

- les synoviocytes de type A ou macrophagiques qui ont un rôle de défense contre les agressions extérieures
- les synoviocytes de type B ou fibroblastiques

### **\*Structure d'une articulation atteinte de PR**

Lors d'une PR, on observe une synovite (inflammation de la membrane synoviale). Cette membrane hyperplasique va prendre le nom de pannus. Elle est caractérisée par une infiltration de cellules immunitaires comme les lymphocytes T et B et les macrophages qui vont se regrouper en agrégats lymphoïdes avec parfois des centres germinaux. De plus, on observe la prolifération et l'hyperactivité des synoviocytes et également la prolifération de néovaisseaux. Ceci aboutit secondairement à la destruction du cartilage et de l'os sous-chondrale (cf figure 1).

## Polyarthrite rhumatoïde

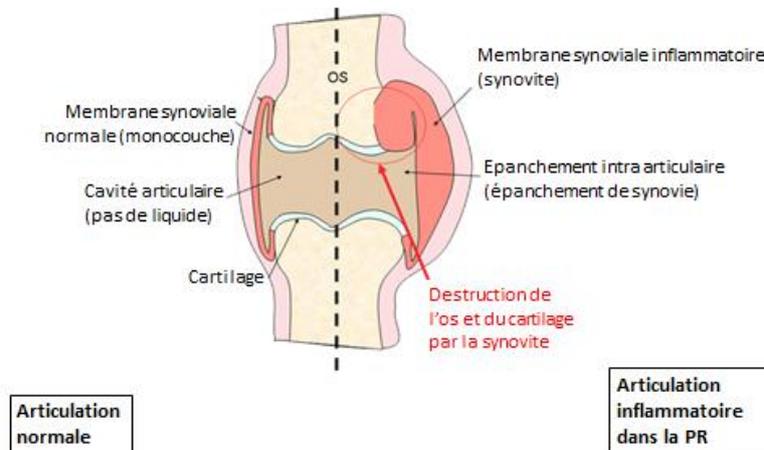


Figure 1 : Comparaison de la structure d'une articulation saine avec une articulation inflammatoire atteinte de PR (extrait de la réf (23))

## A- La pré-PR et le déclenchement de la maladie

Des études ont montré la présence d'auto-anticorps plusieurs années avant l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie. On parle de la pré-PR, c'est à dire la phase qui précède l'apparition des premiers symptômes chez des patients prédisposés (cf figure 2). Par exemple en Hollande, une étude a été réalisée chez 79 patients atteints de PR. Des prélèvements sanguins avaient été faits avant le déclenchement des symptômes de la maladie. 49% des patients présentaient un taux significatif d'ACCP ou de FR. La médiane de temps entre l'apparition de ces anticorps et les premiers signes cliniques était de 4,5 ans.

Le conflit immunologique précède souvent de plusieurs années les premières arthrites. De plus la présence de FR et d'ACCP augmentent le risque de développer une PR.

Ce conflit semble naître en dehors de l'articulation. Dans la pré-PR, le tissu synovial est strictement normal sans aucun infiltrat inflammatoire. L'origine de la maladie serait au niveau des muqueuses notamment pulmonaire, digestive et buccale. La formation de peptides citrullinés pourrait être la 1<sup>ère</sup> étape. Seuls les patients génétiquement prédisposés développeraient alors des ACCP à un taux significatif. Ces ACCP formés migrent ainsi au niveau de l'articulation et contribuent au déclenchement de l'inflammation. Ces ACCP peuvent apparaître une quinzaine d'années avant les premiers signes cliniques mais leur taux plasmatique reste faible. Ce taux d'ACCP semble s'élever de façon importante dans les

2 à 4 années avant le début de la PR. Le second phénomène est l'augmentation progressive des peptides reconnus par les ACCP (= *epitode spreading*). Les ACCP vont reconnaître le fibrinogène, la vimentine (filament intermédiaire constituant du cytosquelette), l'énolase, la fibrine et d'autres protéines. Dans les deux ans précédents l'apparition des premiers signes, il a été observé l'élévation de la protéine C réactive (CRP) et des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF. L'élément déclenchant la phase symptomatique reste quant à lui encore inconnu (stress, accouchement, infection?) (24)(25).

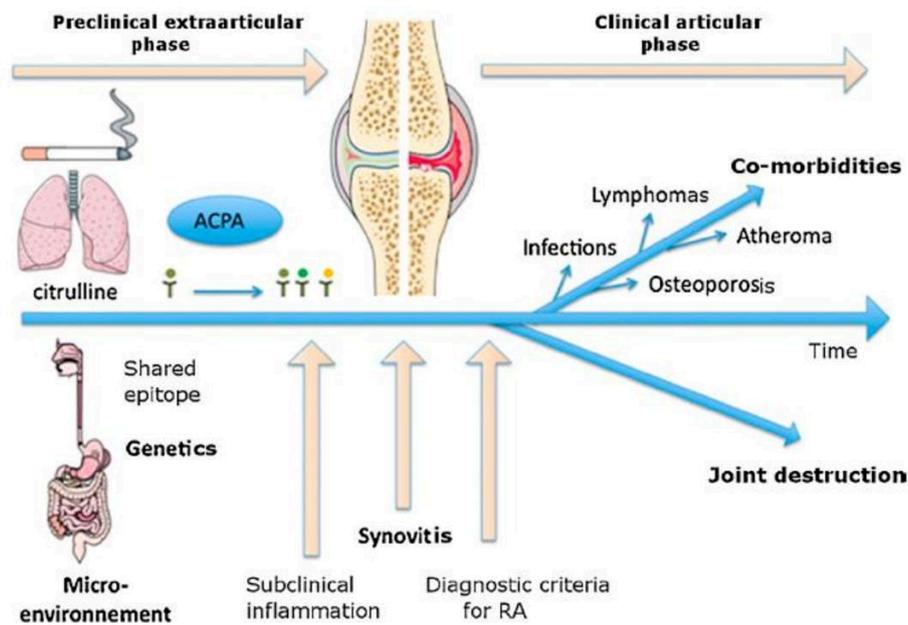


Figure 2 : Place de la pré-PR dans la physiopathologie globale de la PR (extrait de la réf (26))

ACPA = ACCP : anticorps anti-protéines citrullinées

## B- Phase d'inflammation de la synoviale

Les ACCP formés en périphérie vont migrer au niveau artulaire. Ils vont reconnaître des néo-antigènes par mimétisme et former ainsi des complexes immuns. Ces néo-antigènes correspondent aux molécules du soi notamment celle qui forment l'articulation.

### 1 - Immunité innée

L'immunité innée est une réaction non spécifique à un antigène. C'est la première défense de l'organisme à un élément étranger. Elle implique de nombreux acteurs comme les cellules dendritiques, les macrophages et les synoviocytes.

Les complexes immuns formés vont se lier à la portion Fc présents à la surface des

macrophages synoviaux et des polynucléaires neutrophiles. Ces cellules activées vont sécréter de nombreuses cytokines, chimioattractants et métalloprotéinases (MMP). Cela entraîne une stimulation de l'angiogenèse et le recrutement des cellules immunitaires.

Ces cellules sont attirées dans la membrane synoviale via des chimiokines. Ces cellules sont activées *via* leur récepteur « toll-like receptor » (TLR) qu'elles portent à leur membrane. Ces TLR reconnaissent des molécules exprimées par les micro-organismes et entraînent une transduction du signal qui induit la synthèse de nombreuses cytokines et chimiokines. Cela permet d'entretenir l'inflammation.

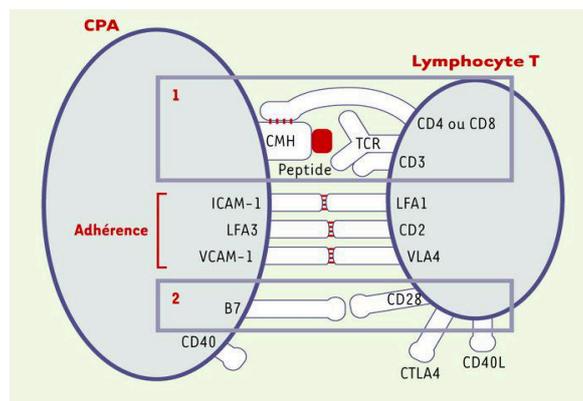
Tous les acteurs de l'immunité innée interagissent entre eux.

### a- les cellules présentatrices d'antigènes

Certaines cellules du système immunitaire peuvent être des cellules présentant l'antigène comme les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B. Ces cellules présentatrices d'antigènes vont présenter l'antigène aux lymphocytes T via la molécule HLA de classe II. Cette présentation est facilitée par la présence de l'épitope partagé sur les molécules HLA-DR.

### b- les lymphocytes T

L'activation des lymphocytes T CD4 naïfs se fait *via* 2 signaux. Le premier signal est la liaison du complexe TCR-CD3 du lymphocyte avec le CMH de classe II de la cellule présentatrice d'antigènes. Le second signal est la liaison des molécules de co-stimulation de la cellule présentatrice d'antigènes (CD80/86, CD40) et de leurs ligands respectifs (CD28, CD40L) (cf figure 3).



**Figure 3 :** Co-stimulation Lymphocyte T / Cellule présentatrice d'antigènes (extrait de la réf(27)) (B7 correspond au CD80/86)

L'activation aboutit à une transduction du signal *via* la cascade de phosphorylation. Cette

activation est amplifiée chez les personnes porteuses d'une allèle de susceptibilité du gène PTPN22.

Après son activation, les lymphocytes T vont se différencier en lymphocytes Th1 , c'est à dire en producteurs d'IFN $\gamma$  , d'IL-2 ou d'IL-17, par opposition aux lymphocytes Th2 qui produisent surtout l'IL-4. De plus, la plupart des lymphocytes T synoviaux expriment des marqueurs CD4 et CD45RO (marqueur spécifique de cellules mémoires) et sont donc des lymphocytes T auxiliaires mémoires. C'est à dire qu'ils peuvent être de nouveaux activés par les cellules présentatrices d'antigènes.

L'activation des lymphocytes est régulée par des lymphocytes T régulateurs. Ces lymphocytes Treg expriment la molécule CTLA4 qui interagit avec les CD80/86-CD28 et permet ainsi d'inhiber la voie de co-stimulation et donc l'activation lymphocytaire.

Les lymphocytes T activés interagissent avec les cellules de l'endothélium. Ils vont exprimer des molécules d'adhésions, des sélectines puis des intégrines. Cela va permettre la diapédèse des lymphocytes T circulants qui vont exprimer lorsqu'ils sont dans la synoviale, des récepteurs aux chimiokines comme CCR5 et interagir avec RANTES (*regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*). Cela va permettre d'activer les cellules résidentes (lymphocytes B, macrophages, cellules endothéliales et fibroblastes) qui a leur tour libèrent des chimiokines et des molécules d'adhésion et permettre le recrutement de monocytes et polynucléaires neutrophiles circulants. Ce processus de recrutement de cellules circulantes s'appelle l'adressage.

### c- les synoviocytes

Les synoviocytes macrophagiques activés sont responsables principalement de l'inflammation. Ils vont produire deux types de médiateurs :

- les médiateurs primaires : prostaglandines, leucotriènes, radicaux libres et les enzymes contenus dans les granules. Ils jouent un rôle dans la destruction tissulaire.
- les médiateurs secondaires : cytokines pro-inflammatoires, IL-1 et TNF- $\alpha$

De plus, les synoviocytes ont une capacité de prolifération telles que les cellules cancéreuses. Les protéines p53, Fas ligand et certaines protéines des voies de signalisation telles que le facteur de transcription NF $\kappa$ B et PI3 kinases sont fortement impliquées dans la résistance à l'apoptose des synoviocytes (28).

## 2 - Immunité acquise

L'immunité acquise est une réaction immunitaire spécifique contre un antigène.

### a- les lymphocytes B

Les lymphocytes B jouent un rôle à la fois dans l'immunité innée et acquise. Ils peuvent se comporter comme de véritables cellules présentatrices d'antigènes et peuvent activer les lymphocytes T. Ils sont capables de sécréter de nombreuses cytokines comme le TNF- $\alpha$  ou IL-10. Le lymphocyte B peut également synthétiser et sécréter des anticorps. Au niveau de la synoviale, l'activation des lymphocytes B passe par la coopération avec le lymphocyte T CD4. Cela permet aux lymphocytes B de se multiplier et de se différencier en plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Ces derniers vont sécréter le FR, les ACCP et les anticorps anti-protéines carbamylées.

La prolifération clonale de ces lymphocytes T auto-réactifs pourrait être favorisée par la cytokine BAFF (*B-cell activating factor*) qui activerait la voie NF-kB intracellulaire et un signal anti-apoptotique.

Une autre molécule importante est le CD20 exprimé à la surface des lymphocytes B. Il intervient, après activation du récepteur au lymphocyte B (BCR), dans de nombreuses voies de signalisations qui mettent en jeu la prolifération, la différenciation et l'apoptose du lymphocyte B (29)(30)(31)(32)(33).

## 3- Les cytokines = acteurs intercellulaires

Les cellules immunitaires communiquent entre elles soit par contact direct soit *via* des messagers intercellulaires, les cytokines. Dans la PR, on observe un déséquilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires. Les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-15, IL-17, IL-18, IL-6 mais aussi les facteurs de croissance, les chimiokines sont présents à des concentrations élevées dans le liquide synovial et dans le sérum des patients atteint de PR (34).

### a- Tumor Necrosis Factor (TNF)

Le TNF est principalement produit par les monocytes / macrophages mais aussi par certains lymphocytes T. Dans la PR, il a un rôle inflammatoire lié à sa production chronique incontrôlée. Il induit la production de cytokines pro-inflammatoires par les synoviocytes et il joue un rôle dans le recrutement et la survie des cellules immunitaires. Il inhibe la différenciation et la fonction des ostéoblastes. Il favorise donc la destruction osseuse.

Son activité biologique est médiée par sa liaison à son récepteur membranaire. Il existe des récepteurs solubles qui ont une action régulatrice et qui permettent de neutraliser l'action du

TNF. Dans la PR, l'excès de TNF et le manque de récepteurs solubles ne permettent pas de réguler l'action inflammatoire du TNF.

### **b- Interleukine 6 (IL-6)**

L'IL-6 est produite par la plupart des cellules stromales et immunitaires. Elle possède à la fois des propriétés pro- et anti-inflammatoires. Elle induit la production de protéines de la phase aiguë de l'inflammation et d'autre part elle est capable de freiner la production d'IL-1, du TNF- $\alpha$  et des chimiokines. Dans la PR, on a retrouvé une surproduction d'IL-6 et d'IL-6R soluble (récepteur soluble) dans le liquide synovial et le plasma.

L'IL-6 stimule la production de cytokines pro-inflammatoires notamment par les synoviocytes. Elle est également impliquée dans la différenciation des lymphocytes vers la voie Th17. Elle augmente la prolifération des synoviocytes et favorise la résorption osseuse et la production de MMP. De plus, en synergie avec d'autres cytokines elle maintient le recrutement de cellules inflammatoires dans la synoviale.

### **c- Interleukine 1 (IL-1)**

L'IL-1 est principalement sécrétée par les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques. Dans la PR sa principale action est la destruction du cartilage et de l'os par la stimulation des ostéoclastes et des MMP. On observe un déséquilibre entre l'IL-1Ra (antagoniste du récepteur de l'IL-1) et IL-1, ce qui renforce l'action délétère de l'IL-1.

### **d- Interleukine 17 (IL-17)**

L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire principalement sécrétée par les lymphocytes Th17. Dans la PR, sa concentration est proportionnelle à l'activité de la maladie et à la sévérité de la dégradation articulaire. En synergie avec les autres cytokines pro-inflammatoires elle active les synoviocytes qui à leur tour vont de nouveau sécréter des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ce qui contribue à la chronicité de l'inflammation. Elle stimule également la production des MMP impliquées dans la destruction tissulaire.

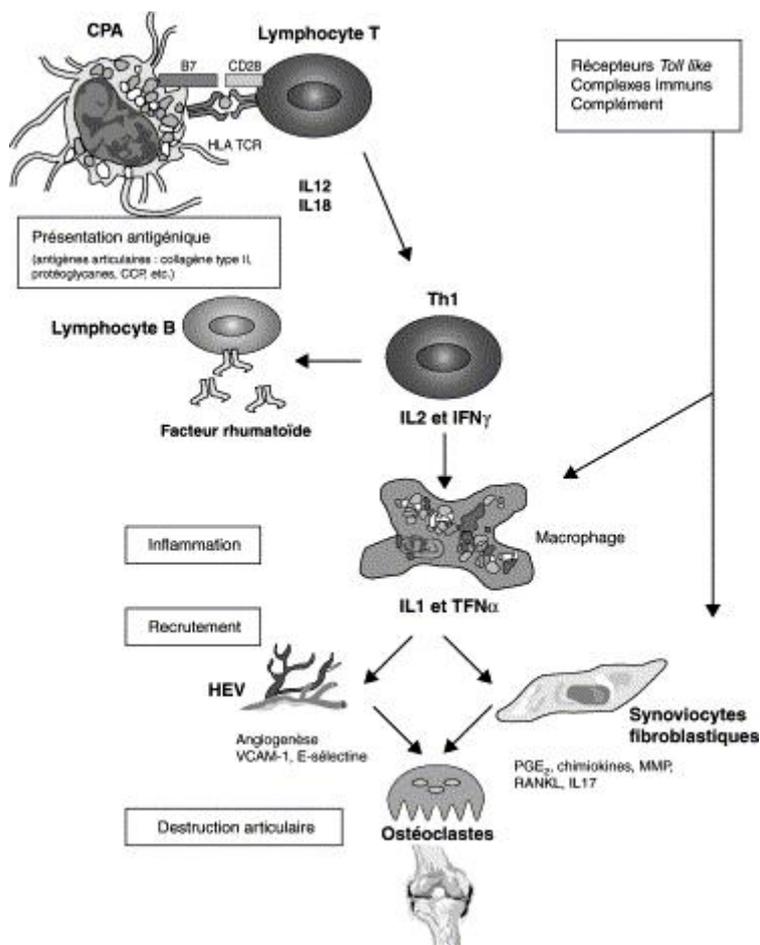


Figure 4 : Phase d'inflammation de la PR (extrait de la réf(35))

HEV : *High endothelial venules*, PGE : prostaglandine

#### 4 - Les voies de signalisation intra-cellulaires

Lorsqu'un ligand se fixe sur son récepteur membranaire, il va entraîner une modification de la conformation du récepteur et va aboutir à sa phosphorylation ou la phosphorylation de protéines associées. Cela active une cascade de phosphorylation via des tyrosines kinases qui vont à leur tour activer des facteurs de transcription. Ces facteurs de transcription vont directement dans le noyau au niveau du promoteur de gène et réguler la transcription des gènes modulant ainsi la synthèse de protéines.

Les principales voies de signalisation impliquées dans la PR sont la voie des janus kinases (JAK/STAT), la voie des MAP kinases, la voie du NFκB et la voie de la PI-3 kinase. Ces voies aboutissent à la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des MMP.

#### C- Phase de destruction articulaire

La destruction ostéo-cartilagineuse est la conséquence de la prolifération pseudo-tumorale des synoviocytes, de l'action des cytokines et de la réduction de la synthèse des agents lubrifiants (comme l'acide hyaluronique sécrété par la synovie). L'IL-1 et TNF- $\alpha$  vont induire la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération des synoviocytes, mais ils vont également provoquer la synthèse par les synoviocytes activés, de MMP, de cathepsines et de collagénases responsables de la dégradation du cartilage. De plus les chondrocytes sont également impliqués dans cette destruction. Sous l'action de cytokines comme l'IL-1, ils vont passer vers un métabolisme catabolique et vont produire à leur tour des cytokines (IL-1, IL17, TNF- $\alpha$ ) accélérant ainsi la destruction cartilagineuse.

### a- Système RANK/RANKL/OPG

RANKL est une protéine présente sous forme soluble ou transmembranaire qui active la différenciation ostéoclastique et stimule l'activité des ostéoclastes et leur durée de vie en se liant à son récepteur RANK. RANK est présent sur les pré-ostéoclastes ou sur les ostéoclastes matures. Son activation par RANKL entraîne une résorption osseuse. L'OPG (ostéoprotégérine) est exprimée par les ostéoblastes. Elle inhibe la résorption osseuse en se fixant à son ligand RANKL. (cf figure 5)

Dans la PR, les lymphocytes T activés sécrètent RANKL et sont capables avec l'aide de certaines cytokines comme le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-17, d'induire une ostéoclastogenèse. De plus certains synoviocytes sont capables de se différencier en cellules « ostéoclastes like ». Cela favorise l'érosion osseuse dans la PR. L'administration d'OPG recombinante pourrait être une perspective de traitement (36).

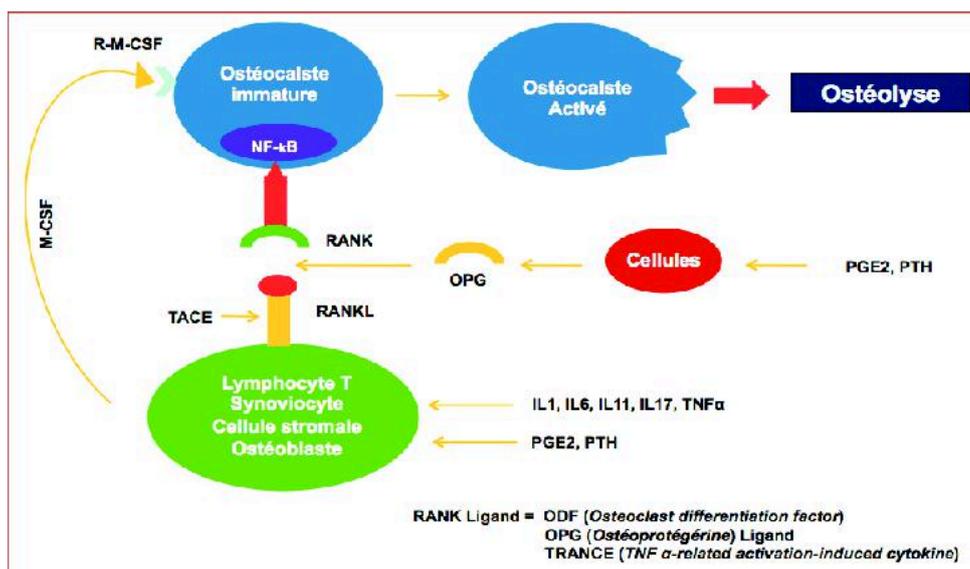


Figure 5 : Système de régulation du remodelage RANK/RANKL/OPG (extrait de la réf(37))

PTH : parathormone (hormone parathyroïdienne hypercalcémiante et hypophosphatémiante),

(R-)M-CSF : (Receptor-) Macrophage colony-stimulating factor

## D- Manifestations extracellulaires

Plusieurs mécanismes sont impliqués. Les complexes immuns, certaines cellules inflammatoires et leurs cytokines seraient responsables de l'atteinte cardiaque, rénale, oculaire, pulmonaire et cutanée observée dans la PR. Par exemple, le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 induisent la synthèse au niveau du foie, de protéines de la phase aiguë de l'inflammation comme la CRP ou l'amyloïde A, augmentant ainsi le risque cardiovasculaire. Ce risque cardiovasculaire est lié aux cytokines pro-inflammatoires circulantes. Elles vont avoir une action sur les vaisseaux sanguins et sur le métabolisme lipidique favorisant l'athérosclérose.

## 4- Diagnostic de la PR débutante

Le diagnostic précoce de la PR est une urgence. Le diagnostic et le traitement précoces sont déterminant dans le succès de la prise en charge de la PR. De plus, ce diagnostic précoce est d'autant plus important qu'à ce stade de la maladie, il n'existe pas encore de déformations ou de lésions radiologiques. Il est basé avant tout sur les signes cliniques et l'exclusion des diagnostics différentiels. A ce stade, le médecin généraliste joue un rôle primordial pour la détection de la PR précoce et permet d'adresser rapidement le patient à un rhumatologue.

### A- Signes cliniques

Dans la majorité des cas (70%), la PR apparaît sous forme de polyarthrite bilatérale symétrique. Elle touche surtout les articulations du poignet, les articulations métacarpo-phalangiennes ou interphalangiennes proximales. Elle épargne les articulations interphalangiennes distales. Les douleurs sont caractérisées par un rythme inflammatoire : réveils nocturnes, enraidissements de plusieurs articulations imposant un dérouillage matinal d'une durée supérieure à trente minutes. On peut observer certaines articulations légèrement enflées, le signe d'une synovite, notamment au niveau des doigts qui prennent un aspect « en fuseau » (cf figure 6). L'atteinte des tendons est fréquente au début, il faut donc rechercher une ténosynovite.



Figure 6 : Aspect d'une main dite « en fuseau » atteinte d'une PR (extrait de la réf (38))

Le « Squeeze Test » permet de montrer une douleur lors de la compression latérale des articulations métatarsophalangiennes ou métacarpophalangiennes. Une discrète altération de l'état général, fébricule, asthénie et amaigrissement sont également fréquents au début de la maladie.

Dans 20% des cas, elle apparaît comme une polyarthrite fébrile aiguë avec une altération de l'état général et une fièvre  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ . Il faut éliminer une polyarthrite infectieuse qui peut être un diagnostic différentiel. Un examen du liquide synovial permettra d'identifier le germe responsable.

Il existe d'autres modes de manifestations mais elles sont rares : atteinte rhizomélisque (douleurs épaules et hanches), monoarthrite du poignet ou rhumatisme intermittent.

## B- Examens biologiques

### 1- Syndrome inflammatoire

Dans 90% des cas on observe un syndrome inflammatoire non spécifique. La vitesse de sédimentation (VS) et/ou la CRP sont augmentées. Lors de l'électrophorèse des protéines sériques, on observe une augmentation des alpha-2 globulines et parfois des gammaglobulines.

On effectue également une numération de la formule sanguine (NFS), un bilan hépatocellulaire (ASAT : aspartate aminotransférase / ALAT : alanine aminotransférases), une créatinémie et la recherche d'une protéinurie ou d'une hématurie. Il existe parfois une anémie modérée hyposidérémique d'origine inflammatoire et une hyperthrombocytose.

### 2- Examen du liquide synovial

Le liquide synovial dans la PR est un liquide inflammatoire non spécifique, riche en cellules notamment en polynucléaires neutrophiles (parfois à prédominance lymphocytaire). On trouve également un taux bas de complément et de certaines de ses fractions (liés à sa consommation par les complexes immuns) mais ceci a peu d'intérêt clinique.

### 3- Dosage des auto-anticorps

#### a- Facteur rhumatoïde (FR)

Le FR est une anti-immunoglobuline de type IgM, le plus souvent, qui possède la propriété d'anticorps dirigés contre les immunoglobulines G humaines et animales. Historiquement le FR était mis en évidence soit par la réaction de Waaler-Rose ou le test au latex. Aujourd'hui, on utilise pour le mettre en évidence soit la néphélobimétrie laser ou le test ELISA.

Le FR est retrouvé au début de la PR dans 50 à 60% des cas, et à 70 à 85% dans la phase d'état. On parle alors de PR « séropositive ». Un taux significatif de FR dans la phase précoce est signe d'un mauvais pronostic. Cependant le FR n'est pas spécifique de la PR. On peut le retrouver dans certaines situations pathologiques comme dans le syndrome de Gougerot-Sjören ou dans certaines infections.

Le FR ne joue pas un rôle direct dans la synovite rhumatoïde mais il est impliqué dans les complications extra articulaires notamment dans les vascularites où il se dépose dans les parois de vaisseaux et forme des complexes immuns induisant une inflammation vasculaire.

#### b- Anticorps anti- peptiques citrullinés (ACCP ou anti-CCP)

Ces anticorps sont détectés par le test ELISA. Ils ont une spécificité supérieure au FR (95%) mais ils peuvent être retrouvés positifs dans d'autres maladies inflammatoires. Comme le FR, ils peuvent être présents des mois voire des années avant le début de la PR. Il joue également un rôle dans le pronostic. La présence d'ACCP est signe d'une maladie persistante et érosive.

#### c- Anticorps anti-nucléaires (AAN)

Les AAN constituent un groupe d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau cellulaire (ADN natif ou dénaturé, histones, antigènes nucléaires solubles ...). Ces auto-anticorps sont retrouvés lors de maladies auto-immunes et en particulier au cours de connectivites (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjören, PR ...). Les AAN apparaissent dans 65 à 75% des cas de PR. La présence de ces AAN fait l'objet d'un dépistage de la nature du ou des anticorps détectés. La présence d'anticorps anti-ADN natif est spécifique du lupus érythémateux disséminé (diagnostic différentiel de la PR). Dans la PR, on peut retrouver dans certains cas des anti-SSA et des anti-SSB (39).

**BILAN BIOLOGIQUE MINIMAL A EFFECTUER DANS UNE SUSPICION DE PR :**

- VS, CRP, hémogramme, plaquettes
- Bilan hépatique (transaminases) et rénal (créatinémie, protéinurie, hématurie)
- FR
- ACCP
- AAN
- Sérologies virales : hépatite B et C

## C- Examens radiologiques

Les radiographies minimales à effectuer sont :

- une radiographie du thorax (face et profil)
- une radiographie des mains et des poignets de face
- une radiographie des pieds (de face et de trois quarts).

Ces radiographies permettent de mettre en évidence des lésions érosives caractéristiques (rare à la phase de début), d'éliminer d'autres diagnostics et servent également de référence pour la surveillance de la maladie. Les « érosions typiques » de la PR correspond à au moins 3 articulations érosives parmi les articulations métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales, les poignets et les métatarsophalangiennes. L'échographie, l'IRM et la tomodensitométrie peuvent être également demandées pour rechercher une atteinte des tendons ou d'une synovite.

## D- Diagnostics différentiels

Devant un diagnostic de polysynovites, il est important d'éliminer d'autres diagnostics *via* les signes cliniques, biologiques et l'interrogatoire. Ces diagnostics différentiels sont juste cités ici.

### 1- Les origines infectieuses :

- étiologie bactérienne : maladie de Lyme, polyarthrite gonococcique, septicémie à streptocoque ou staphylocoque, rhumatismes post-streptococciques, brucellose, tuberculose.
- étiologie virale : hépatites A, B ou C, infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), rubéole, oreillons, rougeole, parvovirus B19
- étiologie parasitaire : rare (à évoquer selon les régions géographiques)

### 2- Les spondyloarthropathies

Les spondyloarthropathies sont les rhumatismes inflammatoires les plus fréquents après la PR et c'est donc l'un des principaux diagnostics différentiels. On se base pour les différencier sur l'interrogatoire, la clinique, mais également sur les antécédents et sur les radiographies des articulations sacro-iliaques.

Parmi les autres rhumatismes inflammatoires, on retrouve la pseudo-polyarthrite rhizomélique (rhumatisme le plus fréquent de la personne âgée), la polyarthrite oedémateuse du sujet âgé ou d'autres plus rares comme le purpura rhumatoïde, rhumatismes intermittents...

### 3 - Les connectivites

La maladie lupique est l'un des principaux diagnostic différentiel de la PR surtout chez la jeune femme. On effectue la recherche d'AAN, et notamment des anticorps anti-ADN natif et anti-ENA (*extractable nuclear antigens*).

On peut également retrouver assez fréquemment un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ou une sclérodémie systémique ou encore des connectivites mixtes.

### 4- Les arthropathies métaboliques

La goutte polyarticulaire peut être évoquée chez des sujets prédisposés. On recherchera donc une hyperuricémie, un tophus et l'observation de microcristaux dans le liquide synovial. La chondrocalcinose sera quant à lui diagnostiqué par les clichés radiologiques et *via* l'étude du liquide synovial.

### 5- Arthrose

Elle sera différenciée de la PR par la localisation de ses atteintes articulaires et les signes radiologiques.

#### **Le diagnostic de la PR débutante se base sur 3 étapes :**

- étape 1 : reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant.

Il est basée sur les signes cliniques le plus souvent (gonflement articulaire, raideur matinale >30min, douleur à la pression transverse des mains ou des pieds) et est confirmé par les examens biologiques et l'interrogatoire (durée symptômes < 1an, antécédent de PR chez un parent du 1er degré)

- étape 2 : éliminer les autres causes de rhumatisme inflammatoire

- étape 3 : utiliser les critères de classification de l'ACR/EULAR (*American College of Rheumatology / The European League Against Rheumatism*) de 2010. (cf table 1)

Type d'atteinte articulaire	Points
-1 articulation moyenne ou grande	0
-2 à 10 articulations moyennes ou grandes	1
-1 à 3 petites articulations	2
-2 à 10 petites articulations	3
- >10 petites articulations	5
Sérologie : auto-anticorps (FR et ACCP)	
- Ni FR, ni ACCP	0
-Au moins un test faiblement positif (1 à 3x la norme)	2
-Au moins un test fortement positif (>3x la norme)	3
Durée d'évolution des synovites	
-< 6 semaines	0
->6 semaines	1
Marqueurs biologiques de l'inflammation (VS et CRP)	
-VS et CRP normales	0
-CRP et/ou VS élevée	1

Table 1 : Critères ACR /EULAR (adapté de la réf (40))

Un score > 6 permet de classer le patient comme ayant une PR. Exception, si un patient présente des lésions érosives typiques sans appliquer aux critères de l'ACR/EULAR, il peut être d'emblée classé comme ayant une PR.

Grosses articulations (épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles), petites articulations (articulations métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales, métatarsophalangiennes II à V, interphalangiennes du pouce, poignets)

## 5- Évolution de la PR

La PR progresse le plus souvent par des poussées évolutives, durant lesquelles la maladie va s'aggraver et le nombre d'articulations atteintes va augmenter. Entre ses poussées, on observe des phases d'accalmies voire même de remissions. Les dommages structuraux sont les plus rapides au cours des 2 premières années d'où l'importance d'instaurer rapidement un traitement de fond. C'est une maladie très hétérogène avec tous les degrés entre les formes bénignes non érosives et les formes sévères destructrices avec des manifestations viscérales. Selon les études, près de 50% des malades ont un handicap fonctionnel important après 10 ans d'évolution nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle. Elle diminue aussi l'espérance de vie de 3 à 10 ans.

### A- Manifestations articulaires

Les articulations atteintes sont soumises à une inflammation permanente. Cela se reflète par des tuméfactions articulaires avec des épanchements de liquide voire d'épaississements de la synoviale. Puis secondairement on observe des atteintes ostéo-cartilagineuses et ligamentaires qui aboutissent à des déformations irréversibles.

L'atteinte des mains est la plus caractéristique et la plus fréquente (cf figure 7). Les déformations observées sont :

- des déviations cubitales des doigts en « coup de vent »
- des déformations en « col de cygne » (qui touchent surtout l'index et le médus)
- des déformations en « boutonnière » (fréquence d'environ 50%)
- des déformations du doigt en « maillet » ou plus rarement en « marteau »
- des atteintes des pouces avec aspect en « Z » fréquentes et invalidantes

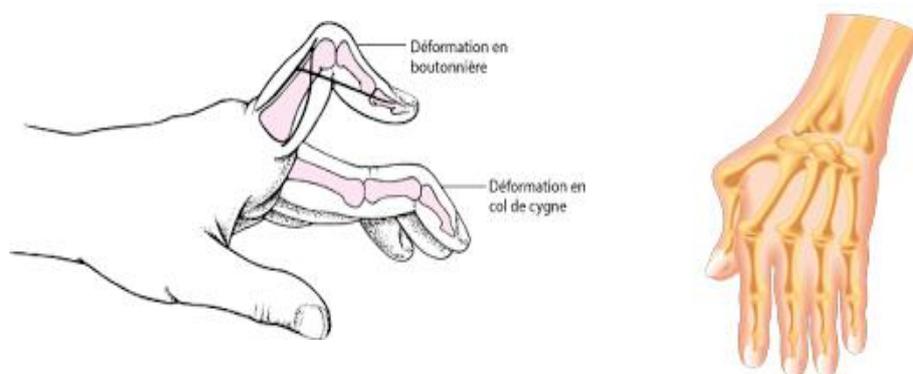


Figure 7: Les différentes déformations de la main

À gauche, on peut observer une déformation en boutonnière et en col de cygne (extrait de la réf (41)), à droite, on peut observer un pouce en aspect de « z » et des doigts en fuseau (adapté de la réf (42)).

Mais d'autres articulations sont également touchées :

- les poignets : atteinte précoce de l'articulation radio-cubitale inférieure, luxation styloïde cubitale (aspect en « touche de piano ») et arthrite radio-carpienne.
- les épaules et les coudes
- les pieds : chez 90% des patients avec une atteinte métatarsophalangienne aboutissant à un avant pied plat puis rond avec une luxation plantaire métatarsienne. On y associe également un pied plat valgus.
- les genoux : coxite rhumatoïde (atteinte grave au niveau fonctionnel)
- le rachis cervical : la charnière cervico-occipitale est la plus classique et elle s'associe d'un risque de compression médullaire cervicale. Lors d'une moindre douleur au niveau cervical et au niveau des membres supérieurs chez des personnes atteintes de PR, on recherche cette atteinte via une radiographie ou une IRM.

Dans la PR, toutes les articulations peuvent être atteintes sauf les articulations du rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques. De plus, on observe des ténosynovites qui favorisent les déformations.

Les signes radiologiques quant à eux apparaissent souvent après 6 mois à 1 an d'évolution. Les radiographies sont effectuées systématiquement au début de la maladie puis régulièrement pour suivre l'évolution de la maladie (tous les 6 mois au début puis tous les ans). On peut observer l'apparition d'érosions périarticulaires puis de géodes intraosseuses. Des pincements articulaires sont le signe de la destruction articulaire. On observe également l'augmentation de la transparence radiologique épiphysaire (« ostéoporose en bande »).

## B- Manifestations extra articulaires

Elles traduisent le caractère systémique de la maladie (43). Une altération de l'état général peut être observée (asthénie, fébricule et amaigrissement) surtout lors des poussées évolutives.

### 1- Nodules rhumatoïdes

Ce sont de petits nodules fermes et indolores retrouvés chez 10 à 20% des patients. Ils se situent le plus souvent au niveau des crêtes cubitales, des tendons extenseurs, des doigts et plus rarement au niveau du tendon d'Achille. Leur localisation systémique est rare mais classique.

La nodulite rhumatoïde est caractérisée par une multitude de nodules sur les mains. Cette efflorescence de nodules peut être observée chez les patients traités par le MTX.

### 2- Vascularite rhumatoïde

Elle est plutôt rare en clinique (environ 1% des patients). Elle associe des lésions cutanées telle qu'un purpura vasculaire, des nécroses digitales ou des orteils, des ulcères profonds ...

Elle semble être provoquée par les dépôts de complexes immuns sur la paroi vasculaire.

### 3- Manifestations hématologiques

Une anémie est fréquente (degré corrélé à l'activité de la maladie) avec une ferritinémie élevée. On observe également des adénopathies dans 30% des cas.

## 4- Autres manifestations

- Atteintes neuro-musculaires : irritation ou compression d'un nerf (notamment au niveau du rachis), myalgie et amyotrophie.
- Manifestations pulmonaires : infection favorisée par le traitement de fond et les corticoïdes.
- Manifestations cardiaques : lié principalement à l'inflammation systémique
- Atteintes oculaires et ORL : la sclérite et l'épisclérite sont rares et présentes dans les formes sévères.
- Atteintes rénales : le plus souvent d'origine iatrogène ou secondaire à une amylose. L'amylose AA (protéine amyloïde sérique A) ou « secondaire » est une complication fréquente de la PR.
- Syndrome de Gougerot-Sjören : fréquent, se traduit le plus souvent par une sécheresse oculaire.
- Manifestations dermatologiques
- Ostéoporose

L'augmentation du risque de mortalité de la PR est liée à la fois à des causes spécifiques de la maladie (infections, vascularite, cardiopathie...) mais également à des causes non spécifique (cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral (AVC)). Le risque cardiovasculaire représente le 1er facteur de mortalité de la PR (44)(45)(46).

# Partie 2 : Stratégies thérapeutiques

## 1- Principes généraux

Depuis quelques années, l'amélioration des connaissances sur la physiopathologie de la maladie a permis de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et ainsi améliorer la prise en charge du patient.

Dès le diagnostic de la PR posé, la prise en charge du patient doit être immédiate. L'instauration précoce d'un traitement de fond est une urgence thérapeutique. On parle de « fenêtre thérapeutique ». Cela correspond au trois premiers mois de l'évolution de la maladie pendant laquelle un traitement de fond doit être mis en place afin d'obtenir un meilleur pronostic clinique et radiologique.

Le médecin traitant est souvent le premier à détecter une possible PR débutante. Il va également jouer un rôle essentiel dans la coordination des soins, le suivi et la prise en charge des comorbidités associées. Le rhumatologue est le médecin spécialisé pour la mise en place du traitement et de son suivi.

La prise en charge d'un patient nécessite une concertation entre le patient et le rhumatologue. La décision médicale partagée permet au patient d'être au cœur de sa prise en charge. Le patient a ainsi accès aux informations nécessaires à la compréhension de sa maladie (47)(48).

## A- bilan pré-thérapeutique

Avant la mise en place d'un traitement de fond il est important de réaliser un bilan pré-thérapeutique afin d'évaluer l'activité de la maladie, les co-morbidités associées et ainsi déterminer un pronostic afin de débiter un traitement le plus adapté.

Selon la HAS, le bilan initial pré-thérapeutique comprend, en plus du bilan réalisé pour le diagnostic, les évaluations suivantes :

- Nombres d'articulations gonflées (NAG) et nombre d'articulations douloureuses (NAD)
- Intensité de la douleur
- Échelle visuelle analogique mesuré par le patient de l'activité de la maladie (EVA globale)
- Calcul du DAS28 (*disease activity score*) pour apprécier l'activité de la PR
- Recherche des manifestations extra-articulaires

- Mesure du handicap fonctionnel par le HAQ (*Health Assessment Questionnaire*)
- Évaluation des facteurs de risques cardio-vasculaires

### \* Facteurs pronostics de la maladie

Les facteurs de mauvais pronostic de la maladie sont :

- atteinte polyarticulaire précoce (basé sur le nombre d'articulations atteintes)
- présence de manifestations extra articulaires
- érosions radiologiques précoces
- syndrome inflammatoire élevé (VS, CRP)
- titre sérique élevé en FR et la présence d'ACCP
- présence d'une prédisposition génétique (gène HLA DB1\*04)
- mauvaise réponse au traitement de fond conventionnel

Il existe également d'autres facteurs comme l'âge élevé au début de la maladie, un statut socio-économique défavorisé et un indice de qualité de vie HAQ > 0,5.

## B- Critères d'évaluation de la PR

Il est important d'évaluer régulièrement l'activité de la maladie. En effet l'activité de la maladie est corrélée aux risques évolutifs de celle-ci. Pour cela il existe des critères composites. Un critère composite correspond à la somme de plusieurs critères de jugement. Ces critères ont été élaborés pour apprécier l'activité de la maladie mais également la qualité de la réponse clinique à un traitement. Ils sont également utilisés dans les études cliniques. Selon le niveau d'activité on évalue si le patient est non répondeur, bon répondeur ou répondeur modéré au traitement (49).

### 1- DAS (*disease activity score*)

Le critère DAS se calcule par une formule mathématique complexe mais simple d'utilisation basé sur :

- le nombre d'articulation douloureuses à la pression (NAD)
- le nombre d'articulations gonflées (NAG)
- la VS à la 1ère heure
- l'état général ou l'activité globale évalué par le patient sur une échelle analogique (EVA)

$\text{DAS} = 0,55 \times \sqrt{\text{(articulations douloureuses)}} + 0,284 \times \text{(articulations gonflées)} + 0,70 \times \ln(\text{VS}) + 0,0142 \times \text{appréciation globale du patient}$
--

DAS également appelé DAS 44 évalue le gonflement de 44 articulations. Ainsi selon ce critère, la PR est :

- très active si  $DAS\ 44 > 3,7$
- modérément active si  $2,4 < DAS\ 44 \leq 3,7$
- peu active si  $DAS\ 44 \leq 2,4$
- en rémission si  $DAS\ 44 < 1,6$

Le DAS 28 se base sur l'évaluation de 28 articulations (10 articulations métacarpophalangiennes, 8 interphalangiennes proximales, 2 interphalangiennes du pouce, 2 poignets, 2 coudes 2 épaules, 2 genoux). C'est le critère le plus utilisé malgré qu'il ne tient pas compte des articulations des pieds (souvent atteintes). La PR est :

- très active si  $DAS28 > 5,1$
- modérée si  $3,2 < DAS28 \leq 5,1$
- faiblement active si  $DAS28 \leq 3,2$
- en rémission si  $DAS28 < 2,8$

## 2- SDAI (*simplified disease activity index*)

C'est la somme de 5 paramètres :

- nombre d'articulations gonflées (basé sur 28 articulations)
- nombre d'articulation douloureuses (basé sur 28 articulations)
- activité de la maladie (évaluée sur une échelle de 0 à 10) évaluée à la fois par le patient et le médecin
- taux de CRP (en mg/dl)

Ainsi la PR a une :

- une forte activité si  $SDAI > 26$
- une activité modéré si  $11 < SDAI \leq 26$
- une faible activité si  $SDAI \leq 11$
- rémission si  $SDAI < 3,3$

## 3- CDAI (*clinical disease activity index*)

Il comporte les mêmes critères que le SDAI sans la mesure du taux de CRP. Il se base ainsi uniquement sur les données cliniques.

Ainsi la PR a une :

- une forte activité si  $CDAI > 22$
- une activité modéré si  $10 < CDAI \leq 22$

- une faible activité si CDAI  $\leq$  10
- rémission si CDAI  $<$  2,8

#### 4- HAQ (*health assessment questionnaire*)

C'est un auto-questionnaire qui permet d'évaluer l'impact de la PR sur la qualité de vie.

Ce questionnaire aborde 8 thèmes sur les activités quotidiennes : l'habillement, les soins corporels, la capacité à se lever, les repas, la marche, l'hygiène, la préhension et autres activités de la vie courante. On obtient un indice qui correspond aux nombres de points divisés par le nombre de thèmes abordés (normalement 8). Cet indice est compris entre 0 et 3 (questionnaire en annexe 1) (50).

#### 5- Critères de l'ACR (*American College of Rheumatology*)

Ce critère, utilisé dans les essais cliniques est difficile à manier en pratique quotidienne.

Il permet d'évaluer l'amélioration de la PR traitée. Il est composé de 7 critères :

- 2 majeurs : l'amélioration du nombre d'articulations douloureuses et l'amélioration du nombre d'articulations gonflées.
- 5 mineures : l'appréciation de la douleur par le patient, l'appréciation globale du patient et du médecin, le handicap évalué par le patient et la réponse biologique (CRP et VS).

Par exemple pour avoir une réponse ACR20, il faut l'amélioration de 20% des 2 critères majeurs et de 3 des 5 critères mineurs. On évalue également la réponse ACR50 et ACR70. Ainsi pour les critères de l'ACR, la rémission est atteinte lorsque le patient atteint 5 critères sur une période d'au moins 2 mois consécutifs. Cliniquement cela signifie que le patient a des raideurs matinales  $<$  15min, une absence de fatigue et de douleur articulaire, une absence de téno-synovite et une VS  $<$  30mm (51).

#### 6- Évaluation des dégâts structuraux

Ils sont basés sur l'étude des radiologies réalisées à l'initiation du traitement de fond ou lors du diagnostic puis régulièrement par la suite. Il existe 3 scores utilisés principalement dans les essais cliniques : le score de Larsen, le score de Sharp et le SENS (*Simple Erosion Narrowing Score*). Ces scores évaluent la présence de pincements ou d'érosions à différents sites articulaires et ils leur attribuent un score selon la gravité de l'atteinte.

Par exemple le score de Sharp évalue la présence d'érosions sur 17 sites articulaires et la présence de pincements sur 18 sites au niveau des mains. Un score de 0 à 5 est donné

selon la gravité des érosions et un score de 0 à 4 selon l'importance des pincements. Le score total maximum est de 448 (52).

## C - Objectifs de la prise en charge

L'objectif du traitement est d'améliorer la qualité de vie du patient à long terme en contrôlant à la fois les symptômes cliniques et les lésions structurales, et ainsi leur permettre de mener une vie sociale et professionnelle normale. Cet objectif est possible grâce à l'obtention de la rémission clinique ou au minimum d'une faible activité de la maladie.

La rémission clinique est le principal objectif thérapeutique pour tous les patients atteints de PR. Toutefois pour les patients ayant une PR ancienne et de fortes lésions structurales, une faible activité de la maladie peut être possible.

Le choix de l'objectif thérapeutique sera élaboré selon les traitements antérieurs, les comorbidités et les risques liés aux traitements et aux patients (âge, conciliation aux traitements ...) (53).

La rémission clinique se caractérise par l'absence de signes et symptômes inflammatoires significatifs. On se base sur les critères composites pour définir la rémission. La rémission est obtenue lorsque le critère DAS28 est  $< 2,6$  ou DAS 44 est  $< 1,6$ . Cependant ces critères peuvent être atteints malgré la présence de synovites cliniques. Ainsi l'EULAR et l'ACR ont retenus des critères plus strictes qui sont :

- rémission booléenne : nombres d'articulations douloureuses (NAD), nombres d'articulations gonflées (NAG) , CRP en mg/dl, et évaluation globale du patient (EVA)  $\leq 1$ .
- SDAI  $\leq 3,3$  ou CDAI  $\leq 2,8$

D'autres critères également comme la durée du dérouillage matinal, les réveils nocturnes, l'intensité des douleurs ou encore les manifestations extra articulaires, peuvent être pris en compte. De plus le maintien de la rémission est un critère important également. On la considère comme persistante si elle dure plus de de 3 à 6 mois (cf figure 8) (54).

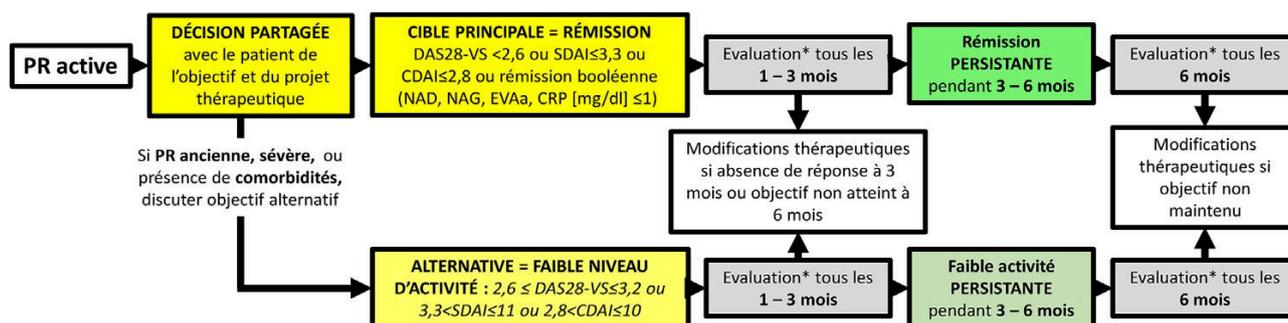


Figure 8 : Objectifs du traitement et organisation de la prise en charge (extrait de la réf (55))

## D- Stratégie thérapeutique

La prise en charge de la PR comporte plusieurs traitements :

-les traitements médicamenteux :

les traitement de fond qui permettent de contrôler la maladie

les traitements symptomatique de la douleur et de l'inflammation

-les traitements non médicamenteux

Le traitement de fond doit être mis en place dès le diagnostic de la PR. En attendant le délai d'efficacité de ces traitements, on peut mettre en place un traitement symptomatique (55).

### 1- traitement de 1<sup>ère</sup> intention

Les thérapies conventionnelles sont les premiers traitements de fond à être mis en place dans la PR. Le MTX est le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients ayant une PR active.

En cas de contre-indication au MTX ou d'intolérance, un traitement par leflunomide ou sulfasalazine pourra être envisagé. En parallèle du traitement de fond, il pourra être instauré une corticothérapie (par voie orale ou injectable) pour une durée maximale de 6 mois.

### 2- traitement de 2<sup>ème</sup> intention

En cas de réponse insuffisante ou de non tolérance au traitement de 1<sup>ère</sup> intention, le traitement de fond doit être optimisé. En présence de facteurs de mauvais pronostics une thérapie ciblée peut être utilisée de préférence en association au MTX.

Toutes les thérapeutiques ciblées peuvent être utilisées : les anti-TNF, les anti-lymphocytes (abatacept et rituximab), les anti-interleukines (inhibiteurs de la voie d'IL-6 et d'IL-1) et les JAKi.

En cas d'absence de facteurs de mauvais pronostics, on change de traitement de fond synthétique conventionnel (léflunomide, sulfasalazine) ou on les associe. En cas d'échec, de

contre-indication ou d'intolérance de ces traitements de fond conventionnels, on envisage un traitement par une thérapie ciblée (biologique ou synthétique). Toutes les thérapies ciblées doivent être de préférence utilisées en association au MTX (cf figure 9).

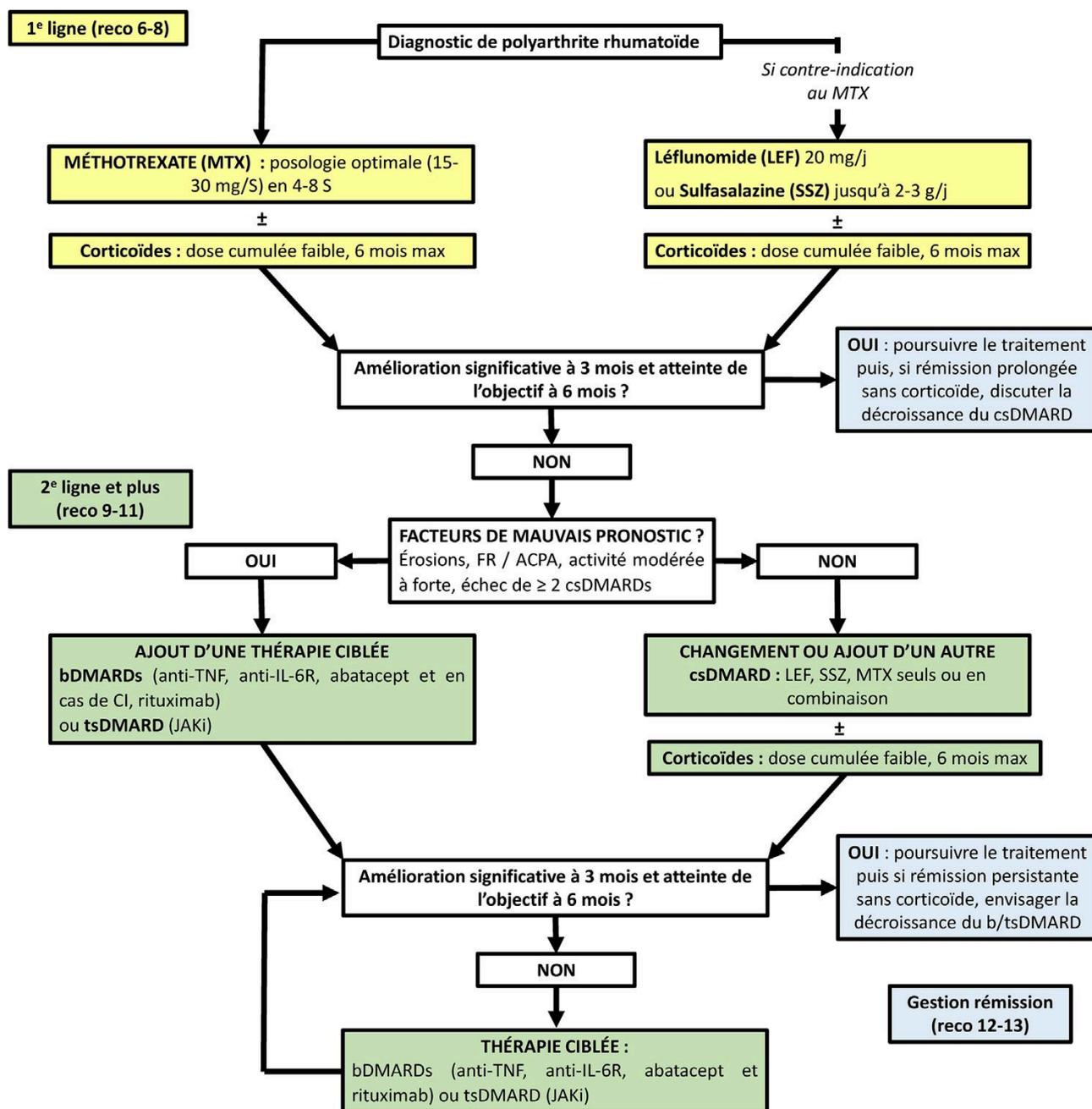


Figure 9 : stratégie de prise en charge de la PR (extrait de la réf (55))

(DMARD : *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug* ; bDMARD : *biological DMARD*,  
csDMARD : *conventional synthetic DMARD*, tsDMARD : *targeted synthetic DMARD*, JAKi :  
inhibiteur de Janus Kinase )

## **2-Traitements médicamenteux de la douleur**

Les traitements « de crise » permettent de soulager rapidement les douleurs, notamment lors des poussées de la maladie. En plus d'un traitement médicamenteux il est préconisé du repos.

### **A- les antalgiques**

La molécule la plus utilisée comme antalgique dans la PR est le paracétamol seul ou associé à un opioïde faible. Ces traitements permettent d'atténuer la douleur mais n'ont pas d'influence sur le syndrome inflammatoire ni sur les lésions (gonflements, déformations...). Il existe différents niveaux en fonction de la puissance et du mode d'action des antalgiques.

Les antalgiques de niveau 1 (ou antalgique non opioïde) sont utilisés pour des douleurs d'intensités légères à modérées. La principale molécule est le paracétamol. La dose maximale par prise est de 1 g et sa dose maximale dans la journée est de 4 g. Il est très important d'espacer les prises de 4 à 6 h. Il est bien toléré et les effets hépatotoxiques sont rares mais apparaissent en cas de non observance. Différentes spécialités sont commercialisées : Dafalgan®, Efferalgan®, Doliprane® ...

L'aspirine, le néfopam et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font également partis du palier 1 mais utilisés de façon moins fréquente dans la PR.

Les antalgiques de niveau 2 (ou opioïdes faibles) sont utilisés pour traiter les douleurs modérées à fortes non soulagées par les antalgiques de niveau 1. Ils sont le plus souvent associés au paracétamol. Ils sont composés de la codéine (seul : Dicodin® ou associés au paracétamol : Dafalgan codéiné®, Klipal® codoliprane®...), de la poudre d'opium (associé au paracétamol et caféine : Lamaline®) et du tramadol (seul : topalgic®, contramal® ou associés au paracétamol : Ixprim®, Zaldiar®). Les effets indésirables sont plus fréquents et d'intensités modérées : somnolence, vertige, constipation, nausée.

Les antalgiques de niveau 3 (ou opioïdes forts) sont utilisés pour des douleurs intenses à sévères. Ce sont la morphine et ses dérivés. Ils sont rarement utilisés dans la PR (56).

### **B- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les AINS ont des propriétés antalgiques de niveau 1, antipyrétiques, anti-inflammatoires et

inhibiteurs des fonctions plaquettaires.

Ces propriétés sont dues au blocage de la synthèse des prostaglandines *via* l'inhibition des COX (cyclo-oxygénases) qui sont des enzymes qui transforment l'acide arachidonique en prostaglandines. Il existe 2 isoenzymes COX :

- COX1 (constitutive) qui permet la synthèse des prostaglandines physiologiques responsable de la cytoprotection de la muqueuse gastro-duodénale, de l'agrégation plaquettaire (effet pro-agrégant *via* la régulation de synthèse de thromboxane A2 par les plaquettes) et de la protection de la fonction rénale.
- COX2 (inductible) qui permet surtout la synthèse de prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire) , dans l'agrégation plaquettaire (effet anti-agrégant) mais joue également un rôle bénéfique dans divers processus (cicatrisation, fonction rénale ...)

Il existe donc 2 types d'AINS :

- les anti-inflammatoires classiques qui inhibent à la fois COX1 et COX2
- les anti-inflammatoires qui inhibent uniquement la COX2 : les coxibs (cf annexe 2).

Ces 2 familles d'AINS ont la même efficacité dans la PR et ont les mêmes effets indésirables et interactions médicamenteuses. Les coxibs sont réservés pour les patients ayant une prédisposition aux ulcères gastro-duodénaux (car ils diminuent le risque de 2 par rapport aux AINS classiques) mais qui n'ont pas de pathologie artérielle significative (car ils augmentent le risque de complications cardiovasculaires).

Tous les AINS exposent aux mêmes effets indésirables. L'incidence de ces effets va dépendre de la molécule utilisée, des posologies mais aussi du malade (comorbidité, observance) et des médicaments associés. Les effets indésirables digestifs sont les plus courants. Les dyspepsies, les gastralgies et les nausées sont fréquents et se résolvent dès l'arrêt de l'AINS. La prise pendant le repas et la co-prescription de protecteur gastrique tel que les inhibiteurs de la pompe à proton ou les antagonistes histaminergiques H2 peuvent prévenir ce risque. Les ulcères gastro-duodénaux, hémorragies et perforations sont rares chez les patients atteints de PR. Chez les personnes âgées, on peut également observer une toxicité rénale liée à l'inhibition des COX rénales : rétention hydro-sodée, insuffisance rénale aiguë. Les AINS peuvent provoquer des complications cardiovasculaires notamment des accidents thrombotiques. Les coxibs augmenteraient de surcroît ce risque.

Ainsi avant la prescription il est important d'évaluer le risque digestif, cardiovasculaire et

rénal.

Les principales contre-indications de la prise d'AINS sont :

- un ulcère gastro-duodéal en cours d'évolution ou en cas d'antécédents
- une insuffisance rénale (Clairance de la créatinine  $Cl < 30\text{ml/min}$ )
- une insuffisance hépatique ou cardiaque sévère
- un antécédent de saignements ou de perforations digestifs sous AINS
- une grossesse (tous les AINS sont contre-indiqués à partir du 6ème mois, les coxibs sont contre-indiqués pendant toute la grossesse) et l'allaitement.

Les coxibs et le diclofénac sont également contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique et d'antécédent d'AVC.

Il est recommandé d'utiliser les AINS à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible. L'association de deux AINS est à proscrire.

Dans la PR, les AINS sont souvent prescrits en première intention au cours des premières semaines d'évolution de la maladie et avant le diagnostic. Ils vont agir sur les gonflements articulaires, les douleurs et la raideur matinale sans pour autant empêcher la progression de la maladie d'où la nécessité de l'associer à un traitement de fond (57)(58)(59).

## C- les corticoïdes

Les corticoïdes ou AIS (anti-inflammatoire stéroïdien) sont des dérivés synthétiques de la cortisone. Leur action anti-inflammatoire se manifeste même à faibles doses (cf table 2). En l'absence d'un processus inflammatoire, ils n'ont aucune action antalgique (contrairement aux AINS). Ils ont également une propriété immunosuppressive et anti-allergique à des doses plus élevées.

Les corticoïdes agissent *via* leur récepteur intracellulaire pour réguler de façon directe ou indirecte la transcription de certains gènes. Ils vont ainsi favoriser la synthèse de cytokines anti-inflammatoires et inhiber la synthèses de molécules inflammatoires.

Durée action	Molécules	Effet minéralocorticoïde	Effet anti-inflammatoire	Equivalence de dose à la prednisone
<b>Courte</b>	hydrocortisone	1	1	20mg
	cortisone	0,8	0,8	25mg
<b>Intermédiaire</b>	prednisone	0,8	x 4	5mg
	Prednisolone	0,8	X 4	5mg
	methylprednisolone	0,5	X 5	4mg
	triamcinolone	0	X 5	4mg
<b>Prolongée</b>	bêtaméthasone	0	X 25	0,75mg
	dexaméthasone	0	X 25	0,75mg

Table 2 : Tableau des différents minéralocorticoïdes administrés par voie orale ou parentérale.

(adapté de la réf (60)). La puissance anti-inflammatoire et l'effet minéralocorticoïde sont comparés à l'hydrocortisone (ou cortisol) .

Les effets indésirables sont liés à leurs propriétés pharmacologiques. Ces effets secondaires augmentent de façon dose-dépendant et temps-dépendant. Ils dépendent également du patient (susceptibilité individuelle et terrain physiopathologique), du mode d'administration et de la molécule utilisée.

- rétention hydro-sodée, hypokaliémie
- obésité facio-tronculaire
- intolérance au glucose qui peut révéler ou décompenser un diabète
- hyperlipidémie avec au long terme un risque d'athérosclérose
- manifestations cutanées : retard de cicatrisation, atrophie cutanée, fragilité peau et vaisseaux ...
- atrophie et faiblesse musculaire
- déperdition osseuse (après 6 à 12 mois de traitement) avec risque d'ostéoporose
- retard de croissance chez l'enfant
- inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec risque d'insuffisance ou d'atrophie surrénalienne
- complications digestives: dyspepsie, ulcère (surtout si associés avec des AINS)
- risques infectieux (surinfection et réactivation d'une infection latente)
- augmentation de l'appétit, effet excitateur et insomniante
- augmentation du risque cardiovasculaire ...

Il n'existe pas de contre-indication absolue à l'utilisation de corticoïdes en cas d'indication vitale. Toutefois, il ne faut pas utiliser les corticoïdes en cas d'infection active (virus de

l'herpès, virus varicelle-zona ou VZV..), de vaccination récente à un vaccin vivant et de maladie psychiatrique sévère non contrôlée. Une précaution d'emploi est nécessaire en cas d'association avec des médicaments torsadogènes (lié au risque d'hypokaliémie) ou avec des inducteurs enzymatiques (risque de diminution du dosage du corticoïde). Ils peuvent être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement (déconseillés en cas de forte dose) si la pathologie l'exige.

La prescription d'une corticothérapie courte (7 à 10 jours) comportent peu d'effets indésirables et ne nécessite pas de sevrage progressif. En cas de corticothérapie prolongée, un bilan préalable (cf table 3) doit être réalisé afin de rechercher un risque de décompensation d'une pathologie ou de la survenue d'effets indésirables. Un suivi régulier sera effectué.

<b>Examens</b>	Poids
	Pression artérielle
	Recherche de foyers infectieux
	Electrocardiogramme (ECC)
	IDR à la tuberculine
	Radiographie pulmonaire
	Ostéodensitométrie
<b>Biologique</b>	Hémogramme
	Ionogramme sanguin
	Glycémie à jeun
	Bilan lipidique
	Uroculture
	Examens parasitologiques des selles *

**Table 3** : Examens à réaliser avant la mise en place d'une corticothérapie à long terme.

(adapté de la réf (60)) \*si séjour récent ou patient originaire d'une zone tropicale

De plus, un sevrage progressif doit être mis en place lorsque que la maladie est sous contrôle pour éviter une insuffisance surrénalienne aiguë. La modalité de sevrage est dépendante de la dose initiale (diminution par paliers par jours, semaines ou mois). Certains tests, notamment en cas de forte dose, peuvent être réalisés pour évaluer la capacité de réponse surrénalienne (Synacthène®).

Dans les PR débutantes et actives, la posologie doit être la plus faible possible (< 7,5mg/jour de prednisone). Dans les PR anciennes, la dose maximale est de 0,15 mg/kg par jour et en

cas de poussées polyarticulaires, la dose ne doit pas dépasser 0,2 à 0,5 mg/kg par jour pendant 1 à 2 semaines puis doit être suivi d'une décroissance rapide. La prise se fait habituellement le matin en une prise unique mais on peut fractionner les prises pour permettre une meilleure couverture de l'activité de la maladie.

Les infiltrations sont également possibles notamment en cas de mono ou oligoarthritis. Une décharge de l'articulation (utilisation de cannes anglaises, limitation des mouvements de l'articulation, port d'orthèse ...) sera nécessaire pendant 24h pour renforcer l'effet local du corticoïde.

Certaines mesures doivent être associées à la prise de corticoïdes pour limiter les complications surtout lorsque la posologie est supérieure à 15mg/jour ou que le traitement dure plus de 15jours :

- règles hygiéno-diététiques : limiter l'apport sodé et les sucres rapides, augmenter son apport en potassium, pratiquer une activité physique régulière, suivre un régime riche en laitage et protéines.
- prévenir la perte osseuse par un apport en calcium et vitamine D
- prévenir l'athérosclérose en traitant les pathologies associées (hypertension, dyslipidémie...)
- arrêter le tabac
- réajuster son traitement anti-diabétique si besoin

Dans la PR, les corticoïdes ont montré un intérêt dans l'inflammation mais également dans la prévention de l'atteinte structurale. Ainsi l'EULAR recommande dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond d'associer une corticothérapie (orale ou injectable) pour une durée maximale de 6 mois avec une dose cumulée faible. Les corticoïdes peuvent être également utilisés pour traiter les poussées lors des changements de traitements de fond pour une courte durée (61)(62).

### **3- Traitements médicamenteux de fond**

Il existe 2 grandes catégories de traitements de fond :

→ les traitements de fond non biologiques qui sont eux mêmes divisés en 2 catégories :

- les traitements conventionnels (csDMARD ou *conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*) (63).
- les traitements synthétiques ciblés (tsDMARD ou *targeted synthetic DMARD*)

→ les traitements de fond biologiques : bDMARD (*biological*) et bsDMARD (*biosimilar*) (64).

## A- les traitements de fonds conventionnels

### 1- le méthotrexate (MTX)

C'est le traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients ayant une PR active. Il est utilisé en monothérapie dans une PR débutante mais en cas d'efficacité insuffisante il est associé aux autres traitements conventionnels ou aux traitements ciblés.

Le MTX est un analogue de l'acide folique qui inhibe de façon non sélective la dihydrofolate réductase (DHFR) et la thymidylate synthétase (TS). La réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique va être bloquée et cela va perturber la synthèse des bases de l'ADN et de l'ARN. Le MTX va permettre de diminuer le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et l'activation des macrophages. Il a également une action immunosuppressive sur la synthèse d'IgM et du FR et également sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T.

La posologie d'emblée doit être supérieure ou égale à 10 mg/semaine. Puis l'augmentation se fera progressivement (de 5mg/mois) jusqu'à obtenir une posologie optimale comprise entre 15 et 30 mg/semaine. Cette posologie optimale dépendra de l'efficacité, de la tolérance et du patient. L'efficacité apparaît au bout de 4 à 6 semaines d'où l'association avec un traitement corticoïde. La voie sous-cutanée est possible en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance. Cette prise de MTX s'associe à une supplémentation en acide folique (au moins 10mg/semaine) à prendre un jour différent du MTX. Elle permet de diminuer la toxicité de ce dernier.

Les effets indésirables sont le plus souvent bénins et apparaissent lors de la 1<sup>ère</sup> année de traitement :

- les troubles digestifs : nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée...
- une toxicité hépatique: se traduisant par une augmentation des transaminases.
- les effets hématologiques : leucopénie ou thrombopénie modérée ou rarement anémie qui nécessite une diminution de la dose.
- les effets respiratoires : la pneumopathie interstitielle hypoxémiante est grave et peut être mortelle. Elle est d'origine immunoallergique et nécessite l'arrêt définitif du MTX. Des pneumopathies infectieuses peuvent être également observées.
- Autres : éruptions cutanées, alopecie, infections, affections cardio-vasculaires ...

C'est pourquoi avant l'instauration d'un traitement par MTX un bilan est nécessaire. Il comprend le dosage des transaminases hépatiques, les sérologies des hépatites, une NFS, le dosage de l'albuminémie, de la créatinémie et également une radiographie pulmonaire. Un suivi biologique (NFS, transaminases, créatinémie) sera effectué tous les mois au cours des 3 premiers mois puis toutes les 4 à 12 semaines.

Les contre-indications au MTX sont la grossesse, l'allaitement, l'insuffisance rénale sévère et l'insuffisance hépatique sévère. L'injection de vaccin vivant atténué est contre-indiquée pendant toute la durée du traitement par MTX ou par tout immunosuppresseur (65).

## 2- la sulfasalazine (Salazopyrine®)

La sulfasalazine est un « anti-inflammatoire intestinal » qui a également montré une efficacité dans la PR. Son mécanisme d'action est mal connu. Elle diminue la sécrétion d'IgA au niveau digestif et *in vitro* elle aurait une action sur la synthèse des Ig et des radicaux libres et elle entraînerait une diminution du chimiotactisme des polynucléaires.

La posologie est augmentée de façon progressive : 1 comprimé de 500 mg par jour pendant la 1ère semaine puis 2 comprimés par jour pendant la 2ème semaine puis 3 comprimés par jour pendant la 3ème semaine pour finir ensuite à 4 comprimés (2g) par jour. Cette posologie peut être augmentée à 3g par jour (6 comprimés). L'efficacité du sulfasalazine apparaît au bout de 3 à 4 mois de traitement. Il est observé assez fréquemment un échappement thérapeutique d'où un faible maintien de ce traitement.

Les effets indésirables sont mineurs et sont réversibles :

- les troubles digestifs : nausées/vomissements, perte de l'appétit, douleurs abdominales
- les troubles hépatiques : cytolyse ou cholestase sont fréquentes, plus rarement une hépatite sévère
- les troubles hématologiques : leucopénie fréquente, une hémolyse est possible surtout chez les patients ayant un déficit en glucose-6-phosphodihydrogénase (G6PD)
- les troubles cutanées : prurit, éruption cutanée,...
- autres : céphalée, acouphène ...

Une surveillance clinique et biologique (NFS et plaquettes) sera réalisée tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois puis tous les mois jusqu'au 6ème mois puis de façon plus espacée ensuite. Le traitement peut être maintenu pendant la grossesse. Mais la

sulfasalazine est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux sulfamides et salicylés, et en cas de déficit en G6PD (66).

### 3- Le léflunomide (Arava®)

Le léflunomide est utilisé d'emblée ou en cas d'échec ou d'intolérance à un traitement de fond classique. Il peut être également associé au MTX lorsque celui-ci est insuffisant.

Le léflunomide est un immunomodulateur dérivé de l'isoxazole. Son métabolite actif est le A 77 1726. Il va inhiber une enzyme clé dans la synthèse des bases pyrimidiques, la dihydrorotate-deshydrogénase. De plus, il va exercer une action anti-proliférative sur les lymphocytes T, une action sur la synthèse d'ADN et sur l'expression de certains antigènes responsables de la prolifération et l'activation des lymphocytes T.

Le début du traitement commence par une dose d'attaque de 100 mg/jour pendant 3 jours puis une dose d'entretien de 20 mg/jour. La demi-vie du léflunomide est longue et il peut persister jusqu'à 2 ans dans l'organisme (lié à un cycle de réabsorption entéro-hépatique). Ce cycle peut être interrompu par l'utilisation de charbon activé ou de cholestyramine (« wash out »). Cela peut être nécessaire en cas de désir de grossesse car le léflunomide est tératogène et ainsi au lieu d'attendre 2 ans, après un « wash out » de 11 jours, une grossesse peut être envisagée.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- des troubles digestifs : diarrhée, perte de poids
- une hypertension artérielle
- des réactions cutanées : rash, alopecie réversible
- des troubles hépatiques : cytolysé hépatique modérée et réversible lors de la diminution du traitement
- des troubles hématologiques : possible leucopénie
- autres : céphalée, asthénie...

Le léflunomide est contre-indiqué en cas de grossesse/allaitement, d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (67)(68).

### 4- Les antipaludéens de synthèse

Aujourd'hui, deux molécules peuvent être encore utilisées dans la PR :

- l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) : en dose d'attaque 2 à 3 comprimés par jour (soit

400 à 600 mg/jour) et en dose d'entretien 1 à 2 comprimés par jour (200 à 400 mg/jour)

- la chloroquine (Nivaquine®) : en dose d'attaque 2 à 3 comprimés par jour (soit 200 à 300 mg/jour) et en dose d'entretien 1 à 2 comprimés par jour (100 à 200 mg/jour)

Ils sont utilisés pour les formes bénignes de la PR. Leurs efficacités n'apparaissent qu'au bout de 4 à 6 mois.

Leurs effets indésirables sont rares. Les plus importants sont les complications oculaires. On observe des troubles de l'accommodation, des rétinopathies, des anomalies de la vision. Un bilan ophtalmologique devra donc être réalisé avant le début du traitement puis contrôlé régulièrement tous les 6 à 18 mois. D'autres effets indésirables peuvent être notés comme les troubles digestifs, les troubles cutané-muqueux (coloration brunâtre, rash), les insomnies, les céphalées, ...

Ils sont utilisés au début de la maladie mais sont le plus souvent associés (notamment l'hydroxychloroquine). Les associations les plus fréquentes sont le MTX avec l'hydroxychloroquine et l'association MTX/hydroxychloroquine/sulfasalazine (69)(70).

## 5 – Les autres traitements conventionnels

\* La pénicillamine est un dérivé de la famille des pénicillines utilisé pour traiter la PR depuis les années 1950. Elle a montré son efficacité mais aujourd'hui elle n'est plus utilisée en raison notamment de sa toxicité (rénale et hématologique) (71).

\* L'azathioprine, analogue de la purine, est un médicament immunosuppresseur. Il n'est pas recommandé de l'utiliser pour traiter la PR. Sa toxicité est plus importante et plus grave comparé aux autres traitements de fond de la PR (72).

\* Les sels d'or injectables ont été utilisés pour traiter de nombreuses maladies depuis le 18ème siècle. Malgré un fort risque de toxicité grave, ils peuvent être encore utilisés à court terme pour traiter quelques cas particuliers (73).

\* La ciclosporine a montré une efficacité significative sur le gonflement et les douleurs articulaires. Il peut être utilisé pour traiter des PR dégénérative sur une période maximale de 1 an après un manque d'efficacité des autres traitements conventionnels (74).

## B- les traitements de fonds biologiques

Un traitement biologique ou biothérapie est une thérapeutique qui a comme principale caractéristique d'être fabriquée ou issue d'un organisme vivant. Elle est dirigée contre une cible spécifique de la réponse immunitaire. Elle se présente sous forme d'anticorps

monoclonaux ou de protéines de fusion et va cibler une cytokine ou une cellule immunitaire.

Il existe différentes familles avec différentes cibles (75)(76) :

- les antagonistes du TNF- $\alpha$
- les anti-CD20 des lymphocytes B
- les inhibiteurs du récepteur IL-6
- les inhibiteurs de l'activation du lymphocytes T
- les antagonistes du récepteur de l'interleukine 1

## 1- Les anti-TNF

Il existe actuellement 5 anti-TNF divisés en 2 familles :

- les anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab)
- les récepteurs solubles de TNF (etanercept) (77)(78).

Les anticorps monoclonaux partiellement ou totalement humanisés vont se lier à la forme soluble du TNF et ainsi bloquer la liaison à son récepteur et inhiber son activité pro-inflammatoire. Ces anticorps se lient également à la forme trans-membranaire du TNF et provoquent la lyse de la cellule activée.

L'infliximab (Remicade® et ces biosimilaires Remsima®, Inflectra®, Flixabi®) s'administre par voie intraveineuse en milieu hospitalier. Les doses usuelles sont de 3 mg/kg. Les perfusions sont à renouveler à la 2ème et à la 6ème semaine après l'initiation puis toutes les 8 semaines. Il ne doit pas être utilisé en monothérapie du fait du risque immunogène. Il peut se développer une réaction immunitaire contre les anti-TNF et provoquer la synthèse d'anticorps anti-anticorps. Cela risque de diminuer l'efficacité du traitement et de provoquer des effets indésirables.

L'adalimumab (Humira®) s'administre toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée (1 dose de 40 mg tous les 14 jours).

Le golimumab (Simponi®) s'administre une fois par mois en sous-cutanée (1 dose de 50 mg)

Le certolizumab (Cimzia®) est le seul anticorps monoclonal qui n'a pas de portion Fc. Ainsi il ne présente pas d'action cytolytique. Il est administré en sous-cutanée, à la dose initiale (400 mg) à la semaine 0, 2 et 4 puis à la dose d'entretien de 200 mg tous les 2 semaines.

L'etanercept (Enbrel®) est le seul récepteur soluble de TNF. C'est une protéine de fusion composée du domaine extra-cellulaire du récepteur TNFR2 et la portion Fc d'une immunoglobuline. Il provoque une inhibition compétitive de la liaison du TNF avec son récepteur membranaire. Il s'administre en sous-cutanée toutes les semaines à la dose de 50 mg (ou possibilité de 2 administrations de 25 mg par semaine).

Les anti-TNF sont indiqués pour des PR modérément ou sévèrement actives en cas de réponses inadéquates aux traitements de fond conventionnels. L'association au MTX est recommandée. Ils peuvent être prescrits en monothérapie (sauf infliximab) en cas d'intolérance ou contre-indication au MTX. Pour les PR actives, sévères et évolutives, ils peuvent également être prescrits d'emblée, sans traitement initial par les traitements conventionnels. Il n'y a pas de supériorité d'efficacité d'un anti-TNF par rapport à un autre donc il n'y a pas de hiérarchie recommandée pour leur utilisation. Leur efficacité clinique sera évaluée au bout de 3 mois d'utilisation.

Les principaux risques liés à l'utilisation des anti-TNF sont les risques infectieux (79). Il existe un risque d'infections bactériennes principalement bronchopulmonaires mais aussi cutanées, urogénitales, articulaires et sur prothèses. D'autres infections notamment virales (VZV, virus de l'herpès) sont plus fréquentes et plus graves. Le risque de tuberculose notamment par réactivation d'une infection latente a également été noté. Les autres effets indésirables sont une augmentation du risque de développer un cancer, un lymphome, l'aggravation d'une insuffisance cardiaque,...

Les contre-indications à l'utilisation d'un anti-TNF sont :

- les patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères
- les patients ayant une insuffisance cardiaque modérée ou sévère
- l'utilisation de vaccin vivant (varicelle, zona, rougeole-oreillon-rubéole (ROR), fièvre jaune)
- un cancer évolutif ou un antécédent de cancer guéri depuis moins de 5 ans

Ainsi avec ces effets indésirables et ces contre-indications il est important de réaliser un bilan pré-thérapeutique (cf table 4) avant d'instaurer un traitement anti-TNF.

<b>Interrogatoire</b>	Antécédents infectieux Antécédents néoplasiques Infections chroniques (VHB, VHC...) ou récidivantes (herpès) Risque infectieux (BPCO, prothèse articulaire ou valvulaire, diabète, splénectomie ...)	
<b>Examens cliniques</b>	Recherche de foyers infectieux latents, adénopathies, tumeur Signes d'insuffisance cardiaque	
<b>Examens complémentaires</b>	Systématique	Anticorps antinucléaires Sérologies VHB, VHC, VIH IDR à la tuberculine Radiographie pulmonaire
	Eventuels	Test quantiFERON-TB Radiographie ou scanner des sinus Scanner thoracique ECBU
<b>Autres</b>	Vaccins vivants (à réaliser avant de débiter le traitement si nécessaire)	

Table 4 : Bilan à réaliser avant la mise en place d'un traitement par un anti-TNF (extrait de la réf (64)) VHB : virus hépatite B ; VHC : virus hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ;

IDR : intradermoréaction ; Test quantIFERON-TB : test immunologique détectant la réponse T mémoire dirigée contre *Mycobacterium tuberculosis* ; ECBU : examen cytobactériologique des urines.

## 2- Les anti-IL6

Dans le traitement de la PR, il existe sur le marché 2 molécules :

- le tocilizumab (Ro-Actemra®) : anticorps murins humanisés à injecter soit en sous-cutanée de façon hebdomadaire à la dose de 162 mg ou en perfusion toutes les 4 semaines à la dose de 8 mg/kg (posologie à adapter si anomalies des paramètres biologiques) (80).
- le sarilumab (Kevzara®) : anticorps monoclonal humain à injecter en sous-cutanée toutes les 2 semaines à la dose de 200 mg (diminution de la posologie à 150 mg en cas d'anomalies des paramètres biologiques) (81)(82).

Ce sont tous les deux des inhibiteurs des récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine 6. En bloquant ces récepteurs, ils vont empêcher la transmission du signal qui se fait via la glycoprotéine 130 puis STAT-3 indirectement et ainsi bloquer l'action de l'IL-6.

L'IL-6, cytokine pro-inflammatoire, est impliquée dans de nombreux processus : l'activation des lymphocytes T, la stimulation de la production de protéines inflammatoires (CRP...) et de hématopoïèse, l'induction de la sécrétion d'Ig...

Les inhibiteurs du récepteur de l'IL-6 peuvent être prescrits en association avec le MTX en cas de PR active, modérée à sévère, chez des patients qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitement conventionnel ou à un traitement par un anti-TNF. Ils peuvent être également utilisés d'emblée avec le MTX si la PR est active, sévère et évolutive. L'utilisation en monothérapie est possible en cas d'intolérance au MTX.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections des voies respiratoires, une augmentation des enzymes hépatiques (le plus souvent modéré et réversible à l'arrêt du traitement), une neutropénie légère, une hypercholestérolémie (sans modification de l'index d'athérogénicité), une réaction à la perfusion et des complications de diverticulites.

## 3-Le rituximab (Mabthera® et ses biosimilaires : Rixathon®, Truxima®)

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Le CD20 est une molécule retrouvée sur les lymphocytes B matures. La fixation du rituximab sur le CD20 entraîne la lyse du lymphocyte et provoque ainsi une cytopénie spécifique de cette lignée. Cette lyse est expliquée par l'effet cytotoxique du fragment Fc des immunoglobulines et l'activation du système du complément.

Le rituximab est administré par perfusion intraveineuse à la posologie de 1000 mg à J1 et J15. L'efficacité du traitement sera évaluée à la 24ème semaine après le 1er cycle. Un 2ème cycle de 2 perfusions peut être nécessaire s'il persiste une activité résiduelle de la maladie (le plus souvent réalisé entre 6 et 12 mois). Une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse est nécessaire avant la perfusion de rituximab ainsi qu'une prise d'un anti-pyrétique et d'un anti-histaminique. Cela permet de diminuer la fréquence et l'intensité des réactions liées à la perfusion.

Il est prescrit en association avec le MTX dans la PR active et sévère chez des patients qui ont eu une réponse insuffisante et une intolérance aux traitements de fond (dont au moins un anti-TNF)

Les principaux effets indésirables sont les réactions à la perfusion, les risques infectieux et des troubles cardiovasculaires. Le rituximab ne peut pas être utilisé en cas d'infections sévères évolutives, chez des personnes ayant un déficit immunitaire et en cas d'insuffisance cardiaque ou de cardiopathie ischémique sévère.

Ainsi avant la prescription, il est important de réaliser un bilan pré-thérapeutique comprenant : un examen cardiovasculaire, une évaluation de risque infectieux pulmonaire, un dosage des lymphocytes B et des immunoglobulines sériques (83).

#### 4- Abatacept (Orencia®)

Pour activer un lymphocyte il faut 2 signaux . Le premier signal est la présentation du peptide associé au CMH avec son récepteur spécifique sur le lymphocyte T. Le 2ème signal est l'interaction CD80 ou CD86 de la cellule présentatrice d'antigène avec le CD28 présent sur le lymphocyte T. Ce 2ème signal peut être inhibé par une molécule présente transitoirement sur le lymphocyte T : le CTLA4.

L'abatacept est composé de la protéine CTLA4 humaine et de la partie constante d'une IgG. Ainsi l'abatacept est un inhibiteur de l'activation des lymphocytes T.

Il est administré par perfusion intraveineuse de 30 min à la posologie de 10mg/kg à réaliser à

J1, J15 et J30 puis ensuite tous les 4 semaines. Il peut être également injecté en sous-cutanée, toutes les semaines, à la dose fixe de 125 mg.

Il est prescrit en association avec le MTX dans la PR active modérée à sévère chez les patients qui ont eu une réponse insuffisante ou inadéquate aux traitements de fond conventionnels ou à un anti-TNF. Dans les PR très actives et évolutives il peut être utilisé en association avec le MTX, d'emblée sans avoir été traité préalablement par le MTX seul.

Sa tolérance est bonne même si on peut observer quelques effets indésirables notamment infectieux (84).

## **5- Les antagonistes du récepteur IL-1**

L'anakinra (Kineret®) est le seul à avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la PR. C'est un antagoniste du récepteur de l'interleukine IL-1  $\alpha$  et  $\beta$ .

Il est utilisé à la posologie de 100 mg/jour en sous-cutanée associé au MTX. Il est très peu utilisé actuellement dans la PR du fait des réactions cutanées au site d'injection et de son efficacité relative comparé aux anti-TNF. Il est prescrit en cas de contre-indication aux anti-TNF (85).

## **C- les traitements synthétiques ciblés**

Ils comprennent actuellement la famille des JAKi. Cette classe de médicament sera décrit ultérieurement dans la 3ème partie.

## **4- Traitements non médicamenteux**

Les traitements non médicamenteux font partie intégrante de la prise en charge globale d'un patient atteint de PR. Ils font intervenir de nombreuses disciplines et intervenants médicaux et para-médicaux (rhumatologue, médecin traitant, pharmacien, kinésithérapeute, ergothérapeute, infirmière spécialisée, diététicienne, psychologue ...)

Nous allons nous baser sur les recommandations définies par la Haute Autorité de Santé sachant qu'il existe peu d'études sur ce sujet (86).

## **A- L'éducation thérapeutique**

L'éducation thérapeutique est recommandée dans la prise en charge de la PR. Elle est proposée au patient dès l'annonce du diagnostic et/ou lors de changements dans sa vie

quotidienne (changement de traitement, stress, poussées inflammatoires ...). Elle permet aux patients de s'impliquer et permet donc une meilleure observance.

L'éducation thérapeutique se déroule selon 4 étapes :

- élaborer un diagnostic éducatif
- définir un programme personnalisé d'éducation
- réaliser les séances d'éducation (individuelles et/ou collectives)
- évaluer les compétences acquises

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont divers :

- connaître et comprendre sa maladie et ses traitements (pharmacologique et non pharmacologique) pour améliorer l'observance et l'implication du patient.
- améliorer son mode de vie (activité physique, diététique, sevrage tabagique...)
- apprendre à gérer sa maladie et ses complications ...
- impliquer son entourage dans sa gestion de sa maladie, de ses traitements et des répercussions (physiques et psychologiques) qui en découlent ...

L'éducation thérapeutique doit répondre aux besoins spécifiques de chaque patient et elle implique un équipe pluridisciplinaire (87).

## B- Rééducation et activité physique

La rééducation et la réadaptation font partie des stratégies non médicamenteuses proposées. Elles permettent de réduire les déficiences et les limitations d'activités liées à leur maladie ou aux co-morbidités associées. Les études ont montré que la rééducation dynamique est bien tolérée et elle permet d'améliorer la capacité aérobie et la force musculaire. Les programmes sont adaptés selon l'activité de la maladie, de son stade fonctionnel, du degré de dépendance et de la région anatomique atteinte. Ils sont personnalisés et adaptés à chaque patient (88).

La balnéothérapie peut être associée aux techniques passives et actives du kinésithérapeute. Les cures thermales apportent un effet antalgique et fonctionnel pour les patients atteints de PR stable ou ancienne non évolutive. Elles ne sont pas autorisées quand la maladie est active. L'ostéopathie n'est pas recommandée.

## C- Alimentation

Certains aliments ont des effets anti-inflammatoires ou immunomodulateurs. Les effets sur la PR sont souvent évoqués mais difficile à démontrer.

La famille des crucifères (brocolis, choux frisés, choux-fleurs, épinards, radis ..) a montré des effets anti-oxydants et anti-inflammatoires liés à leur richesse en sulforaphane (molécule de la famille des isothiocyanates). Une étude sur des synoviocytes issus de patient atteint de PR traité par le sulforaphane, a montré une diminution de l'expression des gènes anti-apoptotiques et une diminution de la prolifération des lymphocytes T CD4 et une augmentation des gènes pro-apoptotiques.

Les acides gras polyinsaturés notamment les oméga-3 ont montrés des actions anti-inflammatoires. Ils inhibent les cytokines pro-inflammatoires et inhibent surtout la production des eicosanoïdes pro-inflammatoires et favorisent la production de dérivés anti-inflammatoires. Les oméga-6 (acides gras polyinsaturés retrouvés le plus souvent en France dans les huiles végétales comme le tournesol) sont plutôt pro-inflammatoires. Les oméga-3 sont retrouvés dans les poissons « gras » ou dans les huiles de colza, soja, noix... Une supplémentation en acides gras polyinsaturés n'est pas recommandée mais il est important surtout de respecter un rapport équilibré entre les oméga-3 et les oméga-6.

Les régimes alimentaires (jeûne, régime végétalien ou végétarien, régimes d'exclusions) ne sont pas recommandés voir même déconseillés en raison d'une efficacité clinique inconstante et modeste sur la douleur et sur le risque de carences. Par contre, des mesures diététiques ou des supplémentations peuvent être nécessaires pour corriger des carences ou pour traiter ou prévenir des co-morbidités (risque cardiovasculaires, ostéoporoses, diabète...).

La prise de probiotiques n'a pas montré d'efficacité clinique ou biologique mais elle a montré une bonne tolérance et une amélioration globale de la qualité de vie (89).

## D- Accompagnement social et psychologique

Un soutien psychologique personnalisé peut être proposé chez un patient atteint de PR. C'est une décision que le patient prend après conseils de son médecin traitant ou de son rhumatologue.

Des aides sociales sont également proposées. L'inscription du patient en ALD (affection de longue durée) par le médecin traitant permet l'exonération du ticket modérateur.

Des aides techniques sont recommandées pour aider à la réalisation des activités quotidiennes douloureuses ou difficiles. Un aménagement de l'environnement peut être

nécessaire également.

## E- Autres

L'acupuncture et la neurostimulation électrique transcutanée (TENS) sont utilisés pour soulager les douleurs. Ils mettent en jeu des mécanismes périphériques (théorie du « gate control », relargage de substances opioïdes endogènes), et centraux (plasticité neuronale) ainsi que des effets non spécifiques (effet placebo). Du fait de l'absence d'effets secondaires graves, ils font une thérapie intéressante chez des patients ayant des douleurs (90).

Des traitements spécifiques à une articulation peuvent être proposés. Des orthèses de repos, de fonction et de correction peuvent être réalisés sur mesure. Des programmes éducatifs de protection articulaire sont possible pour apprendre des gestes qui facilitent les activités quotidiennes, diminuent les douleurs et les contraintes articulaires. Un examen régulier des pieds par un pédicure-podologue est recommandé ainsi qu'un chaussage adapté et si besoin des orthèses plantaires.

Ainsi, les patients atteints de PR doivent être prise en charge dans leur globalité (médicamenteux, éducation, soutien psychologique, règles hygiéno-diététiques, activité physique et rééducation, évaluation et prise en charge des comorbidités...).

## 5- Suivi du patient atteint de la PR

Un suivi fréquent (tous les 1 à 3 mois) est important surtout lorsque la maladie est active. On appelle cela le « tight controle » ou contrôle serré. En cas de non amélioration de la maladie dans les 3 mois après le début de la mise en place du traitement ou que l'objectif thérapeutique n'est pas atteint dans les 6 mois, une modification ou un réajustement du traitement est réalisé (« treat to target » ou traitement ciblé). Des adaptations thérapeutiques seront réalisées jusqu'à obtention de l'objectif thérapeutique. On se base sur les critères composites pour suivre l'évolution d'un patient mais on évalue annuellement également le retentissement fonctionnel par le questionnaire HAQ.

Un bilan radiologique des mains et pieds est également effectué tous les 6 à 12 mois la première année puis tous les ans pendant 5 ans puis de façon ponctuelle sauf en cas de changement thérapeutique. Comparé aux clichés du bilan initial, ce bilan permet de vérifier l'absence de progression structurale.

Lors des suivis on évalue également la tolérance des traitements (de fond et symptomatique),

l'apparition de manifestations extra articulaires, les co-morbidités (surtout cardio-vasculaire).

En cas de rémission persistante (3 à 6 mois) et sans traitement corticoïde, une décroissance progressive de la thérapie ciblée doit être envisagée. Si cette rémission persiste, le traitement de fond conventionnel pourra être également réduit progressivement.

## **Partie 3 : Les inhibiteurs des Janus kinases**

Depuis ces dernières décennies, la prise en charge d'un patient atteint de la PR a été révolutionnée par l'avènement des biothérapies. Ces biothérapies, comme il a été vu précédemment, vont bloquer l'activité inflammatoire de certaines cytokines soit via des anticorps dirigés contre elles ou contre leurs récepteurs. Cependant, on estime que 30% des patients sont non répondeurs à ces traitements (91). En effet certains patients développent un échappement progressif, une réponse clinique insuffisante voir une immunogénicité ou des réactions d'intolérances. Ainsi depuis quelques années, la recherche de nouvelles thérapies est primordiale.

Les voies de signalisations intracellulaires sont des cibles potentielles pour le traitement de la PR. En effet l'inhibition de ces voies va bloquer à la fois l'activation cellulaire et la synthèse de nouvelles cytokines pro-inflammatoires. Les principales voies de signalisations cellulaires impliquées dans la production de ces cytokines sont : TRAF/I $\kappa$ BK/NF- $\kappa$ B, la voie des MAPK, la voie de la PI-3 kinase et la voie JAK/STAT (92). Différentes cytokines jouent un rôle pivot dans la physiopathologie de la PR en induisant différentes voies de signalisation. Ainsi l'inhibition de ces voies constitue une excellente cible thérapeutique. Des inhibiteurs de kinases comme JAK, PI3K et MAPK sont en cours de développement. Actuellement, les inhibiteurs de JAK sont les premiers à avoir prouvé leur efficacité dans le traitement de la PR (93).

### **1- Les Janus Kinases (JAK) et la voie de signalisation JAK/STAT**

#### **a- La voie JAK/STAT – généralités**

De nombreuses cytokines et facteurs de croissance sont impliqués dans la PR. Pour certains d'entre eux tel que l'INF, l'IL-6, l'IL-15 ou des facteurs de croissances comme l'hormone de croissance et le GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*), leurs

récepteurs sont couplés aux protéines JAK (94). Les protéines JAK, par leurs activités tyrosine-kinases, vont activer la transmission du message intracellulaire via la voie de signalisation JAK/STAT (cf figure 10).

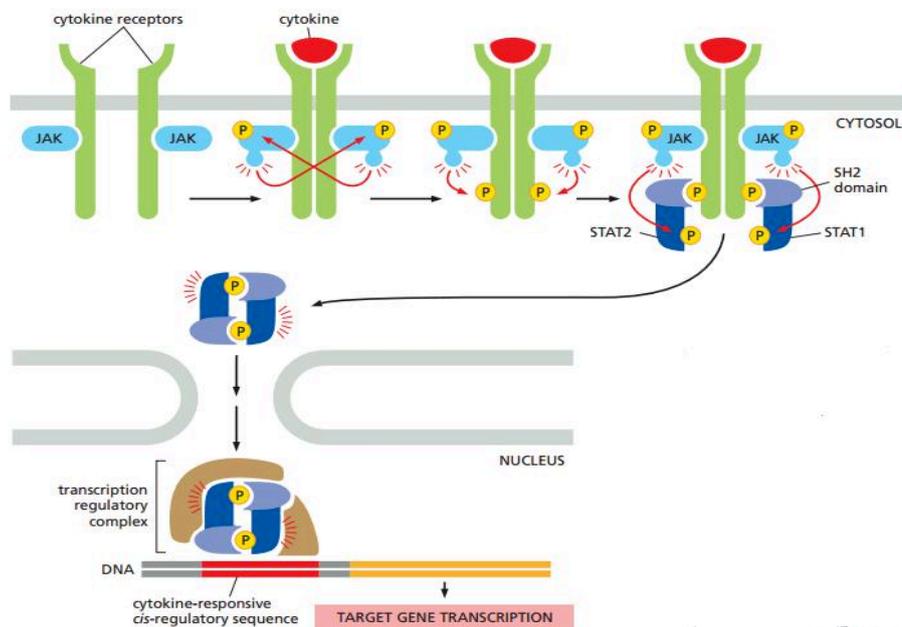


Figure 10 : Voie de signalisation JAK/STAT (extrait de la réf (95))

La liaison de cytokine extracellulaire sur son récepteur membranaire entraîne une dimérisation de ce dernier. Elle permet ainsi de recruter deux protéines tyrosine-kinase JAK. Pour être plus précis, les protéines JAK s'associent au domaine box1/box2 (riche en proline) des récepteurs des cytokines. Les deux protéines JAK vont s'activer l'une l'autre par transphosphorylation. Ensuite les protéines JAK phosphorylent spécifiquement les résidus tyrosine du récepteur qui vont servir de site d'ancrage pour les protéines STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*, un facteur de transcription) cytoplasmiques latentes (via leur domaine SH2).

Une fois les protéines STAT recrutées, elles deviennent substrats pour les protéines JAK. Les protéines STAT sont phosphorylées au niveau d'un résidu tyrosine spécifique.

Les protéines STAT activées, se détachent du récepteur et se dimérisent entre elles. Ces dimères antiparallèles sont formés grâce à la liaison du domaine SH2 d'une protéine STAT avec la phosphotyrosine d'une autre protéine STAT. Ces dimères vont être transloqués dans le noyau grâce notamment aux importines et se lier à des éléments amplificateurs spécifiques. Cela provoque l'activation de la transcription de gènes sensibles aux cytokines (96).

## b- Les Janus kinases (JAK)

Les protéines JAK sont des tyrosines kinases intracellulaires. Une tyrosine kinase permet de transférer un ion phosphate à une tyrosine d'une protéine cible à partir de l'ATP. Cette réaction de phosphorylation permet d'activer de nombreuses fonctions cellulaires.

La famille JAK est composée de 4 membres. Les protéines JAK1, JAK2 et Tyk2 sont ubiquitaires alors que JAK3 est retrouvé uniquement dans les cellules hématopoïétiques (leucocytes). Tyk2 est le premier membre de la famille JAK décrit et est codée chez l'homme par le gène Tyk2.

### 1- Structure

Les JAK sont des protéines d'environ 1000-1100 acides aminés et de masses moléculaires comprises entre 120 à 140 kDa. Sept domaines d'homologie ont été identifiés allant de JH1 à JH7 (cf figure 11).

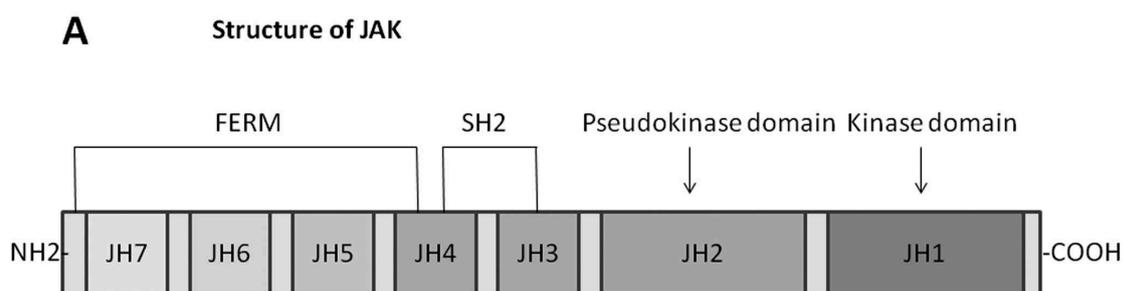


Figure 11 : Structure d'une protéine JAK (adapté de la réf (97))

JH1 : domaine kinase, JH2 : domaine pseudo-kinase, les domaines JH3 à JH7 sont impliqués dans la liaison au récepteur avec la présence d'un domaine SH2 et FERM.

Le domaine JH1, présent à l'extrémité carboxyl-terminal, possède l'activité tyrosine-kinase. Les protéines JAK doivent être phosphorylées au niveau de la boucle d'activation du domaine kinase pour être activées. On y retrouve notamment 2 tyrosines ayant des positions particulières selon le membre de la famille. La phosphorylation de ces 2 tyrosines entraîne un changement de conformation qui facilite la liaison au substrat.

Adjacent à JH1, on retrouve un domaine pseudo-kinase JH2. Il a la structure d'une kinase sauf qu'il est inactif. C'est ce domaine qui différencie les JAK des autres tyrosines kinases. JH2 permet de réguler automatique l'activité de la kinase (98). Par exemple, une délétion de

la pseudo-kinase entraîne une hyperactivation de JAK2. La mutation V617F au niveau du domaine pseudo-kinase JH2 est associée aux syndromes myéloprolifératifs.

Les domaines JH3 à JH7, présents en amino-terminale, sont impliqués dans l'interaction avec le récepteur. Un domaine type SH2 est situé au niveau des domaines JH3 et JH4. Malgré de forte homologie avec les séquences SH2, les domaines JH3 et JH4 ne peuvent pas se lier aux résidus phosphotyrosines. Les domaines JH6 et JH7 représentent un domaine FERM (Four-point-on, Ezrin, Radixin, Moesnin). L'interaction du domaine FERM des protéines JAK aux récepteurs permet notamment la transmission du signal. Elle est également indispensable pour la stabilisation du récepteur à la surface cellulaire (99)(100).

## 2- Les membres de la famille JAK

Les protéines JAK sont essentielles à la fonction immunitaire mais également au maintien de l'homéostasie. Chaque récepteur, spécifique à une cytokine, recrute une combinaison spécifique de protéines JAK et STAT pour activer différentes signalisations cellulaires (cf table 5).

Cytokines	JAK	STAT
IL-2, IL-7, IL-9, IL15, IL-21	JAK1, JAK3	STAT 3, STAT 5
IL-4	JAK1, JAK3	STAT6
IL-13	JAK1, JAK2, JAK3, TYK2	STAT6
IL-3, IL-5	JAK2	STAT3, STAT5, STAT6
IL-6, IL-11	JAK1, JAK2, TYK2	STAT1, STAT3
IL-12	JAK2, TYK2	STAT4
IL-23	TYK2, JAK2	STAT3, STAT4
IL-27	JAK1, JAK2, TYK2	STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5
INF $\alpha$ / $\beta$	JAK1, TYK2	STAT1, STAT2, STAT4
INF $\gamma$	JAK1, TYK2	STAT1
IL-10	JAK1, TYK2	STAT3
IL-19, IL-20	JAK1, JAK2, TYK2	STAT3
IL-22	JAK1, JAK2, TYK2	STAT1, STAT3, STAT5
IL-24	JAK1	STAT3
IL-28, IL-29	JAK1, TYK2	STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5

**Table 5** : protéines JAK et STAT impliquées lors de la liaison d'une cytokine à son récepteur (adapté de la réf (101)).

JAK1 joue un rôle pour la réponse aux familles des cytokines IFN, IL-10, IL-12/IL-4 et IL-6.

Les essais cliniques ont montrés que les souris déficientes en JAK1 meurent à la naissance (102). L'inhibition de JAK1 peut entraîner des infections et une augmentation du taux de lipides sanguins.

JAK 2 est impliquée dans la réponse aux récepteurs à chaîne unique (récepteur à l'érythropoïétine, à la prolactine, à l'hormone de croissance), à la famille de l'IL-3 et à l'IFN $\gamma$ . Elle a un rôle majeur dans l'érythropoïèse. En effet, il a été démontré que des souris JAK2 déficientes en JAK2 sont mortes d'anémie. De plus des mutations de JAK2 ont entraîné des désordres myéloprolifératifs chez l'homme. L'inhibition de JAK2 risque de provoquer une anémie et une neutropénie (103).

JAK3, spécifique des leucocytes, est associée exclusivement aux récepteurs à chaîne  $\gamma$  (récepteurs des cytokines IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL15 et IL-21). Elle joue un rôle dans l'activité lymphoïdes. Des mutations de JAK3 sont associées à un syndrome d'immunodéficiência combinée sévère (104). L'inhibition de JAK3 peut provoquer une lymphopénie, une fonction diminuée des lymphocytes CD8 et des infections notamment opportunistes.

Tyk2 s'associe aux récepteurs des familles de cytokines IFN, IL-1, IL-6, IL-10, et IL-12/23. Chez des hommes ayant un déficit en Tyk2, il a été observé un défaut combiné à ces cytokines qui provoque une altération de la réponse anti-microbienne et une augmentation de la réponse allergique. De plus les souris déficientes en Tyk2 sont viables mais elles sont sensibles aux infections virales liées à une réduction de la réponse IFN. Son inhibition peut entraîner une augmentation de la sensibilité aux infections (105)(106).

## c- Les STAT (Signal transducers and activator of transcription)

Comme l'indique son nom, les protéines STAT sont à la fois des transmetteurs du signal et des activateurs de la transcription (107).

Sept protéines STAT ont été identifiées dans le génome humain : STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b et STAT6. Les gènes de ces protéines sont organisés sur 3 chromosomes différents. Sur le chromosome 2 on retrouve STAT1 et STAT4. STAT3, STAT5a et STAT5b sont regroupés sur le chromosome 17. Et pour finir sur le chromosome 12, on retrouve STAT2 et STAT6.

Les protéines STAT latentes se trouvent sous forme de monomère dans le cytoplasme de la

cellule. Leurs activations par phosphorylation permettent de les dimériser et ainsi de former des homodimères ou hétérodimères qui vont ensuite migrer dans le noyau.

## 1-Structure

Ce sont des protéines composées d'environ 750 à 850 acides aminés. Comme les JAK, les protéines STAT sont caractérisées par des domaines communs conservés auxquels sont associés des rôles fonctionnels (cf figure 12).

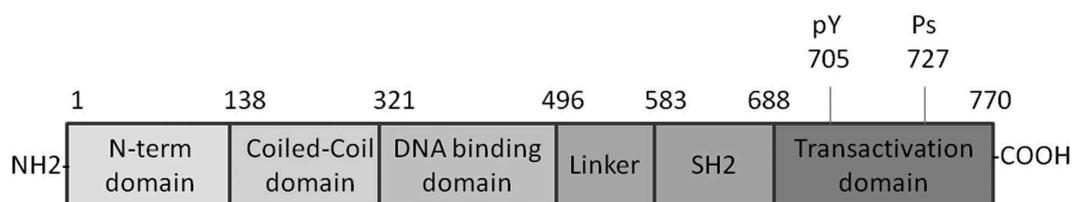


Figure 12 : Structure d'une protéine STAT (adapté de la réf (96))

Le domaine N-terminal (environ 125 résidus) est impliqué dans la dimérisation, la tétramérisation ainsi que l'importation nucléaire.

Le domaine « coiled-coil » (ou domaine en spirale) joue un rôle dans la liaison au récepteur ainsi que dans l'importation et l'exportation nucléaire.

Le domaine de liaison à l'ADN, comme le précise son nom, est impliqué dans la liaison à l'ADN mais également dans la translocation nucléaire. Il adopte une structure de plis d'immunoglobulines et se lie à l'ADN sous forme de dimère.

On retrouve ensuite un domaine « linker » (ou de liaison) qui est impliqué dans l'exportation nucléaire, l'activité de transcription et la liaison à l'ADN.

Le domaine SH2 est le domaine le plus conservé parmi les STAT. Il est essentiel à la liaison avec le récepteur et la formation de dimères. En effet, le domaine SH2 est primordial pour l'activation de la protéine STAT. Il permet de recruter les STAT au niveau des résidus tyrosines phosphorylés des récepteurs activés. De plus l'interaction entre le SH2 d'une première STAT et la tyrosine phosphorylés d'une autre STAT permet de former un dimère.

A côté du domaine SH2 on retrouve une tyrosine qui sera phosphorylée lors de l'activation de la STAT (phosphotyrosine)

Puis pour finir le domaine d'activation de la transcription. est le domaine le moins conservé. Il permet d'activer la transcription mais il joue également un rôle dans la dimérisation et l'exportation nucléaire.

Tous ces domaines participent aux interactions protéines-protéines. De plus tous ces domaines sont compris dans une structure compacte de la protéine qui est résistante à la protéolyse.

## 2- Fonctions des protéines STAT

Les molécules STAT sont activées, via les JAK, par une multitude de cytokines (notamment d'interférons et d'interleukines), de facteurs de croissance et d'hormones.

STAT1 joue un rôle pivot dans la réponse aux IFN de type I (IFN $\alpha/\beta$ ) et II (IFN $\gamma$ ). Elle est donc impliquée dans la réponse antivirale et antibactérienne, dans l'inhibition de la croissance et de l'apoptose et dans la suppression tumorale (108). En effet, les personnes qui expriment une mutation de STAT1 sont plus sensibles aux infections virales et bactériennes. STAT1 semble également cibler les gènes des protéines inflammatoires.

STAT2 permet de transduire les signaux venant des IFN de type I.

STAT3 est activée par la famille de l'interleukine 6 et de l'interleukine 10 mais également par de nombreux facteurs de croissance (dont le facteur de croissance épidermique EGF) et oncogènes. Elle possède un fort rôle anti-inflammatoire et joue un rôle majeur dans le cancer. En effet, elle dirige l'expression des gènes anti-apoptotique et pro-survie (109).

STAT4 est stimulée par IL12 et IL-23. Elle permet notamment, *via* l'IL-12 d'orienter la polarisation des lymphocytes T CD4 naïfs vers la voie Th1 (voie de production de INF $\gamma$ ). STAT4 joue un rôle analogue dans l'activation des cellules NK qui dépendent de l'IL-12.

STAT5 (STAT5a et 5b) sont principalement impliquées dans la signalisation de la prolactine et de l'hormone de croissance. De plus elles joueraient un rôle dans l'érythropoïèse et la lymphopoïèse.

STAT6 convertit les signaux de l'IL-4 et de l'IL-13. Elle oriente, *via* l'IL-4, les lymphocytes TCD4 naïfs vers la voie Th2 et stimule l'activation des mastocytes. Il a été montré également que STAT6 joue un rôle dans la prolifération, la maturation, l'expression du CMH de classe II des lymphocytes et leur production d' IgE (110).

## d -Régulation de la voie JAK/STAT

Dans une situation non pathologique, la signalisation JAK/STAT est contrôlée par des régulateurs négatifs qui vont permettre de diminuer le signal cellulaire. Or dans la PR, ces régulateurs sont dysfonctionnels. Ainsi l'activation continue de cette voie JAK/STAT, dans les articulations synoviales, entraîne une forte expression de gènes qui codent pour des MMP, des protéines de l'inflammation ...

Les principaux mécanismes responsables de la décroissance du signal de la voie JAK/STAT sont : la déphosphorylation, l'inhibition par la famille CIS/SOCS (*cytokine-inductible inhibitor of signalling / suppressor of cytokine signalling*), les inhibiteurs de protéines STAT activées (cf figure 13) (111).

### 1- Les phosphatases

Les phosphatases jouent un rôle primordial dans la régulation des cascades de signalisation dépendantes des kinases. Plusieurs phosphatases sont impliquées dans la déphosphorylation de la voie JAK/STAT. La principale est la tyrosine phosphatase SHP-1 (*SH2 domaine containing phosphatase*). Elle est essentiellement hématopoïétique et est recrutée sur les récepteurs par ses domaines SH2. Elle peut également s'associer aux JAK. On retrouve également d'autres phosphatases qui inactivent les protéines STAT.

### 2- La famille SOCS-CIS

Les protéines de la famille SOCS (*suppressor of cytokine signalling*) et CIS (*cytokine-inductible inhibitor of signalling*) sont des inhibiteurs de la voie JAK/STAT. Contrairement aux autres inhibiteurs de cette voie, ces protéines ne sont pas présentes dans les cellules inactivées. Leur synthèse est induite par la fixation de la cytokine sur son récepteur. On parle de boucle de rétroaction.

Il a été identifié 3 protéines ; CIS, SOCS1 et SOCS3, qui sont des inhibiteurs puissants de la réponse aux cytokines. L'intégrité de leur domaine SH2 est indispensable pour leur mécanisme d'action.

CIS est induite principalement par les cytokines qui activent des récepteurs ayant STAT5 dans leur signalisation. C'est un inhibiteur compétitif de STAT 5. En effet CIS se fixe à une des deux tyrosines phosphorylées du récepteur et empêche la liaison STAT/récepteur.

L'expression SOCS 1 est induite par une multitude de cytokines ayant STAT5, STAT3 ou STAT1 dans la signalisation de leur récepteur. Mais selon les cytokines, la durée ou la rapidité d'induction de l'ARNm (ARN messenger) est variable. SOCS 1 se lie aux JAK activées

et phosphorylées. L'interaction du domaine SH2 de SOCS avec le domaine JH1 de la kinase entraîne un changement de conformation de ce dernier et bloque le site actif de JAK. Cette interaction est renforcée par un domaine pré-SH2 présent sur SOCS 1.

Comme SOCS1, l'expression de SOCS3 est induite par un grand nombre de cytokines. Elle se lie au récepteur phosphorylé pour inhiber l'activité de la kinase (112)(113).

### 3- La famille PIAS (protein inhibitor of activated STATs)

Cette famille se compose de 4 membres : PIAS1, PIAS3, PIASx (ou PIAS2) et PIASy (ou PIAS4). Il existe une certaine spécificité d'interaction entre les protéines PIAS et STAT. PIAS1 et PIASy interagissent avec STAT1, PIASx avec STAT4 et PIAS3 avec STAT3.

Il existe 2 mécanismes d'action selon la protéine PIAS. PIAS 1 et 3 bloquent la liaison à l'ADN de STAT 1 et 3. Elles permettent ainsi de diminuer l'activité de transcription. Alors que PIASx et PIASy répriment l'activité de transcription de STAT1 et STAT4 en recrutant d'autres molécules co-répressives (comme les HDAC : histone désacétylase) (114).

### 4- Autres mécanismes

#### \* L'import et l'export nucléaire

C'est un processus complexe. Il est régulé par la balance NES (séquence d'exportation nucléaire) / NLS (séquence d'importation nucléaire). Lors de l'activation de la voie, la balance est orientée vers l'importation alors qu'en phase de décroissance, elle passe vers la voie de l'exportation.

\* L'internalisation du récepteur et l'intervention de systèmes protéolytiques (lysosomes et protéasomes) sont également impliqués dans la régulation de la durée du signal.

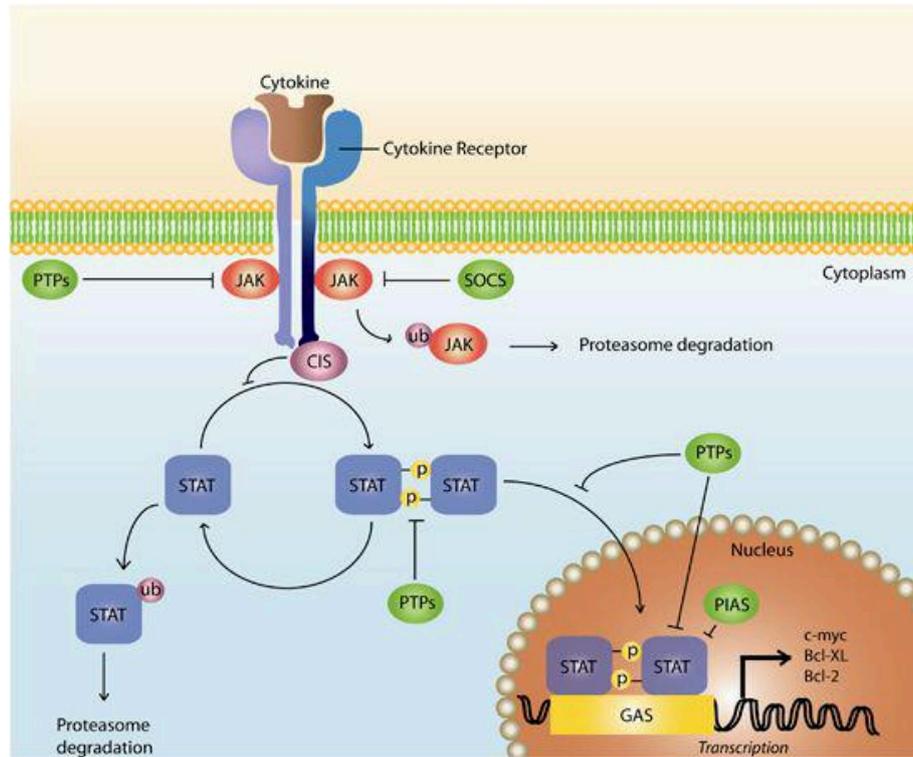


Figure 13 : principaux mécanismes de régulation de la voie JAK/STAT (extrait de la réf (115))

PTPs : les tyrosines phosphatases ; la famille CIS/SOCS, la famille PIAS, et la dégradation des protéines JAK et STAT après ubiquitination.

## 2- Les inhibiteurs des Janus Kinases (JAKi)

Dans la PR, les traitements de fond conventionnels (tel que le MTX) restent les traitements de 1<sup>ère</sup> intention. Certains patients, présentant une réponse inadéquate, vont être traités avec des traitements de fond biologiques, notamment les inhibiteurs du TNF ou anti-TNF. Cependant 41 à 58% des patients traités par un anti-TNF n'obtiennent pas une réponse suffisante ou développent une intolérance au cours du traitement. Le développement des JAKi, avec un mécanisme d'action différent, peut être une alternative pour ces patients non répondeurs.

Les JAKi font partis d'une nouvelle classe pharmacologique, les tsDMARD (*targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) ou également appelés traitement de fond de synthèse ciblé. L'inhibition de la voie JAK/STAT par ces nouvelles molécules va entraîner une diminution de l'expression de gènes pro-inflammatoires.

## a- Généralités

Les JAKi concernent de nombreux domaines thérapeutiques. Des études cliniques sont notamment en cours dans les maladies inflammatoires et auto-immunes comme la PR, les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse ou rectocolite hémorragique), le psoriasis et l'arthrite psoriasique, les dermatites atopiques, les spondylarthrites ankylosantes, le lupus érythémateux disséminé, l'alopecia areata ... (116). Actuellement, cinq inhibiteurs de JAK ont été approuvés par la FDA (*Food and Drug Administration*) et l'EMA (*European Medicines Agency*) : le tofacitinib, le baricitinib, l'upadacitinib, le ruxolitinib et l'oclacitinib. De plus, d'autres « jakinibs » sont en cours de développement.

Le tofacitinib a obtenu une AMM pour trois indications : la PR, la rectocolite hémorragique (RCH) et le rhumatisme psoriasique (117). Le baricitinib et l'upadacitinib sont indiqués seulement dans la PR (118)(119). Le ruxolitinib est indiqué quant à lui dans la myélofibrose et la maladie de Vaquez (120). L'oclacitinib est un médicament vétérinaire utilisé pour le traitement de la dermatite atopique et du prurit allergique chez le chien (121).

Ces JAKi commercialisés sont capables d'agir sur plusieurs JAK en même temps, on les appelle des inhibiteurs panJAK. Chaque inhibiteur de JAK bloque plusieurs isoformes différents avec une efficacité différente et donc des effets secondaires variables d'une molécule à une autre. Des molécules plus spécifiques capables de cibler un seul type de JAK sont en cours de développement. La sélectivité sur différents isoformes de JAK dépend de la dose, du type de cellule, de la pénétration dans les tissus et du patient lui-même. Ainsi la sélectivité est plutôt relative.

## b- Les JAKi et la PR

Actuellement deux médicaments inhibiteurs de JAK (baricitinib et tofacitinib) sont commercialisés en France avec une AMM pour la PR. L'upadacitinib a obtenu son approbation européenne mais n'est pas encore disponible en France. De nombreuses molécules sont encore à l'étude pour cette indication.

Les JAKi sont des molécules de faible poids moléculaire qui vont se lier au site de liaison de l'ATP. En devenant un concurrent réversible de l'ATP, la protéine JAK devient inactive et empêche l'activation des protéines STAT en aval (122).

Selon la commission de transparence, les JAKi peuvent être utilisés pour traiter jusqu'à 30

700 patients atteints de PR. Ce résultat se base sur le nombre de patients ayant une PR et sur le taux de patients ayant eu au moins un échec avec un traitement de fond (123).

## 1- JAKi commercialisés en France

### a- Baricitinib ( Olumiant®)

Le baricitinib (nommé également LY3009104 ou anciennement INCB028050) est un inhibiteur sélectif de JAK1 et JAK2 (cf figure 14).

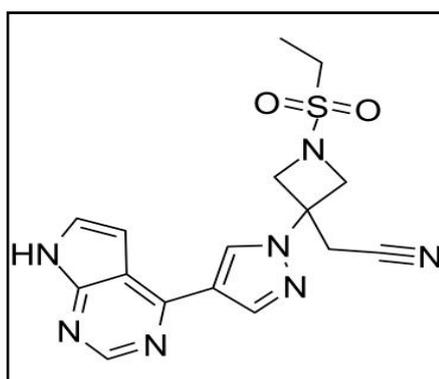


Figure 14 : Structure chimique du baricitinib (extrait de la réf (124))

Olumiant® est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le MTX. C'est un traitement de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention.

#### **\*Mécanisme d'action**

C'est un inhibiteur puissant et réversible de JAK 1 (concentration inhibitrice médiane IC50 = 5,9 nM) et JAK 2 (IC50 = 5,7 nM). Il inhibe de façon moindre l'activité de Tyk2 (IC50 = 53 nM) et de JAK 3 (IC50 > 400 nM) (125)

#### **\*Pharmacocinétique**

Après administration orale, le baricitinib est rapidement absorbé avec une concentration plasmatique maximale obtenue au bout d'environ 1,5 heures et avec une biodisponibilité absolue d'environ 79%. L'administration au cours d'un repas riche en graisses n'influence pas la cinétique de la molécule. Le métabolisme du baricitinib est médié par le CYP3A4 (moins de 10% de la dose est biotransformée). Son élimination, principalement sous formes inchangées, se fait dans les urines (75%) et dans les selles (20%). Une adaptation de posologie devra être ainsi réalisée pour les insuffisants rénaux. Sa demi-vie est d'environ

12,5 heures (126)(127).

### **\*Interactions médicamenteuses**

Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation concomitante du baricitinib avec des AINS, des corticoïdes et/ou des traitements de fond synthétiques. Avec une faible métabolisation par le CYP3A4, le baricitinib n'interagit pas avec les inducteurs et les inhibiteurs des cytochromes. Cependant le baricitinib est le substrat de différents transporteurs rénaux notamment de l'OAT3 (*organic anion transporter 3*). Il est également un inhibiteur de ce dernier. En cas de co-prescription avec le probénécide (un fort inhibiteur de l'OAT3), une diminution de dose à 2 mg du baricitinib sera nécessaire. Aucun effet n'a été remarqué lors de la co-prescription avec le MTX, la digoxine ou la ciclosporine (128).

### **\*Posologie**

La dose recommandée est de 4 mg une fois par jour chez des adultes de plus de 18ans.

Une diminution de posologie à 2 mg peut être envisagée chez des patients ayant une faible activité ou une rémission durable.

Certaines situations nécessitent une adaptation de posologie. En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la dose recommandée est de 2 mg une fois par jour. L'utilisation du baricitinib n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère et terminale (Cl < 30 ml/min). En cas d'insuffisance hépatique sévère, le baricitinib n'est pas recommandé. Par contre aucune adaptation de posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les personnes de plus de 75 ans, la posologie initiale appropriée est de 2 mg.

Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients ayant un taux de lymphocytes inférieur à  $0,5 \cdot 10^9$  cellules/L, ayant un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à  $1 \cdot 10^9$  cellules/L ou ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl. Si les valeurs sont améliorées au delà de ces limites, le traitement peut être instauré.

### **\*Les études cliniques**

#### Les études de phase II

Une étude de phase IIa a été réalisée chez des patients atteints d'une PR active malgré un traitement par un DMARD. Ces patients ont reçus du baricitinib (4 mg, 7 mg ou 10 mg) ou un placebo. Le baricitinib a permis une amélioration des signes et des symptômes de la PR comparée au placebo. Les effets indésirables survenus au cours du traitement étaient

similaires entre les groupes. Les céphalées et les diarrhées ont été les plus fréquentes. Le baricitinib a été bien toléré. Une augmentation du HDL-c (*high-density lipoprotein cholesterol*) et LDL-c (*low-density lipoprotein cholesterol*) a été notée (129).

L'étude de phase IIb a permis d'étudier le baricitinib (1, 2, 4 ou 8 mg) chez des patients atteints de PR modérée à sévère malgré un traitement au MTX. Le baricitinib, à des posologies de 4 mg ou 8 mg, a montré une efficacité clinique supérieure par rapport au placebo. Cette réponse est apparue rapidement (dès la 2<sup>ème</sup> semaine) et s'est maintenue voire améliorée la fin de l'étude de 24 semaines. La proportion d'effets indésirables était similaire entre tous les groupes. Trois patients ont développés, sous baricitinib, des infections sévères au niveau des voies respiratoires hautes. Aucun cas de tuberculose, herpès zoster ou d'infections opportunistes n'a été signalé. Au niveau biologique des diminutions dose-dépendantes de l'hémoglobine avec le baricitinib ont été observées.

Cette étude a permis également de comparer les groupes 4 et 8 mg de baricitinib. Avec les mêmes efficacités mais un risque d'effets indésirables plus élevé à la dose 8 mg, le dosage 4 mg a été considéré comme la dose optimale pour les études de phase III dans la PR (130).

### Les études de phase III

Il existe 4 études principales et une étude d'extension de 4 ans (131).

Dans toutes les études, le critère primaire ou principal est le pourcentage de patients ayant atteint ACR20. Les critères secondaires sont l'évaluation de la fonction physique (évaluée par le score HAQ), de l'activité par le DAS28, le DAS28-CRP et le SDAI, des taux de réponse ACR 50/70 et du CDAI. Les dommages articulaires sont évalués par le score total de Sharp modifié par van der Heijde.

#### *Étude RA-BUILD*

Cette étude a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du baricitinib chez des patients atteints de PR avec une réponse inadéquate aux DMARDcs et naïfs aux DMARDb. Les patients (n=684) ont été randomisés pour recevoir une fois par jour une dose de placebo ou de baricitinib 2 ou 4 mg en plus de leur traitement de fond stable. Le baricitinib a montré son efficacité, à la fois clinique ou sur le plan radiologique, comparée au placebo. La posologie 4 mg a été décrite comme la dose la plus efficace (132).

#### *Étude RA-BEACON*

Cette étude a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du baricitinib chez des patients

atteints de PR active réfractaire au traitement agressif standard (association de traitements synthétiques conventionnels et des traitements biologiques). Les patients (n= 527) ont été randomisés pour recevoir une dose quotidienne de baricitinib 2 mg ou 4 mg ou un placebo tout en continuant leur traitement de fond conventionnel et anti-douleur. La réponse ACR20, à la semaine 12, est supérieure chez les patients recevant du baricitinib 4 mg comparée au placebo (55% vs 27%). Cette supériorité s'est démontrée également dans 2 des principaux critères secondaires (DAS28-CRP et score HAQ-DI) (133).

#### *Etude RA-BEGIN*

Cette étude a montré que le baricitinib, seul ou en combinaison avec le MTX, a amélioré davantage les résultats par rapport à la monothérapie au MTX. Une amélioration significative a été observée dès la 1<sup>ère</sup> semaine ainsi le baricitinib permet d'avoir une rapidité de réponse. Le MTX reste le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne mais l'association avec le baricitinib pourrait être une option intéressante en cas de réponse insuffisante.

Les patients (n=588) ont reçus soit une monothérapie orale de MTX (administré une fois par semaine, à une dose de 10 mg et augmenté à 20 mg si bonne tolérance), soit une monothérapie de baricitinib (4 mg administré quotidiennement) ou une combinaison de MTX et de baricitinib. L'étude a duré 52 semaines. L'étude a permis de montrer la supériorité de réponse (pour les critères primaires et secondaires) pour une monothérapie au baricitinib ainsi que pour la bithérapie baricitinib/MTX comparée au MTX seul. Sur le plan radiologique, seule l'association baricitinib/MTX était supérieure statistiquement comparée au MTX seul (134).

#### *Etude RA-BEAM*

Cette étude a permis de montrer que la combinaison baricitinib/MTX était supérieure à l'association adalimumab/MTX. Les patients (n= 1305) de l'étude étaient atteints de PR active qui avaient eu une réponse inadéquate au MTX. Ils n'avaient jamais été traités par un DMARD biologique. Les patients ont reçus soit un placebo, 4 mg de baricitinib une fois par jour ou 40 mg d'adalimumab en sous-cutanée toutes les 2 semaines. Les patients conservaient leurs traitements de fond existant (> 99% étaient traités par du MTX).

Le baricitinib a montré une meilleure efficacité clinique et radiologique que le placebo. Il a montré également une plus grande efficacité (selon le critère ACR 20) et une réduction de l'activité de la maladie plus importante (selon le DAS28-CRP) comparées à l'adalimumab. (135).

### *Etude RA-BEYOND*

C'est une étude d'extension à long terme des 4 études pivots vues précédemment (RA-BEAM, RA-BUID, RA-BEACON, RA-BEGIN). L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de l'abaissement de la dose chez des patients atteints de PR et qui ont réussi à contrôler de manière durable leur maladie avec du baricitinib 4 mg une fois par jour. Elle va également permettre d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du baricitinib à long terme.

Les patients avaient reçu du baricitinib 4mg pendant au moins 15 mois et avaient atteint une faible activité de la maladie (score CDAI  $\leq 10$ ) ou une rémission (CDAI  $< 2,8$ ) lors de 2 visites consécutives  $\geq 3$  mois. Les patients ont été randomisés en 2 groupes pour soit continuer le baricitinib 4 mg ou passer au dosage 2 mg. L'étude dure 10 ans incluant 2656 patients.

Les résultats présentés ci-dessous, concernent les données d'efficacité et de sécurité à 48 semaines. La réduction de la posologie a été associée à une augmentation significative mais modeste de l'activité de la maladie et à une rechute plus fréquente et précoce. Malgré cela, la plupart des patients des 2 groupes ont maintenus une faible activité ou une rémission. Les patients qui n'ont pas réussi à maintenir une faible activité ou une rémission sous le dosage 2 mg, ont pu reprendre le contrôle avec le retour à une dose de 4 mg si nécessaire. Les taux d'effets indésirables graves ou conduisant à l'arrêt du traitement étaient similaires entre les 2 groupes mais la diminution du dosage était associée à une diminution du nombre d'infections non graves. Après évaluation de la balance bénéfique/risque, une réduction de la dose après induction d'un contrôle prolongé de la maladie, peut être considérée sachant qu'un retour à 4 mg est possible et efficace. Les résultats finaux sont attendus entre 2020 et 2022 (136).

### **\*Tolérance et données de sécurités des études cliniques**

Les effets indésirables les plus fréquents, observés au cours des études cliniques, ont été les nausées, les infections des voies respiratoires supérieures et une augmentation du LDL-c. Les nausées apparaissent, de façon plus fréquente, dans les 2 premières semaines de traitement. Le taux d'incidence d'infections est augmenté sous baricitinib. La plupart des infections sont d'intensité légère à modérée. Les plus fréquentes ont été les infections des voies respiratoires supérieures, les infections urinaires, la gastroentérite, l'herpes simplex et le zona. Le taux d'infections graves est similaire avec celui observé avec le placebo. Les plus fréquentes sous baricitinib sont le zona et la cellulite.

Au niveau biologique, les taux de transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) ont été augmentés. La plupart de ces élévations étaient transitoires et asymptomatiques. Cette fréquence augmente en cas d'association avec des médicaments hépatotoxiques tel que le MTX. Des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques sanguins(cholestérol

total, les triglycérides, le LDL-c et le HDL-c) ont été observés sans changement du rapport LDL-c/HDL-c. Les élévations du LDL-c sont réversibles sous statine. Dans les études, il a été observé également une augmentation des valeurs de la créatinine phosphokinase. La plupart des cas ont été transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Aucun cas de rhabdomyolyse n'a été noté. Une diminution du nombre de neutrophiles et une augmentation du nombre de plaquettes apparaissent sous baricitinib (137).

### **\*Informations administratives et réglementaires**

L'AMM du baricitinib dans la PR a été obtenue en France le 13/02/2017.

C'est un médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie. Il possède également le statut de médicament d'exception.

La commission de transparence a considéré le service médical rendu par le baricitinib important. Elle a donné un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Le taux de remboursement par la sécurité social est de 65%

Elle considère également que l'Olumiant® n'apporte pas d'amélioration du service médical (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la PR chez des patients qui ont eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond. Le baricitinib a montré sa supériorité en association avec le MTX comparée à l'association adalimumab/MTX en 2ème intention mais le baricitinib n'a pas été comparé à d'autres alternatives disponibles de 3ème intention (tel que l'abatacept, le rituximab...). De plus l'inquiétude concernant la tolérance à long terme a été prise également en compte (138).

### **b- Tofacitinib (Xeljanz®)**

Xeljanz® (cf figure 15) est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARDs. Il est prescrit de préférence en association avec le MTX mais en cas d'intolérance il peut être utilisé en monothérapie.

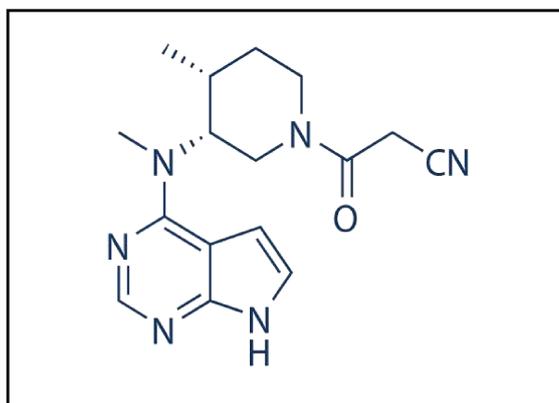


Figure 15 : Structure chimique du tofacitinib (extrait de la réf (139))

### \*Mécanisme d'action

Le tofacitinib est un inhibiteur puissant et sélectif de JAK3 et JAK1. Ainsi en inhibant JAK1 et 3, le tofacitinib inhibe la signalisation des interleukines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) et des interférons de type I et II (140).

### \*Pharmacocinétique

L'absorption du tofacitinib est rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 min à 1 h. Sa biodisponibilité orale est de 74%. L'élimination est rapide et sa demi-vie est d'environ 3 h. La clairance de la molécule mère se fait à 70% par un métabolisme hépatique et à 30% par un métabolisme rénal. Le tofacitinib est métabolisé par les CYP450. Les métabolites ont une activité 10 fois inférieure à celle du tofacitinib (141).

### \*Interactions médicamenteuses

Le tofacitinib peut être utilisé avec des AINS, des corticoïdes et/ou des traitements de fond synthétiques. Le tofacitinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 mais également par le CYP1A2, 2C9, 2C19 et de façon moindre le CYP2D6. Ainsi les inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 peuvent influencer la concentration du tofacitinib. La co-prescription avec un inhibiteur puissant de CYP3A4, comme le kétoconazole, ou du CYP2C19, comme le fluconazole, peut doubler la concentration sanguine du tofacitinib. Ainsi en cas de co-prescription nécessaire avec ces inhibiteurs, une diminution de dose de moitié du tofacitinib est nécessaire. Au contraire, les inducteurs puissants du CYP3A4 comme la rifampicine peuvent faire diminuer la concentration du tofacitinib. Ainsi leur co-prescription est à éviter. Le tofacitinib n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des cytochromes et n'est pas non plus un inhibiteur d'UGT (*Uridine Glucuronyl Transferases*) (142).

## **\*Posologie**

La posologie recommandée est de 5 mg deux fois par jour.

Certaines situations demandent un ajustement de posologie. L'insuffisance rénale légère et modérée ne nécessite aucune adaptation de posologie alors que pour une insuffisance rénale sévère (Cl < 30 ml/min) et terminale, une diminution de dose à 5 mg une fois par jour doit être mise en place. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, la dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour. Le traitement ne doit pas être instauré chez un patient avec une insuffisance hépatique sévère. La posologie reste identique chez les personnes âgées. Pour les personnes ayant des difficultés à avaler, les comprimés peuvent être écrasés et pris avec de l'eau.

Le traitement ne doit pas être initié chez les patients présentant une numération absolue de lymphocytes inférieure à 750 cellules/mm<sup>3</sup>, ayant une numération absolue de neutrophiles inférieure à 1000 cellules/mm<sup>3</sup> ou chez les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur 9 g/dl.

## **\*Études cliniques**

### Les études cliniques de phase II

L'étude de phase IIa a montré que le tofacitinib a entraîné des réductions rapides des signes et symptômes de la PR. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit du tofacitinib (5 mg, 15 mg ou 30 mg) deux fois par jour ou soit un placebo. L'activité de la maladie s'est améliorée dès la première semaine dans les groupes tofacitinib (143).

Deux études de phase IIb ont été réalisées. La première étude a comparé 5 doses de tofacitinib à l'adalimumab et à un placebo chez des patients atteints de PR qui présentent une réponse inadéquate au traitement de fond. La deuxième étude a évalué 6 doses de tofacitinib en le comparant à un placebo chez des patients présentant une réponse inadéquate au MTX. Les patients continuaient leur traitement sous MTX. Les dosages  $\geq$  3 mg de tofacitinib se sont montrés efficaces avec une rapidité de réponse et ont montré un profil de sécurité intéressant. Ces 2 études appuient l'utilisation du tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour dans les essais de phase III (144)(145).

### Les études cliniques de phase III

#### *Etude ORAL-Start*

Cette étude de 24 mois a permis de comparer le tofacitinib au MTX en monothérapie. Les

patients (n=958) étaient naïfs de MTX. Le JAKi a été plus efficace sur le plan fonctionnel, clinique et radiologique que le MTX. En effet, le nombre de patient ayant atteint l'ACR70 et une faible activité ou une rémission (évaluée par le DAS28) était plus important pour les groupes tofacitinib que dans le groupe MTX. La progression radiologique a été moins importante sous tofacitinib (146).

#### *Etude ORAL-Scan*

L'objectif de cette étude de 24 mois est d'évaluer l'efficacité, l'inhibition de la progression structurelle et l'innocuité du tofacitinib chez des patients atteints de PR active présentant une réponse inadéquate au MTX. Les patients (n=797) recevaient, associé au MTX, soit du tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ou un placebo. Au bout de 12 mois, le tofacitinib a permis d'inhiber la progression des dommages structuraux et a montré son efficacité sur l'activité de la maladie. A la fin de l'étude, l'effet du tofacitinib sur le plan clinique et radiographique s'est maintenu voire amélioré entre 12<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> mois. Plus de 90% des patients recevant du tofacitinib n'ont eu aucune progression des dommages structuraux et plus de 95% n'ont développé de nouvelles érosions. Les patients ont maintenu leur état de rémission ou de faible activité (147)(148).

#### *Etude ORAL-Standard*

Les patients de l'étude avaient une PR active et présentaient une réponse insuffisante au MTX. Dans cette étude de 12 mois, les patients (n=717) ont été randomisés, tout en recevant des doses stables de MTX, pour recevoir soit du tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux par jour soit de l'adalimumab toutes les 2 semaines ou un placebo. Cette étude de phase III a montré l'efficacité du tofacitinib comparé au placebo et la non-infériorité par rapport à l'adalimumab (149).

#### *Etude ORAL-Strategy*

Cette étude clinique est un essai comparatif de non-infériorité chez des patients atteints d'une PR active malgré un traitement par le MTX. Les patients (n=1146) ont été randomisés pour recevoir soit du tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie, soit du tofacitinib 5 mg deux fois par jour associé à du MTX ou soit de l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines en sous-cutanée avec du MTX. Les résultats de cette étude suggèrent que l'ajout du tofacitinib au MTX est préférable au passage à la monothérapie de tofacitinib et qu'il est aussi efficace que l'ajout d'adalimumab (un anti-TNF) au MTX. En effet l'association tofacitinib/MTX a été déclarée comme non inférieure à l'association adalimumab/MTX mais

elle n'a pas été démontrée pour le tofacitinib en monothérapie (150).

#### *Etude ORAL-Solo*

Cette étude a montré que la monothérapie de tofacitinib permet de réduire les signes et symptômes de la PR. Les patients (n=610) avaient une PR active et avaient eu une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel ou biologique. Ils ont été randomisés pour recevoir soit du tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ou un placebo. Cette efficacité s'est démontrée sur le critère ACR20 et sur la capacité fonctionnelle (évaluée par HAQ) (151).

#### *Etude ORAL-Sync*

Les patients (n=792) de l'étude avaient une PR active et présentaient une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel ou biologique. Ils ont été randomisés pour recevoir, tout en poursuivant leur traitement de fond, soit du tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ou un placebo. Le tofacitinib a permis d'améliorer le contrôle de la maladie (152).

#### *Etude ORAL-Step*

Cet essai permet d'étudier l'efficacité et l'innocuité du tofacitinib chez des patients atteints de PR active modérée à sévère et qui ont présenté une réponse inadéquate aux anti-TNF (environ un tiers des patients avaient déjà été traités avec deux anti-TNF ou plus). Les patients (n=399) ont reçu soit du tofacitinib 5 mg ou 10 mg 2 fois par jour ou un placebo. Tous les patients recevaient en plus du MTX à dose stable. Au 3ème mois, les 2 groupes de tofacitinib ont montré, de manière significative, une meilleure efficacité comparé au placebo. Cette efficacité s'est poursuivie voir améliorée jusqu'à la fin de l'étude. Cette étude a permis de montrer, malgré une population réfractaire, que le tofacitinib a une efficacité significative et rapide sur les signes et symptômes de la PR comparé au placebo avec un profil de sécurité tolérable. Le tofacitinib peut être ainsi une option de traitement chez les patients ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF (153).

#### *Etude ORAL-Shift*

Cet essai est le premier essai mondial de la formulation du tofacitinib à libération modifiée à 11 mg une fois par jour. Cette étude de non-infériorité permet d'étudier la possibilité d'arrêter le traitement par MTX chez des patients qui ont répondu à l'association tofacitinib 11 mg et le MTX. La formulation de tofacitinib de 11mg à libération modifiée a montré des profils pharmacocinétiques équivalents et la même efficacité que la formule à libération immédiate 5

mg deux fois par jour (154).

Les patients (n=694) ont reçu du tofacitinib 11 mg associé au MTX pendant 24 semaines. Les patients ayant atteint une faible activité (CDAI  $\leq$  10) (soit 77% des patients) sont rentrés à la semaine 24 dans la phase en double aveugle. Ainsi 50% ont arrêté le MTX et ont poursuivi le tofacitinib en monothérapie et 50% ont continué l'association tofacitinib-MTX.

Les critères d'évaluation de l'activité sont restés essentiellement stables après le retrait du MTX. Des petites augmentations de l'activité ont été observées après la randomisation mais elles n'étaient pas cliniquement significatives et elles étaient généralement transitoires. Ainsi les patients atteints de PR qui atteignent une faible activité avec l'association tofacitinib/MTX peuvent envisager un retrait de ce dernier sans craindre d'une aggravation significative de l'activité de la maladie (155).

#### *Etude ORAL-Sequel*

C'est une étude de prolongation à long terme qui permet d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du tofacitinib (5 mg et 10 mg deux fois par jour) chez des patients atteints de PR. Les patients pouvaient rentrer dans cette étude ouverte s'ils avaient terminé une étude de phase I, II ou III et avaient reçu du tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour en ouvert. La thérapie de fond, notamment des DMARD conventionnels, était poursuivie pendant cette étude.

Les résultats de sécurité sont rapportés jusqu'au 114ème mois (soit 9,5 ans) et les données d'efficacité sont rapportées pour le tofacitinib 5 mg jusqu'au 96ème mois (8 ans) et pour le tofacitinib 10 mg jusqu'au 72ème mois (6 ans). Cette étude a montré également une efficacité soutenue du tofacitinib à long terme (156).

#### **\*Tolérance et données de sécurités des études cliniques**

Les effets indésirables les plus fréquents au cours des études ont été les infections et les troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée). Les infections les plus fréquentes sont les infections des voies respiratoires supérieures et les rhinopharyngites. Des infections graves ont été également observés tel que : les pneumonies, les infections à Herpes zoster, les infections urinaires et les cellulites. Des infections opportunistes ont été rapportées chez des patients recevant du tofacitinib.

Au niveau biologique, des augmentations des paramètres lipidiques ont été observés au bout d'un mois de traitement puis ces taux se sont stabilisés. Les rapports LDL-c/HLD-c sont restés stables. Des augmentations des enzymes hépatiques ainsi que du taux de créatine phosphokinase ont été notés. Le traitement par tofacitinib a été associé à des augmentations de cas de neutropénies, de lymphopénies et d'anémies (157).

### \*Informations réglementaires et administratives

Le tofacitinib ou connu sous son nom commerciale Xeljanz® a obtenu son AMM le 22/03/2017 via une procédure centralisée. Comme le baricitinib, c'est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle. Sa prescription (initiale et renouvellement) est réservée aux spécialistes en rhumatologie.

La commission de transparence a estimé que le service médical rendu par Xeljanz® est important. Elle a donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Son taux de remboursement est de 65%. Pour les mêmes motifs que le baricitinib, la commission considère que le tofacitinib n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge de la PR chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitement de fond (158).

### c – Upadacitinib

L'upadacitinib (nommé également ABT-494) est un inhibiteur de JAK sélectif de JAK1. C'est un JAKi de deuxième génération (cf figure 16). C'est le troisième JAKi à être introduit dans le traitement de la PR (159). Il a obtenu en août 2019, une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et vient de recevoir en décembre la commercialisation en Europe sous le nom Rinvoq®. Il n'est actuellement pas encore disponible en France (160).

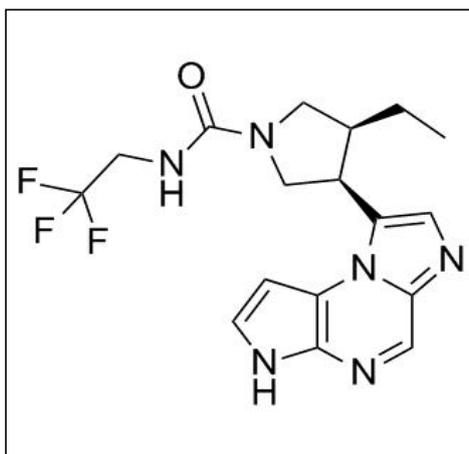


Figure 16 : Structure chimique de l'upadacitinib (extrait de la réf (161))

Il est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. Il peut être utilisé seul ou en association au MTX.

Il est en cours d'étude dans plusieurs pathologies comme l'arthrite psoriasique, l'artérite à cellules géantes, la maladie de Crohn, la dermatite atopique, la colite ulcéreuse et la spondylarthrite ankylosante.

### **\*Mécanisme d'action**

L'upadacitinib a une plus grande sélectivité pour JAK1 (IC<sub>50</sub> = 0,045 µM) comparé à JAK2 (IC<sub>50</sub> = 0,109 µM), JAK3 (IC<sub>50</sub> = 2,1 µM) ou Tyk2 (IC<sub>50</sub> = 4,7 µM). Ainsi il a le potentiel d'inhiber sélectivement la signalisation des cytokines dépendante de la voie JAK1 comme l'IL-6 ou l'INFγ tout en minimisant les effets sur les voies des cytokines dépendantes des autres isoformes (162).

### **\*Pharmacocinétique**

La concentration maximale de l'upadacitinib à libération prolongée est obtenue au bout de 2 à 4 h. La co-administration avec un repas riche en graisse n'influence pas son effet. Il se fait métaboliser principalement par le CYP3A4 et de façon minoritaire par le CYP2D6. Aucun métabolite actif n'a été identifié. Il est éliminé principalement de façon inchangée dans l'urine (24%) et les fèces (38%) et environ 34% sous forme de métabolites. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 9 à 14 h.

### **\*Interactions médicamenteuses**

En étant métabolisé par le CYP3A4, les taux plasmatiques d'upadacitinib peuvent être modifiés en cas d'association avec des inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4. Ainsi avec l'administration d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine), l'exposition à l'upadacitinib est augmentée. Ainsi leur co-administration doit être utilisée avec précaution voir même envisagée une alternative de traitement en cas d'utilisation à long terme. Les inducteurs puissants du CYP3A4, comme la rifampicine ou la phénytoïne, associés avec l'upadacitinib, risquent de diminuer l'effet thérapeutique de ce dernier. Ainsi une surveillance accrue de l'activité de la maladie doit être nécessaire en cas de co-administration indispensable. Les inhibiteurs du CYP2D6 n'ont pas ou peu d'effets cliniques sur la concentration sanguine de l'upadacitinib. Quant à l'upadacitinib, il n'est pas inducteur ou inhibiteur de cytochromes ni un inhibiteur de transporteurs. Il n'influe pas sur la pharmacocinétique des autres médicaments co-administrés.

## **\*Posologie**

La dose recommandée est de 15 mg une fois par jour, à prendre par voie orale avec ou sans aliments.

Dans certaines situations, des précautions doivent être mise en place. Aucune adaptation de posologie n'est à réaliser chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Par contre chez des patients avec une insuffisance rénale sévère, l'upadacitinib doit être utilisé avec précaution. Son utilisation n'a pas été évaluée chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale. L'insuffisance hépatique de grade léger ou modéré ne demande pas d'adaptation de posologie. Par contre l'upadacitinib ne doit pas être utilisé chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Aucun ajustement de posologie est nécessaire chez les personnes de plus de 65ans. Il est contre-indiqué pendant la grossesse.

Le traitement ne doit pas être initié chez des patients ayant un nombre absolu de lymphocytes inférieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup>, un nombre absolu de neutrophiles inférieur à 1000 cellules/mm<sup>3</sup> ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl.

## **\*Études cliniques**

### Étude de phase II

L'upadacitinib a été évalué dans deux études de phase IIb chez des patients atteints de PR qui présentaient une réponse inadéquate aux traitements anti-TNF (étude BALANCE1) ou au MTX (étude BALANCE2). Dans ces études, la formule à libération immédiate a été évaluée à des posologies allant de 3 à 18 mg deux fois par jour pour l'étude BALANCE1 et de 3 à 24 mg deux fois par jour pour l'étude BALANCE2. La réponse ACR20 était plus importante dans les groupes traités par l'upadacitinib comparée au groupe placebo. Cette efficacité s'est démontrée également pour les critères ACR50, ACR70, sur le nombre de patients ayant une faible activité ou ayant atteint une rémission (évalué par le critère DAS28).

Ces 2 études ont permis d'évaluer le modèle exposition/réponse. D'après ces analyses, une formulation à libération prolongée a été développée à la suite de ces études de phase II dans le but de fournir un schéma posologique plus pratique (administration une fois par jour au lieu de deux fois). Ainsi dans les essais de phases III, des doses de 15 mg et 30 mg d'upadacitinib à libération prolongée ont été étudiées (163).

### Étude de phase III

L'upadacitinib a été évalué par cinq études pivots de phase III.

#### *Etude Select Next*

Cette étude permet d'étudier l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib chez des patients atteints de PR active ayant eu une réponse inadéquate à au moins un DMARDcs (MTX, sulfasalazine ou léflunomide). L'association upadacitinib/DMARDcs a montré son efficacité sur les signes et symptômes de la PR (164).

#### *Etude Select Beyond*

Cette étude a été réalisée sur 499 patients qui avaient une PR active et avaient eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux DMARDb. Tout en continuant leur traitement de fond conventionnel, les patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg ou un placebo. Les 2 dosages d'upadacitinib ont permis d'améliorer rapidement et de façon significative les symptômes de la maladie chez des patients réfractaires (165).

#### *Etude Select compare*

Cette étude permet d'évaluer l'efficacité, y compris radiologique, et l'innocuité du l'upadacitinib en le comparant à un placebo et à un anti-TNF (l'adalimumab) chez des patients ayant une PR et présentant une réponse inadéquate au MTX. Les patients (n=1629) ont été randomisés, tout en continuant de prendre le MTX, pour recevoir soit de façon journalière de l'upadacitinib 15 mg, un placebo ou toutes les 2 semaines de l'adalimumab 40 mg. L'upadacitinib a montré son efficacité sur les signes et symptômes de la PR et de sa supériorité par rapport à l'adalimumab. La progression radiologique a été diminuée également (166).

#### *Etude Select monotherapy*

Cette étude a montré que l'upadacitinib est efficace en monothérapie chez des patients ayant une réponse inadéquate au MTX. Les patients (n=648) ont été randomisés pour soit continuer leur traitement par MTX, ou de passer à de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg une fois par jour. Le taux de réponse ACR20 était supérieur pour les groupes upadacitinib (68% pour le dosage 15 mg et 71% pour le dosage 30 mg) que pour le groupe continu MTX (41%) (167).

#### *Etude Select-Early*

Cette étude, réalisée chez des patients naïfs de traitement par MTX, permet d'évaluer l'efficacité clinique, y compris sur l'inhibition des dommages structurels, et l'innocuité de

l'upadacitinib en monothérapie comparées à une monothérapie de MTX. A 12<sup>ème</sup> semaine, un nombre plus important de patients recevant de l'upadacitinib 15 ou 30 mg ont atteint l'ACR50 comparé au groupe MTX. A la 24<sup>ème</sup> semaine, le nombre de patients ayant atteints la rémission (évalué par un DAS28 < 2,6) était plus important dans les groupes upadacitinib que dans le groupe MTX. Cette supériorité d'efficacité s'est démontrée pour les critères secondaires comme le HAQ, le nombre de patients ayant atteint une faible activité, et la progression radiologique (168).

Dans une étude de prolongation de l'étude SELECT-EARLY, l'upadacitinib en monothérapie a montré son efficacité sur les signes et symptômes de la PR et l'inhibition des dommages structuraux comparées au MTX à travers 48 semaines (169).

### **\*Tolérance et données de sécurité des études cliniques**

Comme, les autres JAKi, l'upadacitinib est associé à un risque d'infection et des troubles gastro-intestinaux. Les infections les plus courantes sont les infections des voies respiratoires supérieures, des rhinopharyngites et des infections des voies urinaires. Le nombre d'événements graves était également augmenté sous upadacitinib comme des infections à herpes zoster ou du zona.

Au niveau biologique, des augmentations des paramètres lipidiques et de la créatinine phosphokinase ainsi que des neutropénies et lymphopénies ont été plus fréquentes.

### **\*Informations administratives et réglementaires**

Ce médicament est développé par AbbVie. Rinvoq® a reçu une AMM dans l'union européenne le 16 décembre 2019. Il est commercialisé sous forme de comprimés à libération prolongée de 15 mg en conditionnement plaquettes ou flacons.

## **2- En cours d'étude**

### **a- Filgotinib**

Filgotinib (GS-6034 ou GLPG0634) est un inhibiteur sélectif de JAK1. Il est actuellement en cours d'étude pour le traitement de la PR et la maladie de Crohn (170).

### **\*Mécanisme d'action**

Le filgotinib inhibe de façon sélective JAK1 (IC<sub>50</sub> = 629 nM). Il est 30 fois sélectif pour JAK1 par rapport à JAK2. Les études ont montré que le filgotinib et son métabolite contribuent aux effets pharmacodynamiques. L'effet clinique maximum est atteint à une dose maximale de

200 mg de filgotinib.

### **\*Pharmacocinétique**

Le filgotinib est rapidement absorbé par voie orale. Sa pharmacocinétique est proportionnelle à la dose. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 6 h. Il est métabolisé, principalement par les carboxylestérases, pour former un métabolite actif également inhibiteur sélectif de JAK1. Les concentrations de métabolites, après administration du filgotinib, atteignent leur maximum au bout de 3 à 5 h et avec une demi-vie d'environ 23 h (171)(172).

### **\*Interactions médicamenteuses**

Le métabolisme du filgotinib ne dépend pas du CYP450 et est médié par les carboxylestérases (CES) et notamment par la CES2. Le filgotinib et son métabolite n'induisent ou n'inhibent pas les CYP450 ni les transporteurs à l'exception d'un effet mineur d'inhibition sur l'OCT2 (*organic cation transporter 2*). Ainsi le filgotinib peut être co-administré avec les médicaments généralement administrés aux patients atteints de PR sans avoir besoin d'ajuster la posologie (173).

### **\*Etudes cliniques**

Deux principales études de phases IIb ont permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des différents dosages de Filgotinib. L'étude DARWIN 1 évalue le filgotinib (50 mg, 100 mg ou 200 mg une fois ou deux fois par jour) en association avec le MTX chez des patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX. L'étude DARWIN2 évalue le filgotinib (50 mg, 100 mg ou 200 mg une fois par jour) en monothérapie chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX. Elles étaient d'une durée de 24 semaines.

Dans les 2 études, les réponses ACR (20/50/70) ainsi que les réponses DAS28 et CDAI sont significativement supérieures et dose-dépendantes chez les patients recevant du filgotinib par rapport au placebo dès la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement. Ces résultats se sont maintenus et ont continué à s'améliorer jusqu'à la fin des études.

Le filgotinib a été bien toléré à toutes les doses évaluées avec des proportions identiques avec le groupe placebo. La plupart des effets indésirables sont d'intensité légère à modérée. L'événement le plus fréquent était la nausée. Quelques rares infections graves se sont produites chez des patients recevant du filgotinib.

Au niveau biologique, des augmentations de l'hémoglobine moyenne ont été observées ainsi qu'une réduction faible des neutrophiles. Une légère baisse du nombre de plaquettes est apparue également puis s'est ensuite stabilisée. De faibles augmentations de la créatinine

sont apparues mais les niveaux d'ASAT et d'ALAT sont restés stables. Au niveau des paramètres lipidiques, des augmentations du HDL-c et LDL-c sont apparues avec une augmentation plus importante du HDL-c par rapport au LDL-c (174)(175).

Une étude d'extension des études DARWIN1 et DARWIN2 est actuellement en cours. Les résultats intermédiaires de DARWIN3 à la 156<sup>ème</sup> semaine de traitement confirme que l'efficacité du filgotinib a été maintenue et bien tolérée. Aucun nouveau signal de sécurité n'est apparu (176).

Le programme FINCH inclut les essais cliniques de phase III du filgotinib dans la PR. Ces études évaluent l'efficacité et l'innocuité des dosages 100 et 200 mg de filgotinib une fois par jour. L'étude FINCH1 étudie le filgotinib, en association avec le MTX, chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX en le comparant à un placebo et à l'adalimumab pendant 52 semaines. Une évaluation radiographique est prévue à la 24<sup>ème</sup> et 52<sup>ème</sup> semaine. L'étude FINCH2, d'une durée de 24 semaines, est la seule étude de phase III où les résultats ont été communiqués. Cet essai a été réalisé sur 448 patients ayant eu une réponse inadéquate à au moins un traitement biologique. Tout en continuant de prendre leur traitement de fond conventionnel, les patients ont reçu soit du filgotinib 100 ou 200 mg ou un placebo. Les résultats ont confirmés l'efficacité du filgotinib par rapport au placebo avec un profil de sécurité similaire aux études précédentes (177). L'étude FINCH 3 est réalisé chez des patients naïfs de MTX. Cette étude de 52 semaines va permettre d'étudier la monothérapie du filgotinib ainsi que son association avec le MTX. La progression radiologique est également évaluée (178).

### *b- Peficitinib*

Peficitinib (Smyraf® ou ASP015K) est un panJAKi récemment approuvé au Japon pour le traitement de la PR. Il a obtenu en mars 2019 sa première approbation au Japon pour le traitement de la PR, y compris dans la prévention des lésions articulaires, chez des patients ayant eu une réponse inadéquate aux thérapies conventionnelles (179).

### **\*Posologie**

La posologie recommandée est de 150 mg une fois par jour après les repas. La posologie peut être diminuée à 100 mg en fonction de l'état du patient. Il ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère et seulement à la posologie de 50

mg en cas d'insuffisance hépatique modérée.

### **\*Mécanisme d'action**

Le peficitinib inhibe l'activité kinase de JAK1, JAK2, JAK3 et Tyk2 avec des valeurs respectives d'IC50 de 3,9 ; 5,0 ; 0,7 et 4,8 nM.

### **\*Pharmacocinétique**

Le peficitinib est rapidement absorbé par voie orale avec un Tmax d'environ 1,5 h. La prise de nourriture augmente le Tmax à 4 h. Il est métabolisé par le foie, principalement par conjugaison de sulfate et de méthyle. Il est excrété à 57% dans les fèces et à environ 37% dans les urines. Il n'existe pas ou peu d'interactions entre le peficitinib et le MTX ou la rosuvastatine. Par contre la co-administration de peficitinib avec le vérapamil (inhibiteur de la glycoprotéine P) augmente la concentration du JAKi.

### **\*Etudes cliniques**

L'efficacité et le profil d'innocuité du peficitinib ont été évalués dans trois études de phase II et trois études de phase III (180). La première étude de phase II (RAJ1) évalue le peficitinib en monothérapie. Les groupes peficitinib 50 mg, 100 mg et 150 mg ont démontré une réponse ACR20 significativement plus élevée que le placebo à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement. L'étude a également montré une diminution significative du DAS28-CRP. La deuxième étude (RA22) évalue le peficitinib chez des patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement de fond conventionnel. Les réponses ACR20 étaient significativement plus élevées dans les groupes peficitinib 100 mg et 150 mg que dans le groupe placebo dès la 2<sup>ème</sup> semaine. Cette supériorité s'est démontrée également pour le critère DAS28 à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine et s'est maintenue jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine (181). Dans la troisième étude (RA21), le peficitinib a été évalué en association avec le MTX. Seul le groupe recevant du peficitinib 50 mg et du MTX était significativement différent du groupe placebo. Mais aucune réponse dépendait de la dose et le taux de réponse placebo était élevé.

Dans la première étude de phase III (RAJ3), les patients, atteints de PR, avaient eu une réponse inadéquate aux DMARDs. Ils ont été randomisés pour recevoir du peficitinib 100 mg ou 150 mg, un placebo ou de l'éтанercept pendant 52 semaines. Les groupes peficitinib ont obtenu un taux de réponse ACR20 plus important que le groupe placebo dès la 12<sup>ème</sup> semaine. Les taux de réponse ACR50 et 70 étaient plus élevés également et ces

améliorations se sont maintenues jusqu'à la fin de l'étude. L'incidence d'effets indésirables était similaire entre les groupes mais le taux d'infections graves et d'herpes zoster était plus élevé avec les groupes peficitinib (182). La deuxième étude de phase III RAJ4 permet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du peficitinib chez des patients japonais ayant eu une réponse inadéquate au MTX. Les patients ont été randomisés, associés au MTX, pour recevoir soit du peficitinib 100 ou 150 mg ou un placebo pendant 52 semaines. Un nombre plus important de patients traités par peficitinib ont obtenu un taux de réponse ACR20 par rapport au placebo. Le peficitinib a montré également son efficacité sur la destruction articulaire. Des changements des paramètres biologiques et hématologiques ont été observés avec le peficitinib ainsi qu'une augmentation du taux d'infections graves dont le zona (183).

Une étude d'extension à long terme a été réalisé au Japon, en Corée et à Taïwan. Cette étude comprend les patients atteints de PR qui ont terminé les études de phase IIb (RAJ1) et de phase III (RAJ3 et RAJ4). Les résultats intermédiaires à 22,7 mois (mai 2018) sont présentés ici. Les patients ont pour la plupart reçu du peficitinib 100 mg. Les réponses ACR et DAS28 ont été maintenues et améliorées pendant cette étude. Des événements indésirables liés au traitement ont été signalés chez presque 90% des patients mais la plupart d'intensité faible à modérée. Les plus fréquents étaient des rhinopharyngites et des cas d'herpès zoster. 6,5% des patients ont arrêté le traitement lié aux effets indésirables de ce dernier. Ainsi dans cette analyse intermédiaire, le peficitinib a montré qu'il peut être une option de traitement efficace et bien toléré à long terme pour les patients asiatiques atteints de PR. Actuellement, 72,2% des patients étaient toujours sous traitement au peficitinib et aucun nouveau signal de sécurité n'a été signalé (184).

### c- Autres

#### **\*Décernotinib**

Le décernotinib (ou VX-509) est un inhibiteur sélectif et puissant de JAK3 (185).

Une étude de phase IIa a montré l'efficacité, sur les signes et symptômes de la PR, du décernotinib en monothérapie à des posologies allant de 50 à 150 mg deux fois par jour. Les infections étaient plus fréquentes dans les groupes décernotinib notamment avec les dosages 100 et 150 mg. Cinq infections graves ont été signalées dont 1 cas de tuberculose et 2 cas de zona. Au niveau biologique, les nombres moyens de neutrophiles et de

lymphocytes ont diminué avec le décernotinib. Il a été noté également des augmentations des taux de transaminases, des paramètres lipidiques (HLDc, LDLc, triglycérides (TG)) et de la créatinine (186).

Dans cette deuxième étude, le décernotinib a été étudié en association au MTX chez des patients qui avaient eu une réponse inadéquate au MTX. Ils ont été randomisés pour recevoir soit du décernotinib 100 mg, 150 mg ou 200 mg une fois par jour ou 100 mg deux fois par jour ou un placebo. Le décernotinib, associé au MTX, a amélioré les signes et symptômes de la maladie rapidement et de façon durable sur 24 semaines. Les données de sécurité étaient identiques à la première étude. Six cas d'infections par l'herpes zoster ont été signalés. Cette étude a également montré la possibilité d'administrer le décernotinib en dose unique quotidienne (187).

Son développement est actuellement arrêté (188).

### \* **Itacitinib**

L'itacitinib (ou INCB039110) est un inhibiteur de JAK1 avec une sélectivité pour JAK1 20 fois supérieure par rapport à JAK2 et 100 fois supérieure par rapport à JAK3 et Tyk2. Il est en étude pour différentes pathologies : psoriasis, maladie du greffon contre l'hôte, cancers et PR. Un essai de phase II a été réalisé chez des patients ayant une PR active pour évaluer l'efficacité, la tolérance et le profil de sécurité de l'itacitinib. L'étude a montré des améliorations cliniques de façon significative comparées au placebo. Le profil de sécurité était similaire à celui des inhibiteurs non sélectifs (189)(190).

### \* **PF 06651600**

C'est un inhibiteur puissant et hautement sélectif pour JAK3 avec une puissance négligeable vis à vis des autres isoformes de JAK. Il est le seul inhibiteur présentant une liaison covalente et irréversible avec la kinase. Il fait actuellement l'objet d'essais clinique pour le traitement de la PR, les maladies inflammatoires de l'intestin et l'alopecie areata. Dans la PR, une seule étude a été réalisée et visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du PF 06651600 chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX (191)(192).

## c- Gestions des effets secondaires

Comme tout médicament, les JAKi sont responsables d'effets secondaires. Ces effets nécessitent une surveillance et des précautions particulières (193).

## 1- Infections virales

Les JAKi sont associés à une augmentation des infections virales en particulier les infections de type Herpes simplex ou zona. Elles sont pour la plupart d'intensité légère à modérée. D'autres infections à cytomégalovirus (CMV) ou EBV ont été rapportées également.

Avant la mise en place du traitement par un inhibiteur de JAK, il est important d'évaluer la balance bénéfice/risque chez des patients présentant des infections virales actives, chroniques ou récurrentes ou ayant des antécédents d'infections graves et opportunistes. Les situations à haut risque infectieux comme des infections VIH, des hépatites virales B et C actives et non traitées sont des contre-indications théoriques au traitement. Ainsi les sérologies VHB, VHC, VIH et VZV seront à réaliser avant la mise en place du traitement. Le statut vaccinal du patient devra être vérifié et mis à jour selon les recommandations. Les situations à risques d'infections sont les patients d'un âge avancé, atteints de diabète ou d'autres comorbidités ou d'une lymphopénie.

En cas de signes infectieux sévères sous JAKi, une hospitalisation en urgence sera nécessaire. En cas d'infection virale avérée, un traitement adapté sera mis en place avec une surveillance étroite. Le traitement par JAKi sera suspendu jusqu'à la guérison de l'infection (sauf en cas de rhinite où le traitement pourra être poursuivi).

## 2- Infections bactériennes

Les JAKi sont associés à une augmentation du taux d'infections. Les plus fréquents sont les infections des voies respiratoires supérieures, urinaires et les gastro-entérites. Les plus graves sont les pneumonies, les infections urinaires, les dermohypodermes, des diverticulites et appendicites ainsi que des infections opportunistes. Des cas de tuberculose ont également été observés.

Avant la mise en place d'un JAKi, la balance bénéfice/risque doit être considérée surtout chez les patients présentant une infection active, chronique ou récurrente. Un sepsis récent sur prothèse, des ulcères cutanés chroniques ou un cathétérisme urinaire à demeure sont des situations à haut risque infectieux et considérés comme des contre-indications. Les facteurs de risques à rechercher sont un âge avancé, une pathologie pulmonaire, un IMC anormal, un diabète, une corticothérapie et une lymphopénie. Ils nécessitent une surveillance étroite pendant la durée du traitement par un JAKi.

Avant de débiter le traitement, le statut vaccinal devra être vérifié et une tuberculose latente devra être dépistée. En cas de dépistage positif, un traitement prophylactique de la tuberculose sera à envisager. Le JAKi sera initié après au moins 3 semaines d'antibiotiques. En cas d'infections bactériennes, la durée et le type d'antibiotique sera adapté au contexte de l'infection. L'antibiothérapie devra être au moins prolongée de 8 jours après disparition des signes cliniques infectieux. Selon l'infection, le JAKi sera suspendu ou arrêté définitivement.

### 3- Affections cardiovasculaires

Les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques ont un risque plus élevé d'affections cardiovasculaires. L'effet anti-inflammatoire des JAKi a un effet potentiellement cardio-protecteur mais ils entraînent des modifications du bilan lipidique.

Des élévations sériques du cholestérol total, du LDL-c, du HDL-c et des triglycérides apparaissent sous traitement avec un JAKi. Ces augmentations apparaissent dès le 1er mois et se stabilisent à partir du 3ème mois. Un contrôle régulier des paramètres lipidiques sanguins (toutes les 12 semaines) devra être effectué après mise en place du traitement par un JAKi. Pour diminuer les taux de LDLc, une modification du mode de vie est recommandée en première intention. De façon secondaire, si les objectifs ne sont pas atteints ou si le risque cardiovasculaire est trop élevé, un traitement hypolipémiant sera instauré. Les statines sont recommandées notamment la simvastatine et l'atorvastatine.

Selon les études actuelles, le risque cardiovasculaire sous JAKi n'est pas augmenté. Ainsi ils peuvent être initiés en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme. L'initiation d'un JAKi n'est pas recommandée par contre en cas de maladies cardiovasculaires non contrôlées : infarctus du myocarde ou un AVC < 12 semaines, une cardiopathie ischémique instable ou une insuffisance cardiaque de classe IV.

Chez des patients atteints de PR, les risques thrombo-emboliques sont plus élevés que dans la population générale. Les études sur les JAKi montrent un risque faible d'événements thromboemboliques mais les patients des essais ne sont pas représentatifs de tous les malades ainsi de plus longues études observationnelles sont nécessaires pour quantifier ce risque (194). Ainsi, les JAKi doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des risques de thromboses veineuses profondes (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP). C'est à dire les personnes âgées, les patients présentant une obésité, un antécédent médical de

TVP/EP, ou les patients qui subissent une intervention chirurgicale ou une immobilisation. En cas de signes thromboemboliques, les JAKi doivent être interrompus de façon temporaire et une prise en charge médicale doit être mise en place. L'utilisation d'anticoagulants est possible avec la prescription de JAKi.

## 4- Troubles digestifs et hépatiques

Des nausées et diarrhées sont fréquemment observées en début de traitement.

Les JAKi peuvent augmenter le risque de perforation digestive. Ce risque, malgré une faible incidence, est plus élevé lorsque le JAKi est utilisé de façon concomitante avec des corticoïdes ou des AINS, chez des patients avec un âge élevé, lors d'une poussée de diverticulite ou présentant de nombreuses comorbidités.

L'utilisation des JAKi est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Des adaptations de posologies peuvent être réalisées selon le stade de la maladie hépatique. Les sérologies de l'hépatite B et C sont nécessaires avant l'initiation du traitement. Un résultat positif nécessite l'avis d'une hépatologue pour une prise en charge adaptée. Une hépatite B ou C active non traitée est une contre-indication à l'utilisation des JAKi.

Des élévations des transaminases (ASAT/ALAT) ont été observées sous traitement de JAKi. La plupart de ces cas sont asymptomatiques et transitoires. L'association avec les traitements de fond augmente ce risque. Ainsi une surveillance hépatique régulière est nécessaire.

## 5- Risque cancérigène

Avec les différentes études effectuées, les JAKi ne semblent pas augmenter l'incidence des cancers solides et des tumeurs cutanées. Le recul de ces études n'est que de 5 ans, et de 9 ans pour certains patients sous tofacitinib.

En cas d'antécédent de néoplasie solide de moins de 5 ans, la mise en place d'un JAKi doit être évitée. L'utilisation des JAKi n'est pas contre-indiquée chez des patients présentant un cancer guéri (avec un recul > 5ans). Une discussion avec le cancérologue ou le spécialiste qui l'a pris en charge sera effectuée avant la mise en place d'un JAKi.

En cas de suspicion ou découverte d'un cancer sous JAKi, l'arrêt de ce dernier et de tout

autres immunosuppresseurs sera nécessaire.

## 6-Affections hématologiques

Les voies de signalisation JAK sont impliquées dans la lymphogenèse et la lymphopoïèse (notamment la voie JAK3) ,dans l'érythropoïèse et la thrombopoïèse (surtout JAK2) mais de façon plus générale dans l'hématopoïèse myéloïde. Ainsi leurs inhibitions sont responsables d'anomalies de l'hémogramme.

Ainsi, lors d'un traitement par JAKi, une surveillance de l'hémogramme et de la fonction rénale et hépatique régulière est impérative. En cas d'anomalies, des interruptions temporaires ou définitives du traitement peuvent être nécessaires.

### d- Les JAKi en pratique

#### 1-Avant l'initiation du traitement

Avant de mettre en place un JAKi, il est important de chercher l'absence de contre-indications.

A l'interrogatoire il est important de vérifier :

- l'absence antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes comme la varicelle/zona ou la tuberculose
- l'absence d'antécédent de cancer solide ou d'hémopathie
- de diagnostiquer une insuffisance hépatique ou rénale potentielle pour adapter ou contre-indiquer la mise en place du traitement
- l'absence du désir de grossesse
- l'absence de risque cardiovasculaire élevé
- l'absence d'interaction médicamenteuse

Le calendrier vaccinal devra être mis à jour.

Un examen clinique sera réalisé pour vérifier l'absence de fièvre, d'infections évolutives, d'adénopathies ou de signes orientant vers la néoplasie. Des examens pourront être demandés en complément notamment :

- un hémogramme et l'électrophorèse de protéines sériques
- un bilan hépatique (ASAT/ALAT, bilirubine, gamma-GT)
- un bilan rénal (créatinémie et sa clairance)
- un bilan lipidique (cholestérol total, LDLc, HDLc, TG)

- une radiographie du thorax
- recherche d'une tuberculose latente
- un sérologie de l'hépatite B et C et du VIH
- une sérologie VZV (que chez des patients sans antécédent de varicelle, ou ayant été vacciné par Zostavax®)

## 2- Suivi des patients

Un suivi régulier doit être réalisé pour vérifier la tolérance et l'efficacité clinique du JAKi.

Le suivi clinique et de l'innocuité est réalisé tous les 3 à 6 mois et à tout moment en cas d'événements inattendus. En pratique, les bilans minimums à réaliser sont :

- avant la fin du 1er mois : NFS, créatinine, transaminases
- à 3 mois : NFS, créatinine, transaminases, bilan lipidique
- à partir du 6ème mois ; NFS, créatinine, transaminases → à réaliser tous les 3 mois.

Les JAKi sont efficace rapidement aussi une réponse clinique est attendue dans les 12 premières semaines de traitement. Chez les personnes « non-répondeurs » après 12 semaines, le traitement devra être interrompu. Chez des patients ayant eu une réponse partielle, une optimisation du traitement pourra être effectuée (une augmentation de la posologie, une association avec le MTX ou un corticoïde). Une surveillance de l'activité clinique devra être effectuée au minimum tous les 6 mois avec une mesure de l'activité biologique inflammatoire (VS, CRP) tous les trimestres.

## 3- Cas particuliers

### a- Vaccination

Avant l'initiation d'un traitement par un JAKi, il est important de vérifier le statut vaccinal.

En plus des vaccins habituels du calendrier vaccinal, le vaccin annuel contre la grippe saisonnière ainsi que contre le pneumocoque sont recommandés. Le vaccin anti-pneumocoque suit le schéma suivant : le vaccin conjugué à 13 valences (Prevenar13®) suivi au moins deux mois plus tard du vaccin non conjugué à 23 valences (Pneumovax®) et un rappel avec le Pneumovax® est préconisé 5 ans après. La vaccination Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite est recommandée tous les 10 ans à partir du diagnostic de la PR.

Les vaccins inactivés peuvent être réalisés sous JAKi. Par contre, les vaccins vivants sont

contre-indiqués pendant la prise du traitement ciblé et ne peuvent être envisagés qu'après un arrêt de ces derniers. Une évaluation bénéfice/risque doit être réalisée avant la réalisation d'un vaccin vivant. En cas de réalisation d'un vaccin vivant, les traitements immunosuppresseurs notamment les JAKi devront être arrêtés 3 mois avant la réalisation du vaccin. Cela concerne les vaccins contre la fièvre jaune, la poliomyélite (par voie orale), la grippe (par voie orale), le BCG et le vaccin rougeole-oreillon-rubéole. Le traitement par JAKi pourra être repris au plus tôt 2 semaines après la vaccination et au mieux 4 semaines après. Concernant le vaccin vivant contre le VZV ou zona (Zostavax®), il est recommandé de réaliser une sérologie VZV et d'arrêter le JAKi 1 semaine avant la vaccination. Le JAKi pourra être réintroduit 2 semaines après si la sérologie est positive ou 4 semaines après si la sérologie est négative. Les autres traitements immunosuppresseurs seront arrêtés 3 mois avant la vaccination.

Pour aider à la prévention des infections chez un patient sous JAKi, la vaccination de l'entourage est primordiale.

### **b- Grossesse et allaitement**

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation des JAKi est contre-indiquée pendant la grossesse et une contraception efficace devra être mise en place pendant la durée du traitement.

Si un désir de grossesse est voulu pendant le traitement par JAKi, un délai est recommandé entre l'arrêt de l'inhibiteur et la conception. Pour le tofacitinib, la durée d'arrêt chez la femme, tout en poursuivant une contraception efficace, avant la conception est de 4 semaines. Ce délai est lié à la rémanence des effets pharmacodynamiques d'environ 2 semaines du tofacitinib. Quant au baricitinib, avec une rémanence d'effets de l'ordre de 24 h, le délai recommandé est de 1 semaine avant la conception.

Par précaution, le traitement par JAKi ne doit pas être repris pendant l'allaitement.

### **c- Voyages**

Un traitement par JAKi n'empêche en aucun cas de voyager. Les JAKi n'ont pas ou peu d'effet sur la conduite de véhicules. Certaines précautions, comme la vaccination, doivent être prises notamment pour les voyages dans des pays tropicaux. Les JAKi ne nécessitent aucune précaution particulière de conservation. En cas de voyage lointain et avec un accès limité à un point médical, une antibiothérapie de secours doit être emportée par précaution.

## **Conclusion**

La PR touche en France environ 200 000 personnes. Pour environ 30% d'entre elles, la maladie est résistante au traitement. L'apparition de ces nouvelles molécules, les JAKi, permet d'agrandir l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge de la PR.

Selon les recommandations de l'EULAR, les JAKi et les biothérapies ont montré une efficacité comparable et peuvent être utilisés tous les deux en deuxième ou troisième intention de traitement, après échec des DMARDcs. Cependant, en raison d'un plus grand recul d'utilisation et des données de tolérance à long terme plus importantes, l'EULAR recommande d'utiliser en 2ème intention d'abord un DMARDb.

Pourtant les JAKi présentent de nombreux avantages. Leur administration par voie orale permet de faciliter la prise et d'éliminer les douleurs dues aux injections. Cette forme orale permet également un stockage à température ambiante. Leur production est peu onéreuse par rapport aux DMARDb. Ils sont non immunogènes contrairement aux anti-TNF. Les essais cliniques ont montré l'efficacité des JAKi avec un profil de tolérance proche de celui des biothérapies antirhumatismales, à l'exception d'une augmentation plus importante de cas de zona. L'absence, pour l'instant, de données à long terme concernant l'efficacité et l'innocuité, rend leur utilisation en pratique en 3ème intention après échec d'un traitement par DMARDb (195).

Avec leur arrivée sur le marché et de nombreuses autres en cours de développement, les JAKi sont prometteurs dans le traitement de la PR mais aussi pour d'autres pathologies.

Ils ont déjà fait leur apparition en pharmacie d'officine. Une fois un recul suffisant de leurs utilisations dans la vie courante, leurs prescriptions seront plus fréquentes. Le pharmacien jouera donc un rôle essentiel dans leurs délivrances et les conseils associés.

## **Bibliographie**

- (1) Polyarthrite rhumatoïde. Dans : Inserm - La science pour la santé [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide>.
- (2) Histoire d'arthrite rhumatoïde. Dans : News-Medical.net [en ligne]. 21 novembre 2009. Disponible : [https://www.news-medical.net/health/Rheumatoid-Arthritis-History-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Rheumatoid-Arthritis-History-(French).aspx).
- (3) Polyarthrite rhumatoïde - EurekaSanté par VIDAL. Dans : EurekaSanté [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://eukasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>.
- (4) GUILLEMIN, F. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Annals of the Rheumatic Diseases [en ligne]. Octobre 2005, Vol. 64, no 10, p. 1427-1430. DOI 10.1136/ard.2004.029199.
- (5) ameli.fr - Prévalence [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>.
- (6) DIEUDÉ, Philippe et CORNÉLIS, François. Genetic basis of rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine [en ligne]. Décembre 2005, Vol. 72, no 6, p. 520-526. DOI 10.1016/j.jbspin.2005.09.001.
- (7) MOREL, J, MIOSSEC, P et COMBE, B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC - Rhumatologie-Orthopédie [en ligne]. Mai 2004, Vol. 1, no 3, p. 218-230. DOI 10.1016/j.emcrho.2004.03.003.
- (8) ROUDIER, Jean, BALANDRAUD, Nathalie, MUGNIER, Bénédicte, et al. Rôle des molécules HLA-DR dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde. Joint Bone Spine [en ligne]. Avril 2005. DOI 10.1016/j.rhum.2005.01.005.
- (9) REMMERS, Elaine F et GRAHAM, Robert R. STAT4 and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. The New England Journal of Medicine. 2007, p. 10.

(10) BEGOVICH, Ann B., CARLTON, Victoria E.H., HONIGBERG, Lee A., et al. A Missense Single-Nucleotide Polymorphism in a Gene Encoding a Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN22) Is Associated with Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Human Genetics* [en ligne]. Août 2004, Vol. 75, no 2, p. 330-337. DOI 10.1086/422827.

(11) MOREL, J. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde - Pathogeny of rheumatoid arthritis. 2006, p. 5.

(12) PLENGE, Robert M., SEIELSTAD, Mark, PADYUKOV, Leonid, et al. TRAF1–C5 as a Risk Locus for Rheumatoid Arthritis — A Genomewide Study. *New England Journal of Medicine* [en ligne]. Septembre 2007, Vol. 357, no 12, p. 1199-1209. DOI 10.1056/NEJMoa073491.

(13) FLOREA, Aurora et JOB-DESLANDRE, Chantal. Polyarthrite rhumatoïde et grossesse. *La Presse Médicale* [en ligne]. Novembre 2008, Vol. 37, no 11, p. 1644-1651. DOI 10.1016/j.lpm.2008.06.015.

(14) CORINNE SOLENE, Bignon. Etude prospective du profil des hormones sexuelles chez la femme ménopausée atteinte de polyarthrite rhumatoïde [en ligne]. Thèses. [S. l.] : [s. n.], 2008. . Disponible : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14733>.

(15) KLARESKOG, Lars, STOLT, Patrik, LUNDBERG, Karin, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism* [en ligne]. 2006, Vol. 54, no 1, p. 38-46. DOI 10.1002/art.21575.

(16) VASSALLO, Robert, LUCKEY, David, BEHRENS, Marshall, et al. Cellular and humoral immunity in arthritis are profoundly influenced by the interaction between cigarette smoke effects and host HLA-DR and DQ genes. *Clinical Immunology* [en ligne]. Mai 2014, Vol. 152, no 1, p. 25-35. DOI 10.1016/j.clim.2014.02.002.

(17) BERTHELOT, Jean-Marie et LE GOFF, Benoît. Polyarthrites rhumatoïdes et parodontites. *Revue du Rhumatisme* [en ligne]. Décembre 2010, Vol. 77, no 6, p. 550-555. DOI 10.1016/j.rhum.2010.02.005.

(18) HAMDI, Mona. Manifestations buccales des maladies auto immunes: microbiote, immunité, et nouvelles thérapeutiques. [s. d.], p. 81.

(19) BALANDRAUD, Nathalie et ROUDIER, Jean. Virus d'Epstein-Barr et polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme* [en ligne]. Mai 2018, Vol. 85, no 3, p. 231-236. DOI 10.1016/j.rhum.2017.08.002.

(20) LAHIRI, Manjari, MORGAN, Catharine, SYMMONS, Deborah P. M., et al. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure? *Rheumatology (Oxford, England)* [en ligne]. Mars 2012, Vol. 51, no 3, p. 499-512. DOI 10.1093/rheumatology/ker299.

(21) ZHANG, Xuan, ZHANG, Dongya, JIA, Huijue, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine* [en ligne]. Août 2015, Vol. 21, no 8, p. 895-905. DOI 10.1038/nm.3914.

(22) TOURNADRE, Anne, TATAR, Zuzana, COXAM, Véronique, et al. Microbiote intestinal et régime alimentaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies* [en ligne]. Février 2018, Vol. 85, no 1, p. 52-56. DOI 10.1016/j.monrhu.2017.10.002.

(23) Arthrite - Fondation Arthritis [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://fondation-arthritis.org/glossary/arthrite/>.

(24) SCHAEVERBEKE, Thierry, TRUCHETET, Marie-Élise et RICHEZ, Christophe. Où et quand commence la polyarthrite rhumatoïde ? *Revue du Rhumatisme* [en ligne]. Novembre 2012, Vol. 79, p. A13-A17. DOI 10.1016/S1169-8330(12)70055-8.

(25) RICHEZ, Christophe, BARNETCHE, Thomas, SCHAEVERBEKE, Thierry, et al. La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? *Revue du Rhumatisme Monographies* [en ligne]. Septembre 2017, Vol. 84, no 4, p. 311-317. DOI 10.1016/j.monrhu.2017.07.006.

(26) SCHAEVERBEKE, Thierry, TRUCHETET, Marie-Élise et RICHEZ, Christophe. When and where does rheumatoid arthritis begin? *Joint Bone Spine* [en ligne]. Décembre 2012, Vol. 79, no 6, p. 550-554. DOI 10.1016/j.jbspin.2012.09.004.

- (27) Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires d... – M/S : médecine sciences – Érudit [en ligne]. [s. d.] Disponible : <https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2003-v19-n1-ms468/000756ar/>.
- (28) FALGARONE, Géraldine, JAEN, Olivier et BOISSIER, Marie-Christophe. Rôle de l'immunité innée dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme* [en ligne]. Janvier 2005, Vol. 72, no 1, p. 17-26. DOI 10.1016/j.rhum.2004.05.020.
- (29) GHOZLANI, I, LABRINI, F, GHAZI, M, et al. La polyarthrite rhumatoïde : actualités physiopathologiques et implications thérapeutiques. *REVUE DE SYNTHÈSE*. 2017, Vol. 6, p. 10.
- (30) MOREL, J, MIOSSEC, P et COMBE, B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC - Rhumatologie-Orthopédie* [en ligne]. Mai 2004, Vol. 1, no 3, p. 218-230. DOI 10.1016/j.emcrho.2004.03.003.
- (31) DUMONTET, Erwan et BIGOT-CORBEL, Edith. Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Francophone des Laboratoires* [en ligne]. Novembre 2012, Vol. 2012, no 446, p. 65-72. DOI 10.1016/S1773-035X(12)71738-0.
- (32) GHOZLANI, Imad, ACHEMLAL, Lahsen, REZQI, Asmaa, et al. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. [s. d.], p. 4.
- (33) ESSAKALLI, Malika, BENSEFFAJ, Nadia, ATOUF, Ouafa, et al. La polyarthrite rhumatoïde: un vieux système dans un nouveau concept. *Revue Francophone des Laboratoires* [en ligne]. Novembre 2011, Vol. 2011, no 436, p. 51-58. DOI 10.1016/S1773-035X(11)71155-8.
- (34) NOACK, Mélissa et KOLOPP-SARDA, Marie-Nathalie. Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires* [en ligne]. Février 2018, Vol. 2018, no 499, p. 28-37. DOI 10.1016/S1773-035X(18)30052-2.
- (35) MOREL, J, MIOSSEC, P et COMBE, B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.

EMC - Rhumatologie-Orthopédie [en ligne]. Mai 2004, Vol. 1, no 3, p. 218-230. DOI 10.1016/j.emcrho.2004.03.003.

(36) SAIDENBERG-KERMANAC'H, Nathalie, COHEN-SOLAL, Martine, BESSIS, Natacha, et al. Rôle de l'ostéoprotégérine dans l'inflammation et la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme [en ligne]. Janvier 2004, Vol. 71, no 1, p. 11-16. DOI 10.1016/S1169-8330(03)00331-4.

(37) Figure 4: Système RANK/RANK-Ligand/Ostéoprotégérine. Dans : ResearchGate [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.researchgate.net/figure/Systeme-RANK-RANK-Ligand-Osteoprotegerine\\_fig4\\_316968039](https://www.researchgate.net/figure/Systeme-RANK-RANK-Ligand-Osteoprotegerine_fig4_316968039).

(38) Polyarthrite rhumatoïde. Dans : Institut Français de Chirurgie de la Main [en ligne]. 2 octobre 2016. Disponible : <https://www.institut-main.fr/polyarthrite-rhumatoide/>.

(39) NICOLOUDI, A., RENAUDINEAU, Y., DEVAUCHELLE, V., et al. Apport des nouveaux examens biologiques au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée [en ligne]. Juin 2007, Vol. 22, no 3, p. 167-172. DOI 10.1016/j.immbio.2007.02.007.

(40) NETGEN. Prise en charge d'une polyarthrite débutante. Dans : Revue Médicale Suisse [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-547/Prise-en-charge-d-une-polyarthrite-debutante>.

(41) Déformation en boutonnière - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif. Dans : Édition professionnelle du Manuel MSD [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/maladies-de-la-main/d%C3%A9formation-en-bouttonni%C3%A8re>.

(42) Une main montrant précoce, la polyarthrite rhumatoïde intermédiaire et tardive avec gonflement articulaire typique et la déformation des doigts et des articulations. Dans : 123RF [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://fr.123rf.com/photo\\_65802213\\_une-main-montrant-pr%C3%A9coce-la-polyarthrite-rhumato%C3%ADde-interm%C3%A9diaire-et-tardive-avec-gonflement-articulaire-.html](https://fr.123rf.com/photo_65802213_une-main-montrant-pr%C3%A9coce-la-polyarthrite-rhumato%C3%ADde-interm%C3%A9diaire-et-tardive-avec-gonflement-articulaire-.html).

(43) Les complications de la polyarthrite rhumatoïde - EurekaSanté par VIDAL. Dans :

EurekaSanté [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>.

(44) COMBE, B. Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. EMC - Appareil locomoteur [en ligne]. Janvier 2007, Vol. 2, no 3, p. 1-15. DOI 10.1016/S0246-0521(07)43710-X.

(45) RAISSOUNI, Nouha, GOSSEC, Laure, AYRAL, Xavier, et al. Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde récente. Revue du Rhumatisme [en ligne]. Mars 2005, Vol. 72, no 3, p. 195-200. DOI 10.1016/j.rhum.2004.04.011.

(46) COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde. [s. d.], p. 30.

(47) GASTALDI, Romain, BAILLET, Athan et GAUDIN, Philippe. Stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : traitement précoce et traitement ciblé. Revue du Rhumatisme Monographies [en ligne]. Septembre 2017, Vol. 84, no 4, p. 377-381. DOI 10.1016/j.monrhu.2017.07.007.

(48) GAUJOUX-VIALA, Cécile, GOSSEC, Laure, CANTAGREL, Alain, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme [en ligne]. Juillet 2014, Vol. 81, no 4, p. 303-312. DOI 10.1016/j.rhum.2014.04.009.

(49) Revue Marocaine de Rhumatologie - Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <http://rmr.smr.ma/archives/22-revue-marocaine-de-rhumatologie-n19-2012/122-les-criteres-d-evaluation-de-la-polyarthrite-rhumatoide>.

(50) INDICE FONCTIONNEL : HAQ. [s. d.], p. 2.

(51) HUA, Charlotte et COMBE, Bernard. Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme Monographies [en ligne]. Septembre 2017, Vol. 84, no 4, p. 337-342. DOI 10.1016/j.monrhu.2017.07.001.

(52) Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde [en ligne]. [s. d.]. Disponible :

<http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1699-evaluation-de-la-polyarthrite-rhumatoide>.

(53) LEQUERRÉ, T., AVENEL, G. et VITTECOQ, O. Actualités thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde. La Revue de Médecine Interne [en ligne]. Décembre 2013, Vol. 34, no 12, p. 754-762. DOI 10.1016/j.revmed.2013.09.010.

(54) LE LOËT, Xavier, KOZYREFF MEURICE, Marie, LEQUERRÉ, Thierry, et al. Polyarthrite rhumatoïde : définitions de la réponse, des différents niveaux d'activité et de la rémission. Revue du Rhumatisme Monographies [en ligne]. Février 2010, Vol. 77, no 1, p. 22-27. DOI 10.1016/j.monrhu.2009.12.007.

(55) DAIEN, Claire, HUA, Charlotte, GAUJOUX-VIALA, Cécile, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme [en ligne]. Janvier 2019, Vol. 86, no 1, p. 8-24. DOI 10.1016/j.rhum.2018.09.008.

(56) LA DOULEUR [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [http://af-polyarthrite.net/nl8/nl8\\_la\\_douleur.html](http://af-polyarthrite.net/nl8/nl8_la_douleur.html).

(57) BANNWARTH, B. Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs. EMC - Médecine [en ligne]. Octobre 2005, Vol. 2, no 5, p. 524-531. DOI 10.1016/j.emcmed.2005.08.004.

(58) COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. [s. d.], p. 24.

(59) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>.

(60) Iconographie [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <http://41.188.65.217/UNF3Smiroir/campus-numeriques/rhumatologie/enseignement/rhumato25/site/html/iconographie.html>.

(61) RUYSSSEN-WITRAND, Adeline et CONSTANTIN, Arnaud. Controverses sur la corticothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme Monographies [en ligne]. Septembre 2017, Vol. 84, no 4, p. 389-394. DOI 10.1016/j.monrhu.2017.06.001.

(62) NETGEN. Le bon usage de la prednisone dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans : Revue Médicale Suisse [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-421/Le-bon-usage-de-la-prednisone-dans-la-polyarthrite-rhumatoide>.

(63) MAGHRAOUI, Abdellah El. Symptomatic and disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Revue Marocaine de Rhumatologie (RMR) [en ligne]. 2012. [Consulté le 26 septembre 2019]. DOI 10.24398/a.114.2012.

(64) CARLI, P., LANDAIS, C., ALETTI, M., et al. Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde. La Revue de Médecine Interne [en ligne]. Décembre 2009, Vol. 30, no 12, p. 1067-1079. DOI 10.1016/j.revmed.2009.08.002.

(65) NOVATREX 2,5 mg cp - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://evidal.vidal.fr/medicament/novatrex\\_2\\_5\\_mg\\_cp-12013.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/novatrex_2_5_mg_cp-12013.html).

(66) SALAZOPYRINE 500 mg cp enr gastrorésis - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://evidal.vidal.fr/medicament/salazopyrine\\_500\\_mg\\_cp\\_enr\\_gastroresis-14702.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/salazopyrine_500_mg_cp_enr_gastroresis-14702.html).

(67) ARAVA 10 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://evidal.vidal.fr/medicament/arava\\_10\\_mg\\_cp\\_pellic-1249.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/arava_10_mg_cp_pellic-1249.html).

(68) Arava.pdf [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <http://products.sanofi.ca/fr/arava.pdf>.

(69) PLAQUENIL 200 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://evidal.vidal.fr/medicament/plaquenil\\_200\\_mg\\_cp\\_pellic-65584.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/plaquenil_200_mg_cp_pellic-65584.html).

(70) NIVAQUINE 100 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://evidal.vidal.fr/medicament/nivaquine\\_100\\_mg\\_cp\\_sec-11880.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/nivaquine_100_mg_cp_sec-11880.html).

(71) Pénicillamine pour traiter la polyarthrite rhumatoïde | Cochrane [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.cochrane.org/fr/CD001460/penicillamine-pour-traiter-la-polyarthrite-rhumatoide>.

(72) Azathioprine pour traiter la polyarthrite rhumatoïde | Cochrane [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.cochrane.org/fr/CD001461/azathioprine-pour-traiter-la-polyarthrite-rhumatoide>.

(73) Or injectable pour traiter la polyarthrite rhumatoïde [en ligne]. [s. d.]. DOI 10.1002/14651858.CD000520.

(74) Cyclosporine pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [en ligne]. [s. d.]. DOI 10.1002/14651858.CD001083.

(75) MARIETTE, Xavier. Biothérapies émergentes dans la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme [en ligne]. Novembre 2004, Vol. 71, no 10-11, p. 848-853. DOI 10.1016/j.rhum.2004.07.012.

(76) HARIFI, Ghita, CHATELUS, Emmanuel, SORDET, Christelle, et al. De nouvelles cibles cytokiniques dans la polyarthrite rhumatoïde : le tocilizumab et les autres inhibiteurs des cytokines. Revue du Rhumatisme [en ligne]. Mai 2010, Vol. 77, p. S32-S40. DOI 10.1016/S1169-8330(10)70006-5.

(77) Anti-TNF alpha [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>.

(78) LANFANT-WEYBEL, Karine, LEQUERRÉ, Thierry et VITTECOQ, Olivier. Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. La Presse Médicale [en ligne]. Mai 2009, Vol. 38, no 5, p. 774-787. DOI 10.1016/j.lpm.2009.02.003.

(79) GOËB, Vincent, ARDIZZONE, Marc, ARNAUD, Laurent, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. Revue du Rhumatisme [en ligne]. Octobre 2013, Vol. 80, no 5, p. 459-466. DOI 10.1016/j.rhum.2013.08.004.

(80) Recherche: TOCILIZUMAB - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://evidal.vidal.fr/recherche.html?q=TOCILIZUMAB>.

(81) Polyarthrite rhumatoïde : KEVZARA (sarilumab), nouvel inhibiteur des récepteurs d'IL6. Dans : VIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.vidal.fr/actualites/22886/polyarthrite\\_rhumatoide\\_kevzara\\_sarilumab\\_nouvel\\_inhibiteur\\_des\\_recepteurs\\_d\\_il6/](https://www.vidal.fr/actualites/22886/polyarthrite_rhumatoide_kevzara_sarilumab_nouvel_inhibiteur_des_recepteurs_d_il6/).

(82) kevzara-epar-product-information\_fr.pdf [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_fr.pdf).

(83) Recherche: RITUXIMAB - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://evidal.vidal.fr/recherche.html?q=RITUXIMAB>.

(84) Recherche: ABATACEPT - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://evidal.vidal.fr/recherche.html?q=ABATACEPT>.

(85) Recherche: anakinra - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://evidal.vidal.fr/recherche.html?q=anakinra>.

(86) Polyarthrite rhumatoïde, aspects thérapeutiques hors médicament et chirurgie : aspects médico-sociaux et organisationnels  
Recommandations de la Haute Autorité de santé: Non-pharmacological non-surgical treatment of rheumatoid arthritis: medico-social and organizational aspects  
Clinical practice guidelines - ScienceDirect [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www-science-direct-com.passerelle.univ-rennes1.fr/science/article/pii/S1779012312752865?via%3Dihub>.

(87) L'éducation thérapeutique pour la polyarthrite rhumatoïde : pourquoi, quand et comment ? - ScienceDirect [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www-science-direct-com.passerelle.univ-rennes1.fr/science/article/pii/S1878622717301133?via%3Dihub>.

(88) GAUDIN, Philippe, LEGUEN-GUEGAN, Sophie, ALLENET, Benoît, et al. Is dynamic exercise beneficial in patients with rheumatoid arthritis? Joint Bone Spine [en ligne]. Janvier

2008, Vol. 75, no 1, p. 11-17. DOI 10.1016/j.jbspin.2007.04.015.

(89) VAROQUIER, Coralie, SALMON, Jean-Hugues, DANION, François, et al. Les effets des régimes et des stratégies diététiques dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme* [en ligne]. Octobre 2015, Vol. 82, no 5, p. 283-290. DOI 10.1016/j.rhum.2014.11.016.

(90) COUTAUX, Anne. Traitements physiques de la douleur (TENS et acupuncture). *Revue du Rhumatisme Monographies* [en ligne]. Février 2017, Vol. 84, no 1, p. 81-85. DOI 10.1016/j.monrhu.2016.11.004.

(91) RINDFLEISCH, Adam J. et MULLER, Daniel. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *American Family Physician*. Septembre 2005, Vol. 72, no 6, p. 1037-1047.

(92) MOREL, Jacques et BERENBAUM, Francis. Les voies de signalisation intracellulaire : de nouvelles cibles thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme* [en ligne]. Décembre 2004, Vol. 71, no 12, p. 1104-1113. DOI 10.1016/j.rhum.2004.03.012.

(93) CHE, H et MOREL, J. Les inhibiteurs des kinases en rhumatologie. *MISE AU POINT*. [s. d.], p. 7.

(94) Chap\_7.pdf [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap\\_7.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_7.pdf).

(95) BIOCHEMPAGES. Arsenic Inhibits the JAK-STAT Signaling Pathway. Dans : *BiochemPages | Pages about Biochemistry* [en ligne]. 27 août 2015. Disponible : <https://www.biochempages.com/2015/08/arsenic-inhibits-the-jak-stat-signaling-pathway.html>.

(96) SCHINDLER, Christian, LEVY, David E. et DECKER, Thomas. JAK-STAT Signaling: From Interferons to Cytokines. *Journal of Biological Chemistry* [en ligne]. Juillet 2007, Vol. 282, no 28, p. 20059-20063. DOI 10.1074/jbc.R700016200.

(97) WANG, Shu-Wei et SUN, Yue-Ming. The IL-6/JAK/STAT3 pathway: Potential therapeutic strategies in treating colorectal cancer (Review). *International Journal of Oncology* [en ligne]. Spandidos Publications, Avril 2014, Vol. 44, no 4, p. 1032-1040. DOI 10.3892/ijo.2014.2259.

(98) MIN, Xiaoshan, UNGUREANU, Daniela, MAXWELL, Sarah, et al. Structural and Functional Characterization of the JH2 Pseudokinase Domain of JAK Family Tyrosine Kinase 2 (TYK2). *The Journal of Biological Chemistry* [en ligne]. Novembre 2015, Vol. 290, no 45, p. 27261-27270. DOI 10.1074/jbc.M115.672048.

(99) KISSELEVA, T, BHATTACHARYA, S, BRAUNSTEIN, J, et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* [en ligne]. Février 2002, Vol. 285, no 1, p. 1-24. DOI 10.1016/S0378-1119(02)00398-0.

(100) gb-2004-5-12-253.pdf [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://genomebiology.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/gb-2004-5-12-253>.

(101) JAMMAL, Thomas EI, GERFAUD-VALENTIN, Mathieu, SEVE, Pascal, et al. Inhibiteurs de la signalisation JAK/STAT au cours des maladies rhumatologiques : un spectre grandissant. *Revue du Rhumatisme* [en ligne]. Janvier 2020. DOI 10.1016/j.rhum.2020.01.032.

(102) RODIG, S. J., MERAZ, M. A., WHITE, J. M., et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. *Cell* [en ligne]. Mai 1998, Vol. 93, no 3, p. 373-383. DOI 10.1016/s0092-8674(00)81166-6.

(103) GHORESCHI, Kamran, LAURENCE, Arian et O'SHEA, John J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological Reviews* [en ligne]. 2009, Vol. 228, no 1, p. 273-287. DOI 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.

(104) RUSSELL, Sarah M., TAYEBI, Nahid, NAKAJIMA, Hiroshi, et al. Mutation of Jak3 in a Patient with SCID: Essential Role of Jak3 in Lymphoid Development. *Science* [en ligne]. American Association for the Advancement of Science, Novembre 1995, Vol. 270, no 5237, p. 797-800. DOI 10.1126/science.270.5237.797.

(105) CHAPLIN, Steve. Janus kinase inhibitors for autoimmune disorders. *Prescriber* [en ligne]. Décembre 2017, Vol. 28, no 12, p. 33-37. DOI 10.1002/psb.1635.

(106) STROBL, Birgit, STOIBER, Dagmar, SEXL, Veronika, et al. Tyrosine kinase 2 (TYK2) in cytokine signalling and host immunity. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)* [en ligne]. Juin 2011, Vol. 16, p. 3214-3232. DOI 10.2741/3908.

(107) LIM, Cheh Peng et CAO, Xinmin. Structure, function, and regulation of STAT proteins. *Molecular BioSystems* [en ligne]. Octobre 2006, Vol. 2, no 11, p. 536-550. DOI 10.1039/B606246F.

(108) BROMBERG, Jacqueline et DARNELL, James E. The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function. *Oncogene* [en ligne]. Nature Publishing Group, Mai 2000, Vol. 19, no 21, p. 2468-2473. DOI 10.1038/sj.onc.1203476.

(109) AKIRA, Shizuo. Roles of STAT3 defined by tissue-specific gene targeting. *Oncogene* [en ligne]. Nature Publishing Group, Mai 2000, Vol. 19, no 21, p. 2607-2611. DOI 10.1038/sj.onc.1203478.

(110) O'SHEA, John J, GADINA, Massimo et SCHREIBER, Robert D. Cytokine Signaling in 2002: New Surprises in the Jak/Stat Pathway. *Cell* [en ligne]. Avril 2002, Vol. 109, no 2, Supplement 1, p. S121-S131. DOI 10.1016/S0092-8674(02)00701-8.

(111) MS\_1997\_11\_1277.pdf [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/546/MS\\_1997\\_11\\_1277.pdf?sequence=6&isAllowed=y](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/546/MS_1997_11_1277.pdf?sequence=6&isAllowed=y).

(112) GISSELBRECHT, S. Les protéines de la famille CIS-SOCS : des modulateurs des effets biologiques des cytokines. *médecine/sciences* [en ligne]. 1999, Vol. 15, no 11, p. 1259. DOI 10.4267/10608/1253.

(113) WALKER, Jennifer G et SMITH, Malcolm D. *The Journal of Rheumatology*. *The Journal of Rheumatology*. [s. d.], p. 5.

(114) SHUAI, Ke et LIU, Bin. Regulation of gene-activation pathways by PIAS proteins in the immune system. *Nature Reviews Immunology* [en ligne]. Août 2005, Vol. 5, no 8, p. 593-605. DOI 10.1038/nri1667.

(115) MORALES, J. K., FALANGA, Y. T., DEPCRYNSKI, A., et al. Mast cell homeostasis and the JAK–STAT pathway. *Genes & Immunity* [en ligne]. Nature Publishing Group, Décembre 2010, Vol. 11, no 8, p. 599-608. DOI 10.1038/gene.2010.35.

(116) Les inhibiteurs de Janus Kinase : utilisations actuelles et futures. Dans : Les inhibiteurs de Janus Kinase : utilisations actuelles et futures | Univadis [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.univadis.fr/viewarticle/les-inhibiteurs-de-janus-kinase-utilisations-actuelles-et-futures-702668>.

(117) XELJANZ dans la rectocolite hémorragique : nouveau dosage à 10 mg et remboursement du dosage à 5 mg. Dans : VIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.vidal.fr/actualites/23553/xeljanz\\_dans\\_la\\_rectocolite\\_hemorragique\\_nouveau\\_dosage\\_a\\_10\\_mg\\_et\\_remboursement\\_du\\_dosage\\_a\\_5\\_mg/](https://www.vidal.fr/actualites/23553/xeljanz_dans_la_rectocolite_hemorragique_nouveau_dosage_a_10_mg_et_remboursement_du_dosage_a_5_mg/).

(118) Polyarthrite rhumatoïde : OLUMIANT (baricitinib), premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique. Dans : VIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.vidal.fr/actualites/22091/polyarthrite\\_rhumatoide\\_olumiant\\_baricitinib\\_premier\\_representant\\_d\\_une\\_nouvelle\\_classe\\_therapeutique/](https://www.vidal.fr/actualites/22091/polyarthrite_rhumatoide_olumiant_baricitinib_premier_representant_d_une_nouvelle_classe_therapeutique/).

(119) » Abbvie : feu vert européen pour Rinvoq™ dans la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez l'adulte MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.mypharma-editions.com/abbvie-feu-vert-europeen-pour-rinvoq-dans-la-polyarthrite-rhumatoide-active-moderee-a-severe-chez-ladulte>.

(120) JAKAVI (ruxolitinib) est désormais disponible en ville. Dans : VIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.vidal.fr/actualites/13159/jakavi\\_ruxolitinib\\_est\\_desormais\\_disponible\\_en\\_ville/](https://www.vidal.fr/actualites/13159/jakavi_ruxolitinib_est_desormais_disponible_en_ville/).

(121) apoquel-epar-product-information\_fr.pdf [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apoquel-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apoquel-epar-product-information_fr.pdf).

(122) XIN, Ping, XU, Xiaoyun, DENG, Chengjie, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *International Immunopharmacology* [en ligne]. Mars 2020, Vol. 80, p. 106210. DOI 10.1016/j.intimp.2020.106210.

(123) CT-16116\_OLUMIANT\_PIC\_INS\_Avis\_2\_CT16116.pdf [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16116\\_OLUMIANT\\_PIC\\_INS\\_Avis%20202\\_CT16116.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%20202_CT16116.pdf).

(124) Baricitinib (LY3009104) | JAK1/2 Inhibitor | MedChemExpress. Dans : MedchemExpress.com [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.medchemexpress.com/Baricitinib.html>.

(125) OLUMIANT 2 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. . Disponible : [https://evidal.vidal.fr/medicament/olumiant\\_2\\_mg\\_cp\\_pellic-178593-pharmacodynamie.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/olumiant_2_mg_cp_pellic-178593-pharmacodynamie.html).

(126) OLUMIANT 2 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://evidal.vidal.fr/medicament/olumiant\\_2\\_mg\\_cp\\_pellic-178593-pharmacocinetique.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/olumiant_2_mg_cp_pellic-178593-pharmacocinetique.html).

(127) SHI, Jack G., CHEN, Xuejun, LEE, Fiona, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology* [en ligne]. 2014, Vol. 54, no 12, p. 1354-1361. DOI 10.1002/jcph.354.

(128) PFLUGBEIL, Stephan, BÖCKL, Karin, PONGRATZ, Reinhold, et al. Drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology International* [en ligne]. Avril 2020, Vol. 40, no 4, p. 511-521. DOI 10.1007/s00296-020-04526-3.

(129) KURIYA, Bindee, COHEN, Marc D. et KEYSTONE, Ed. Baricitinib in rheumatoid arthritis: evidence-to-date and clinical potential: *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* [en ligne]. Janvier 2017. DOI 10.1177/1759720X16687481. Sage UK: London, England.

(130) KEYSTONE, Edward C., TAYLOR, Peter C., DRESCHER, Edit, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases* [en ligne]. Février 2015, Vol. 74, no 2, p. 333-340. DOI 10.1136/annrheumdis-2014-206478.

(131) TOUSSIROT, Pr Éric. LES CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES DANS

L'ARTHROSE. 2016, Vol. 13, p. 45.

(132) DOUGADOS, Maxime, HEIJDE, Désirée van der, CHEN, Ying-Chou, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Annals of the Rheumatic Diseases* [en ligne]. Janvier 2017, Vol. 76, no 1, p. 88-95. DOI 10.1136/annrheumdis-2016-210094.

(133) GENOVESE, Mark C., KREMER, Joel, ZAMANI, Omid, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* [en ligne]. Mars 2016, Vol. 374, no 13, p. 1243-1252. DOI 10.1056/NEJMoa1507247.

(134) FLEISCHMANN, Roy, SCHIFF, Michael, HEIJDE, Désirée van der, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis & Rheumatology* [en ligne]. 2017, Vol. 69, no 3, p. 506-517. DOI 10.1002/art.39953.

(135) TAYLOR, Peter C., KEYSTONE, Edward C., VAN DER HEIJDE, Désirée, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* [en ligne]. Février 2017, Vol. 376, no 7, p. 652-662. DOI 10.1056/NEJMoa1608345.

(136) TAKEUCHI, Tsutomu, GENOVESE, Mark C., HARAOUI, Boulos, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases* [en ligne]. Février 2019, Vol. 78, no 2, p. 171-178. DOI 10.1136/annrheumdis-2018-213271.

(137) OLUMIANT 2 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://evidal.vidal.fr/medicament/olumiant\\_2\\_mg\\_cp\\_pellic-178593-effets\\_indesirables.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/olumiant_2_mg_cp_pellic-178593-effets_indesirables.html).

(138) CT-16116\_OLUMIANT\_PIC\_INS\_Avis\_2\_CT16116.pdf [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16116\\_OLUMIANT\\_PIC\\_INS\\_Avis%202\\_CT16116.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%202_CT16116.pdf).

(139) Tofacitinib (CP-690550) | ≥99%(HPLC) | Selleck | JAK inhibitor. Dans : selleckchem.com [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.selleckchem.com/products/tofacitinib-cp-690550.html>.

(140) XELJANZ 10 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://evidal.vidal.fr/medicament/xeljanz\\_10\\_mg\\_cp\\_pellic-194213-pharmacodynamie.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/xeljanz_10_mg_cp_pellic-194213-pharmacodynamie.html).

(141) XELJANZ 10 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://evidal.vidal.fr/medicament/xeljanz\\_10\\_mg\\_cp\\_pellic-194213-pharmacodynamie.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/xeljanz_10_mg_cp_pellic-194213-pharmacodynamie.html).

(142) PFLUGBEIL, Stephan, BÖCKL, Karin, PONGRATZ, Reinhold, et al. Drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology International* [en ligne]. Avril 2020, Vol. 40, no 4, p. 511-521. DOI 10.1007/s00296-020-04526-3.

(143) KREMER, Joel M., BLOOM, Bradley J., BREEDVELD, Ferdinand C., et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis & Rheumatism* [en ligne]. 2009, Vol. 60, no 7, p. 1895-1905. DOI 10.1002/art.24567.

(144) FLEISCHMANN, Roy, CUTOLO, Maurizio, GENOVESE, Mark C., et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis & Rheumatism* [en ligne]. 2012, Vol. 64, no 3, p. 617-629. DOI 10.1002/art.33383.

(145) KREMER, Joel M., COHEN, Stanley, WILKINSON, Bethanie E., et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis & Rheumatism* [en ligne]. 2012, Vol. 64, no 4, p. 970-981. DOI 10.1002/art.33419.

(146) LEE, Eun Bong, FLEISCHMANN, Roy, HALL, Stephen, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* [en ligne]. Massachusetts Medical Society, Juin 2014, Vol. 370, no 25, p. 2377-2386. DOI 10.1056/NEJMoa1310476.

(147) VAN DER HEIJDE, Désirée, STRAND, Vibeke, TANAKA, Yoshiya, et al. Tofacitinib in Combination with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy,

Radiographic and Safety Outcomes from the 24-Month Phase 3 ORAL Scan Study. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.) [en ligne]. Janvier 2019. DOI 10.1002/art.40803.

(148) HEIJDE, Désirée van der, TANAKA, Yoshiya, FLEISCHMANN, Roy, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis & Rheumatism* [en ligne]. 2013, Vol. 65, no 3, p. 559-570. DOI 10.1002/art.37816.

(149) Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis | NEJM [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1112072?query=recirc\\_curatedRelated\\_article](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1112072?query=recirc_curatedRelated_article).

(150) FLEISCHMANN, Roy, MYSLER, Eduardo, HALL, Stephen, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *The Lancet* [en ligne]. Juillet 2017, Vol. 390, no 10093, p. 457-468. DOI 10.1016/S0140-6736(17)31618-5.

(151) Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis | NEJM. Dans : *New England Journal of Medicine* [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1109071>.

(152) STRAND, Vibeke, KREMER, Joel M., GRUBEN, David, et al. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care & Research* [en ligne]. 2017, Vol. 69, no 4, p. 592-598. DOI 10.1002/acr.23004.

(153) BURMESTER, Gerd R, BLANCO, Ricardo, CHARLES-SCHOEMAN, Christina, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *The Lancet* [en ligne]. Février 2013, Vol. 381, no 9865, p. 451-460. DOI 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.

(154) LAMBA, Manisha, WANG, Rong, FLETCHER, Tracey, et al. Extended-Release Once-

Daily Formulation of Tofacitinib: Evaluation of Pharmacokinetics Compared With Immediate-Release Tofacitinib and Impact of Food. *The Journal of Clinical Pharmacology* [en ligne]. 2016, Vol. 56, no 11, p. 1362-1371. DOI 10.1002/jcph.734.

(155) COHEN, Stanley B, POPE, Janet, HARAOUI, Boulos, et al. Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): a randomised, phase 3b/4, non-inferiority trial. *The Lancet Rheumatology* [en ligne]. Septembre 2019, Vol. 1, no 1, p. e23-e34. DOI 10.1016/S2665-9913(19)30005-0.

(156) WOLLENHAUPT, Jürgen, LEE, Eun-Bong, CURTIS, Jeffrey R., et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Research & Therapy* [en ligne]. Avril 2019, Vol. 21, no 1, p. 89. DOI 10.1186/s13075-019-1866-2.

(157) XELJANZ 10 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://evidal.vidal.fr/medicament/xeljanz\\_10\\_mg\\_cp\\_pellic-194213-effets\\_indesirables.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/xeljanz_10_mg_cp_pellic-194213-effets_indesirables.html).

(158) CT-16198\_XELJANZ\_PIC\_INS\_Avis2\_CT16198.pdf [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16198\\_XELJANZ\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT16198.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16198_XELJANZ_PIC_INS_Avis2_CT16198.pdf).

(159) CHAPLIN, Steve. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Prescriber* [en ligne]. 2020, Vol. 31, no 3, p. 32-34. DOI 10.1002/psb.1832.

(160) rinvoq-epar-product-information\_fr.pdf [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_fr.pdf).

(161) Upadacitinib |CAS:1310726-60-3 Probechem Biochemicals [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [http://www.probechem.com/products\\_Upadacitinib.aspx](http://www.probechem.com/products_Upadacitinib.aspx).

(162) DUGGAN, Sean et KEAM, Susan J. Upadacitinib: First Approval. *Drugs* [en ligne]. Novembre 2019, Vol. 79, no 16, p. 1819-1828. DOI 10.1007/s40265-019-01211-z.

(163) MOHAMED, Mohamed-Eslam F., KLÜNDER, Ben, CAMP, Heidi S., et al. Exposure–Response Analyses of Upadacitinib Efficacy in Phase II Trials in Rheumatoid Arthritis and Basis for Phase III Dose Selection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [en ligne]. 2019, Vol. 106, no 6, p. 1319- 1327. DOI 10.1002/cpt.1543.

(164) BURMESTER, Gerd R, KREMER, Joel M, VAN DEN BOSCH, Filip, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* [en ligne]. Juin 2018, Vol. 391, no 10139, p. 2503-2512. DOI 10.1016/S0140-6736(18)31115-2.

(165) GENOVESE, Mark C, FLEISCHMANN, Roy, COMBE, Bernard, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* [en ligne]. Juin 2018, Vol. 391, no 10139, p. 2513-2524. DOI 10.1016/S0140-6736(18)31116-4.

(166) FLEISCHMANN, Roy, PANGAN, Aileen L., SONG, In-Ho, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology* [en ligne]. 2019, Vol. 71, no 11, p. 1788-1800. DOI 10.1002/art.41032.

(167) SMOLEN, Josef S, PANGAN, Aileen L, EMERY, Paul, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *The Lancet* [en ligne]. Juin 2019, Vol. 393, no 10188, p. 2303-2311. DOI 10.1016/S0140-6736(19)30419-2.

(168) EBSCOhost | 137138507 | A PHASE 3, RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING UPADACITINIB MONOTHERAPY TO MTX MONOTHERAPY IN MTX-NAIVE PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS. [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://web.a.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=0303464X&AN=137138507&h=Tw2vsyJXL8pzZhOEeJf229EhCXmeB1lhF2m%2f%2fYDax080Q1oLvY3p8%2fy%2b6h2TdCpr2vEp89ozhKncV0kKbltOvg%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26pr>

ofile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d0303464X%26AN%3d137138507.

(169) THU0197 MONOTHERAPY WITH UPADACITINIB IN MTX-NAÏVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS AT 48 WEEKS FROM THE SELECT-EARLY STUDY | Annals of the Rheumatic Diseases [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://ard.bmj.com/content/78/Suppl\\_2/376?int\\_source=trendmd&int\\_medium=cpc&int\\_campaign=usage-042019](https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/376?int_source=trendmd&int_medium=cpc&int_campaign=usage-042019).

(170) Our filgotinib program in RA - Galapagos Annual Report 2017 [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <http://reports.glp.com/annual-report-2017/en/r-d/filgotinib/our-filgotinib-program-in-ra.html>.

(171) NAMOUR, Florence, DIDERICHSEN, Paul Matthias, COX, Eugène, et al. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Filgotinib (GLPG0634), a Selective JAK1 Inhibitor, in Support of Phase IIB Dose Selection. Clinical Pharmacokinetics [en ligne]. 2015, Vol. 54, no 8, p. 859-874. DOI 10.1007/s40262-015-0240-z.

(172) VANHOUTTE, Frédéric, MAZUR, Minodora, VOLOSHYN, Oleksandr, et al. Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Filgotinib, a Selective JAK-1 Inhibitor, After Short-Term Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of Two Randomized Phase IIa Trials. Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.) [en ligne]. 2017, Vol. 69, no 10, p. 1949-1959. DOI 10.1002/art.40186.

(173) Phase 1 and Phase 2 Data Confirm That GLPG0634, a Selective JAK1 Inhibitor, Has a Low Potential for Drug-Drug Interactions. Dans : ACR Meeting Abstracts [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://acrabstracts.org/abstract/phase-1-and-phase-2-data-confirm-that-glp0634-a-selective-jak1-inhibitor-has-a-low-potential-for-drug-drug-interactions/>.

(174) WESTHOVENS, R., ALTEN, R., PAVLOVA, D., et al. OP0224 Filgotinib (GLPG0634), An Oral Jak1 Selective Inhibitor Is Effective in Combination with Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results from A 24-Week Phase 2B Dose Ranging Study. Annals of the Rheumatic Diseases [en ligne]. Juin 2016, Vol. 75, no Suppl 2, p. 142-142. DOI 10.1136/annrheumdis-2016-eular.1954.

(175) KAVANAUGH, A., KREMER, J., PONCE, L., et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Annals of the Rheumatic Diseases* [en ligne]. Juin 2017, Vol. 76, no 6, p. 1009-1019. DOI 10.1136/annrheumdis-2016-210105.

(176) BESUYEN, R., KAVANAUGH, A., WESTHOVENS, R., et al. P525 Rheumatoid arthritis treatment with filgotinib: Week 156 safety and efficacy data from a phase 2b open-label extension study. *Journal of Crohn's and Colitis* [en ligne]. Oxford Academic, Janvier 2020, Vol. 14, no Supplement\_1, p. S452-S452. DOI 10.1093/ecco-jcc/jjz203.653.

(177) Effect of Filgotinib in Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://edhub-ama-assn-org.passerelle.univ-rennes1.fr/jn-learning/module/2738551>.

(178) BESUYEN, R., WALKER, D., WINTHROP, K., et al. P597 Pooled safety analyses from Phase 3 studies of filgotinib in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Crohn's and Colitis* [en ligne]. Oxford Academic, Janvier 2020, Vol. 14, no Supplement\_1, p. S497-S498. DOI 10.1093/ecco-jcc/jjz203.725.

(179) MARKHAM, Anthony et KEAM, Susan J. Peficitinib: First Global Approval. *Drugs* [en ligne]. Juin 2019, Vol. 79, no 8, p. 887-891. DOI 10.1007/s40265-019-01131-y.

(180) KIVITZ, A. J., GUTIERREZ-UREÑA, S. R., POILEY, J., et al. Peficitinib, a JAK Inhibitor, in the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in Patients With an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* [en ligne]. 2017, Vol. 69, no 4, p. 709-719. DOI 10.1002/art.39955.

(181) GENOVESE, Mark C., GREENWALD, Maria, CODDING, Christine, et al. Peficitinib, a JAK Inhibitor, in Combination With Limited Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* [en ligne]. 2017, Vol. 69, no 5, p. 932-942. DOI 10.1002/art.40054.

(182) TANAKA, Yoshiya, TAKEUCHI, Tsutomu, TANAKA, Sakae, et al. Efficacy and safety of

peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Annals of the Rheumatic Diseases* [en ligne]. BMJ Publishing Group Ltd, Octobre 2019, Vol. 78, no 10, p. 1320- 1332. DOI 10.1136/annrheumdis-2019-215163.

(183) TAKEUCHI, Tsutomu, TANAKA, Yoshiya, TANAKA, Sakae, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. *Annals of the Rheumatic Diseases* [en ligne]. BMJ Publishing Group Ltd, Octobre 2019, Vol. 78, no 10, p. 1305- 1319. DOI 10.1136/annrheumdis-2019-215164.

(184) TAKEUCHI, Tsutomu, TANAKA, Yoshiya, TANAKA, Sakae, et al. Safety and effectiveness of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis: interim data (22.7 months mean peficitinib treatment) from a long-term, open-label extension study in Japan, Korea, and Taiwan. *Arthritis Research & Therapy* [en ligne]. Mars 2020, Vol. 22, no 1, p. 47. DOI 10.1186/s13075-020-2125-2.

(185) GADINA, Massimo, SCHWARTZ, Daniella M. et O'SHEA, John J. Editorial: Decernotinib: A Next-Generation Jakinib. *Arthritis & Rheumatology* [en ligne]. Janvier 2016, Vol. 68, no 1, p. 31-34. DOI 10.1002/art.39463.

(186) FLEISCHMANN, Roy M., DAMJANOV, Nemanja S., KIVITZ, Alan J., et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Twelve-Week, Dose-Ranging Study of Decernotinib, an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, as Monotherapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* [en ligne]. 2015, Vol. 67, no 2, p. 334-343. DOI 10.1002/art.38949.

(187) GENOVESE, Mark C., VOLLENHOVEN, Ronald F. van, PACHECO-TENA, César, et al. VX-509 (Decernotinib), an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* [en ligne]. 2016, Vol. 68, no 1, p. 46-55. DOI 10.1002/art.39473.

(188) WESTHOVENS, Rene. Clinical efficacy of new JAK inhibitors under development. Just more of the same? *Rheumatology* [en ligne]. Février 2019, Vol. 58, no Supplement\_1,

p. i27-i33. DOI 10.1093/rheumatology/key256.

(189) Search of: itacitinib - List Results - ClinicalTrials.gov [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=itacitinib&cntry=&state=&city=&dist=.](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=itacitinib&cntry=&state=&city=&dist=)

(190) T. VIRTANEN, Anniina, HAIKARAINEN, Teemu, RAIVOLA, Juuli, et al. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. BioDrugs [en ligne]. Février 2019, Vol. 33, no 1, p. 15-32. DOI 10.1007/s40259-019-00333-w.

(191) Search of: PF06651600 - List Results - ClinicalTrials.gov [en ligne]. [s. d.]. Disponible : [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=PF06651600&cntry=&state=&city=&dist=.](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=PF06651600&cntry=&state=&city=&dist=)

(192) FORSTER, Michael, GEHRINGER, Matthias et LAUFER, Stefan A. Recent advances in JAK3 inhibition: Isoform selectivity by covalent cysteine targeting. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters [en ligne]. Septembre 2017, Vol. 27, no 18, p. 4229-4237. DOI 10.1016/j.bmcl.2017.07.079.

(193) CRI-net :: Fiches pratiques & eSessions SCRIPT:: Fiches pratiques du CRI : Prise en charge pratique des patients sous... :: inhibiteurs de Janus Kinases (JAKi) [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/prise-en-charge-patients-JAKi>.

(194) SCOTT, Ian C., HIDER, Samantha L. et SCOTT, David L. Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: How Real is the Risk? Drug Safety [en ligne]. Juillet 2018, Vol. 41, no 7, p. 645-653. DOI 10.1007/s40264-018-0651-5.

(195) NETGEN. Place des inhibiteurs des JAK dans la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. Dans : Revue Médicale Suisse [en ligne]. [s. d.]. Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2019/RMS-N-641/Place-des-inhibiteurs-des-JAK-dans-la-prise-en-charge-therapeutique-de-la-polyarthrite-rhumatoide>.

## Annexes

### Annexe 1 : Questionnaire HAQ



#### Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Nom du patient / numéro d'identification du cas (FID) / code-barre:

Moment du relevé:

1  Entrée 2  Sortie

Date du relevé:

\_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Notre intérêt est d'apprendre dans quelle mesure  votre maladie affecte votre qualité de vie  dans votre quotidien.

Cochez la réponse qui décrit le mieux votre capacité habituelle à accomplir les activités quotidiennes ci-après au cours  des trois derniers jours .

Veillez marquer  d'une  croix la case  correspondant à votre réponse.

#### Faire sa toilette et s'habiller

	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	In-capable de le faire
1. Etes-vous capable de vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
2. Etes-vous capable de vous laver les cheveux?.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

#### Se (re)lever

	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	In-capable de le faire
3. Etes-vous capable de vous lever d'une chaise sans utiliser les accoudoirs? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
4. Etes-vous capable de vous mettre au lit et vous lever du lit? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

**Manger**

	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	In-capable de le faire
5. Etes-vous capable de couper votre viande avec le couteau? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
6. Etes-vous capable de porter à votre bouche une tasse ou un verre plein? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
7. Etes-vous capable d'ouvrir une nouvelle «brique» de lait ou de jus de fruit? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

**Marcher**

	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	In-capable de le faire
8. Etes-vous capable de marcher en terrain plat à l'extérieur? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
9. Etes-vous capable de monter 5 marches? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

**Accessoires ou appareils**

10. Cochez toutes les activités pour lesquelles vous utilisez habituellement des **accessoires ou appareils**.

- a) Faire sa toilette et s'habiller (p.ex. chausse-pied, enfile-bouton, enfile-collants, etc.) .....
- b) Se (re)lever (p.ex. chaise avec accoudoirs, chaise spéciale) .....
- c) Manger (p.ex. couverts spéciaux) .....
- d) Marcher (p.ex. canne, béquilles, Rollator) .....

**Aide d'autres personnes**

11. Cochez toutes les activités pour lesquelles vous avez habituellement **besoin que quelqu'un vous aide**.

- a) Faire sa toilette et s'habiller .....
- b) Se (re)lever .....
- c) Manger .....
- d) Marcher .....

Notre intérêt est d'apprendre dans quelle mesure votre maladie affecte votre qualité de vie dans votre quotidien.

Cochez la réponse qui décrit le mieux votre capacité habituelle à accomplir les activités quotidiennes ci-après au cours des trois derniers jours.

Veillez marquer d'une croix la case  correspondant à votre réponse.

### Hygiène

	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	In-capable de le faire
12. Etes-vous capable de vous sécher entièrement? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
13. Etes-vous capable de prendre un bain dans une baignoire? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
14. Etes-vous capable de vous asseoir et vous relever des toilettes? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

### Atteindre et attraper un objet

	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	In-capable de le faire
15. Etes-vous capable d'atteindre et saisir un objet de 2 kg situé juste au-dessus de votre tête? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
16. Etes-vous capable de vous baisser pour ramasser un vêtement par terre?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

### Préhension

	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	In-capable de le faire
17. Etes-vous capable d'ouvrir une portière de voiture? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
18. Etes-vous capable de dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
19. Etes-vous capable d'ouvrir et fermer les robinets? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

### Autres activités

	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	In- capable de le faire
20. Etes-vous capable de faire vos courses?.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
21. Etes-vous capable de monter et descendre de voiture?.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
22. Etes-vous capable de faire des travaux ménagers(passer l'aspirateur, etc.) ou jardiner? .....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

### Accessoires ou appareils

23. Cochez toutes les activités pour lesquelles vous utilisez habituellement des **accessoires ou appareils**.

- a) Hygiène (p. ex. siège de baignoire, siège de WC surélevé).....
- b) Atteindre et attraper un objet (p.ex. pince ramasse objets).....
- c) Préhension (p. ex. poignée à clef, ouvre-bocaux).....
- d) Autres activités (p. ex. instrument à long manche permettant d'attraper les objets ou pince ramasse objets).....

### Aide d'autres personnes

24. Cochez toutes les activités pour lesquelles vous avez habituellement **besoin que quelqu'un vous aide**.

- a) Hygiène.....
- b) Atteindre et attraper des objets.....
- c) Saisir et ouvrir des objets.....
- d) Autres activités.....

## Annexe 2 : Liste des AINS administrés par voie systémique

Classe	Molécules	Noms commerciaux
<b>Salicylés</b>	acide acétylsalicylique	Alka Seltzer®
		Aspirine®(du Rhône/ UPSA)
		Aspro® / Asproflash®
	acide acétylsalicylique + lysine	Aspegic®
<b>Arylcarboxyliques</b>	acéclofénac	Cartrex®
	acide tiaprofénique	Surgam®
	alminoprofène	Minalfène®
	dexkétoprofène	Enantyum®
		Kettesse®
	diclofénac	Flector®
		Voltarène®
	etodolac	Lodine®
	fénoprofène	Nalgésic®
	flurbiprofène	Antadys®
		Cebutid®
	ibuprofène	Advil®
		Antarène®
		Ibupradol®
		Brufen®
		Nurofen® / Nureflex®
		Spifen® / Spedifen® / Upfen®
	ibuprofène + lysine	Nurofenflash® /Nurofenfem®
	kétoprofène	(bi-) profenid®
Profemigr®		
Toprec®		
nabumétone	Nabucox®	
naproxène	Apranax®	
	Naprosyne®	
<b>Oxicams</b>	méloxicam	Mobic®
	piroxicam	Feldène®
	piroxicam bétadex	Brexin®
		Cycladol®
	ténoxicam	Tilcotil®
<b>Coxibs</b>	celecoxib	Celebrex®
	etoricoxib	Arcoxia®
	parécoxib	Dynastat® (injectable)
<b>Fénamates</b>	acide méfénamique	Ponstyl®
	acide nifluminique	Nifluril®
<b>Indoliques</b>	indométacine	(Chrono-) indocid®
	sulindac	Arthrocin®

**PUREN, Juliette - Place des inhibiteurs des Janus Kinase dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde**

138 feuilles., 16 illustrations, 5 tableaux , 30 cm.- Thèse de pharmacie ; Rennes 1; 2020 ; N°

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique qui atteint plus de 200 000 personnes en France. Elle est responsable d'une destruction articulaire pouvant être la source d'un handicap fonctionnel et perturber la qualité de vie pour le patient.

Depuis ces 20 dernières années, la polyarthrite rhumatoïde a connu de nombreux progrès scientifiques. Avec une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie, de nouvelles cibles thérapeutiques ont pu être découvertes.

Récemment, une nouvelle classe thérapeutique a fait son apparition dans le traitement de la PR : les inhibiteurs des Janus Kinase. En ciblant des protéines kinases intracellulaires (les Janus Kinase ou JAK), les inhibiteurs vont bloquer la voie de signalisation et limiter la transcription de gènes codant des protéines inflammatoires ou impliquées dans les réactions auto-immunes. Actuellement, trois inhibiteurs de JAK ont été approuvés en 2ème intention pour le traitement de la PR. De nombreux autres sont en cours de développement.

The rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory rheumatism which affects more than 200 000 people in France. It is responsible for joint destruction that might be at the origin of functional disability and be source of difficulties in patient daily life. For 20 years, rheumatoid arthritis has known many scientific advancements. Those improvements about illness physiopathology have enable the discovery of new therapeutic targets.

Recently a new class of medication has emerged about rheumatoid arthritis treatment: Janus Kinase inhibitors. JAK are intracellulars proteins kinase. Inhibitors will block signalling pathway and restrain the gene transcription encoding inflammatory proteins or proteins involved into autoimmune reaction. Currently, in order to treat RA, 3 JAK inhibitors have been approved as second-line therapy, many others are under development.

Rubrique de classement :

Rhumatologie

Mots-clés :

Polyarthrite rhumatoïde, Janus Kinase, inhibiteurs, voie de signalisation JAK/STAT

Mots-clés anglais MeSH :

Rheumatoid arthritis, Janus Kinases, inhibitors, JAK/STAT signalling pathway

Président :

Pr Lagente Vincent

JURY :

Assesseurs :

Mme Martin-Chouly Corinne [directeur de thèse]

Mr Lagente Vincent [président du jury]

Mme Le Floch Catherine