

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Quel est l'intérêt des inhibiteurs de Janus kinases dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ?

Mathot, Camille

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Quel est l'intérêt des inhibiteurs de Janus kinases dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ?

Auteur : Camille Mathot
Promoteur : Dr Gilles Blondiaux
Année académique 2021-2022
Master en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

MATHOT Camille.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

Quel est l'intérêt des inhibiteurs de Janus Kinases dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ?

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Namur....., le 07 / 02 / 2022...

Signature de l'Etudiant,



Remerciements

Je tiens tout particulièrement à remercier mon promoteur, le docteur Gilles Blondiaux, pour son aide, ses conseils ainsi que sa disponibilité tout au long de l'élaboration de mon mémoire.

Je remercie Julie Carlier, pharmacienne, pour sa relecture et ses remarques pertinentes.

Enfin, je remercie mes parents pour leur soutien tout au long de mes études.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Table des matières

Remerciements	1
Liste des abréviations	5
1. Introduction	6
1.1. Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde (PR)	6
1.2. Physiopathologie	6
1.3. Symptômes	8
1.4. Étiologie	9
1.5. Diagnostic	10
1.5.1. Étape 1 : La recherche d'un rhumatisme inflammatoire	10
1.5.2. Étape 2 : Le diagnostic différentiel.....	11
1.5.3. Étape 3 : La prédiction de l'évolution de la PR.....	11
1.6. Évolution de la PR	12
1.7. Traitements	13
1.7.1. Médicaments antirhumatismaux conventionnels modificateurs de la maladie	14
1.7.2. Antirhumatismaux modificateurs de la maladie biologiques	16
1.7.3. Traitements de crise.....	19
2. Voie de signalisation JAK / STAT	20
2.1. Fonctionnement normal de cette voie	21
2.2. Implication de cette voie dans la PR	22
3. Inhibiteurs de Janus kinases (JAK)	22
3.1. Mécanisme d'action général	23
3.2. Tofacitinib (Xeljanz®)	23
3.2.1. Pharmacocinétique	24
3.2.2. Pharmacodynamique	25
3.2.3. Effets indésirables	25
3.2.4. Efficacité	26
3.3. Baricitinib (Olumiant®)	29
3.3.1. Pharmacocinétique	29
3.3.2. Pharmacodynamique	30
3.3.3. Effets indésirables	31
3.3.4. Efficacité	31
3.4. Upadacitinib (Rinvoq®)	34
3.4.1. Pharmacocinétique	34
3.4.2. Pharmacodynamique	35
3.4.3. Effets indésirables	35
3.4.4. Efficacité	36
3.5. Filgotinib (Jyseleca®)	39
3.5.1. Pharmacocinétique	39
3.5.2. Pharmacodynamique	40
3.5.3. Effets indésirables	40
3.5.4. Efficacité	41
4. Discussion	42

5. Conclusion	44
6. Méthodologie	45
7. Bibliographie	46

Liste des abréviations

ACR : American College of Rheumatology

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AICAR : AminoImidazole-4-CarboxAmide Ribonucléotide

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPCO : BronchoPneumopathie Obstructive Chronique

CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

CCP : Cyclic Citrullinated Peptide

CI : Complexe Immun

CRP : Protéine C Réactive

CYP : Cytochrome P450

DAS : Disease Activity Score

DMARD : Disease-Modifying AntiRheumatic Drug

EGF: Epidermal Growth Factor

ELISA : Enzym-Linked ImmunoSorbent Assay

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EULAR : European Alliance of Associations for Rheumatology

Fc: Fragment Cristallisable

FDA: Food and Drug Administration

GH: Growth Hormone

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

HAQ : Health Assessment Questionnaire

IgG: Immunoglobuline G

IL : InterLeukine

INF : Interferon

IPP : InterPhalangienne Proximale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

JH : Région d'Homologie JAK

LyB : Lymphocyte B

LyT : Lymphocyte T

MCP : Métacarpophalangienne

MMP : MétalloProtéinases Matricielles

MTP : MétaTarsoPhalangienne

PA : Principe Actif

PDGF: Platelet-Derived Growth Factor

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor- κ B Ligand

SH2 : Domaine d'Homologie Src 2

SI : Système Immunitaire

SOCS : Suppressors Of Cytokine Signaling

TNF : Factor Necrosis Facto

1. Introduction

1.1. Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde (PR)

La PR touche entre 0,5% et 1% de la population, elle apparaît plus souvent chez des personnes jeunes. Il s'agit de la maladie auto-immune systémique la plus fréquente en Belgique.

Cette pathologie touche généralement les personnes âgées entre 30 et 50 ans. C'est une maladie qui touche plus souvent les femmes, en effet, elles sont deux à trois fois plus concernées que les hommes. (*Clinique de l'Arthrite précoce et de la Polyarthrite rhumatoïde | Hôpital Erasme, s. d.*)

1.2. Physiopathologie

La PR est une maladie auto-immune, inflammatoire chronique et évolutive. Les principaux symptômes décrits sont la douleur, le gonflement et la raideur au niveau des articulations, ces derniers trouvent leur origine dans l'inflammation. Si les articulations restent enflammées sur du long terme, cela peut engendrer des dégâts et des déformations irréversibles qui peuvent mener à des handicaps. De plus, la membrane synoviale de l'articulation touchée peut s'épaissir. Les ligaments, os et cartilages qui entourent l'articulation peuvent également être atteints.

Les causes exactes du développement de la PR chez un patient sont inconnues. Une maladie auto-immune est une maladie qui trouve son origine dans un dysfonctionnement du système immunitaire (SI). En effet, le SI se retourne contre les cellules du soi. Dans le cas de la PR, ce dérèglement immunitaire provoque une inflammation au niveau des articulations et des tissus qui les entourent. (*Clinique de l'Arthrite précoce et de la Polyarthrite rhumatoïde | Hôpital Erasme, s. d.*)

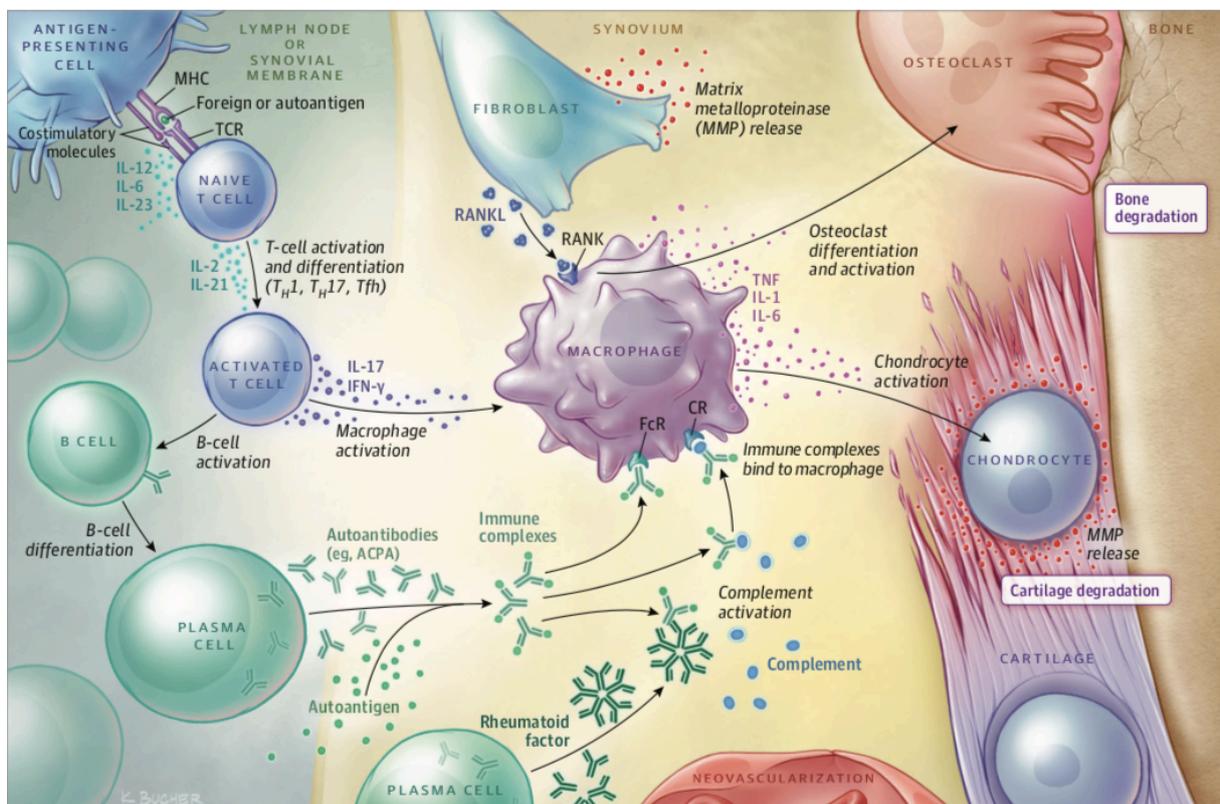
La physiopathologie de la PR trouve son origine dans l'activation des cellules endothéliales qui engendre une néovascularisation, c'est-à-dire une croissance de nouveaux vaisseaux sanguins. Ensuite, il y a une infiltration des lymphocytes T (LyT), des lymphocytes B (LyB) et des monocytes dans la membrane synoviale de l'articulation. La propagation des macrophages et des fibroblastes engendre la formation d'une couche synoviale hyperplasique, également appelée pannus. Cette synoviale épaissie va envahir l'os péri-articulaire, au niveau de la jonction entre l'os et le cartilage, entraînant une érosion de l'os et une détérioration du cartilage.

Des cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interleukine-6 (IL-6) induisent la production de molécules responsables des symptômes de la PR. Ces molécules sont les activateurs du récepteur du ligand du facteur nucléaire kappa-B (RANKL), les métalloprotéinases matricielles (MMP) et les prostaglandines.

Le RANKL, l'IL-6 et le TNF stimulent la production d'ostéoclastes dans la membrane synoviale ce qui augmente le risque de lésions osseuses.

La réponse inflammatoire est favorisée par des modifications épigénétiques comme la méthylation de l'ADN ou l'acétylation des histones. Certaines modifications post-traductionnelles peuvent perturber la tolérance immunitaire en produisant des néo-épitopes de protéines du soi comme les anticorps anti-protéines citrullinées (CCP) ou des anticorps anti-immunoglobuline G (IgG) comme le facteur rhumatoïde qui sont reconnus par le système immunitaire du patient. Ces autoanticorps peuvent engendrer la formation de complexe immuns (CI) qui eux vont activer le complément, ce qui va augmenter la réponse inflammatoire. Le facteur rhumatoïde renforce les CI formés par les anti-CCP ce qui augmente la réponse inflammatoire déjà provoquée par le CI et l'activation du complément. (Aletaha & Smolen, 2018)

Figure 1: Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la PR (Aletaha & Smolen, 2018)



Explication de la figure 1 :

De la gauche vers la droite, un autoantigène présente son épitope avec les molécules de costimulation à un LyT naïf, ceci brisant la tolérance du soi. Le LyT se différencie alors en LyT activé qui libère des cytokines comme l'interferon gamma ($INF\gamma$) et l'interleukine 17 (IL-17).

Ces cytokines vont activer les macrophages et les LyB. Les LyB activés peuvent produire des auto-anticorps contre par exemple des protéines citrullinées, ou ils peuvent aussi se différencier en plasmocytes qui sécrètent également ces auto-anticorps.

Ensuite, les auto-anticorps vont se lier à leurs auto-antigènes ce qui va former des CI dans la synoviale. Ces CI vont favoriser la production d'anticorps anti-IgG par les LyB, entraînant une augmentation de la taille des CI. Ces anticorps anti-IgG sont également appelés les facteurs rhumatoïdes. L'augmentation des CI a pour conséquence d'accroître l'activation du complément, donc l'inflammation. Les CI peuvent se lier à d'autres cellules comme les macrophages via la région du fragment cristallisable (Fc) des anticorps qui se lient au récepteur Fc du macrophage et aux récepteurs du complément.

Cette liaison active les macrophages qui vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF et l'IL-6. En présence de ces cytokines, les fibroblastes exprime le RANKL qui active les macrophages. Ces macrophages activés vont alors se différencier en ostéoclastes. Ces ostéoclastes vont dégrader l'os en commençant à la jonction entre l'os et le cartilage.

Les cytokines pro-inflammatoires activent les chondrocytes qui sécrètent alors des MMP. Les MMP sont des enzymes qui dégradent le cartilage. Les fibroblastes peuvent également libérer ces MMP. (Aletaha & Smolen, 2018)

Toute cette chaîne de réactions donne donc le foyer inflammatoire caractéristique de la PR.

1.3. Symptômes

La PR touche en particulier les mains, les poignets et les avant-pieds. Mais d'autres articulations peuvent également être atteintes comme les chevilles, les épaules, les coudes, les genoux et les hanches. C'est donc une maladie polyarticulaire et souvent symétrique. Les premiers symptômes de la PR peuvent être aussi bien apparaître lentement et progressivement que de manière brusque et rapide. (*Clinique de l'Arthrite précoce et de la Polyarthrite rhumatoïde | Hôpital Erasme, s. d.*)

Les symptômes les plus courants sont la douleur, la raideur et le gonflement articulaire, la diminution de l'amplitude des mouvements, la fatigue, le manque d'énergie, des difficultés dans les activités du quotidien (ouvrir un bocal, prendre un objet, ...). La douleur articulaire est souvent plus forte durant la nuit et au réveil. De plus, il faut plus de 30 minutes voire quelques heures avant que la raideur des articulations disparaisse le matin.

Le gonflement est généralement remarqué au niveau des poignets, des articulations métacarpophalangiennes (MCP), métatarsophalangiennes (MTP) et interphalangiennes proximales (IPP). Ce gonflement se situe uniquement au niveau de l'articulation, ce n'est pas l'entièreté du doigt qui est gonflé.

L'atteinte des articulations peut aller jusqu'à leur destruction et leur déformation, ce qui peut engendrer un handicap pour le patient. Il a été rapporté que la PR devient invalidante pour 20 à 25% des personnes atteintes.

Il a également été observé chez 10 à 30% des patients atteints de PR un syndrome sec c'est-à-dire une sécheresse au niveau des yeux et de la bouche.

Lorsque la PR n'est pas correctement prise en charge, il peut y avoir une apparition de signes extra-articulaires. Des nodules rhumatoïdes peuvent surgir sous la peau à proximité d'une articulation. Dans les cas les plus graves, une vascularite rhumatoïde peut se manifester.

Enfin, la PR peut engendrer d'autres comorbidités dues à l'inflammation chronique qu'elle provoque. Les problèmes cardio-vasculaires tels que l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, l'accident vasculaire cérébral (AVC) sont une des conséquences les plus souvent remarquées chez les patients atteints de PR. C'est la première cause de décès pour ces patients. (Aletaha & Smolen, 2018)

1.4. Étiologie

La cause de la PR est encore inconnue à l'heure actuelle. Cependant, plusieurs facteurs prédisposant ont été répertoriés.

Les facteurs environnementaux comme les virus, les bactéries, le tabac et les chocs émotionnels peuvent jouer un rôle.

Des facteurs génétiques peuvent également avoir une influence, bien que cette maladie ne soit pas héréditaire.

Des facteurs hormonaux telle qu'une modification hormonale comme par exemple lors d'une grossesse ou une ménopause ont aussi montré une influence sur le développement de la PR. (*Polyarthrite rhumatoïde - symptômes, causes, traitements et prévention*, s. d.)

1.5. Diagnostic

Le diagnostic n'est pas toujours évident au début de la maladie car les symptômes sont légers et les répercussions au niveau des prises de sang et radiographies ne sont pas encore visibles.

Il existe un accord international pour éviter le problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante. (Rahal et al., 2014)

Cet accord propose de décomposer la démarche diagnostique en trois étapes :

- Étape 1 : il faut reconnaître le début d'un rhumatisme inflammatoire qui pourrait correspondre à une possible PR.
- Étape 2 : il faut établir un diagnostic différentiel, c'est-à-dire éliminer la possibilité que ce soit un autre rhumatisme inflammatoire.
- Étape 3 : il faut rechercher les facteurs pronostiques qui permettent de prédire l'évolution vers une PR chronique et destructrice.

1.5.1. Étape 1 : La recherche d'un rhumatisme inflammatoire

S'il y a une suspicion d'un possible rhumatisme inflammatoire, le diagnostic va être essentiellement clinique. Tout d'abord, il faut recherche des synovites qui peuvent se caractériser par un gonflement articulaire tendu et qui est résistant au toucher. Au début de la maladie, ces synovites sont observées de manière plus fréquente au niveau des articulations des mains et des pieds. Ces signes n'étant pas toujours directement visibles à l'œil, une échographie ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être utiles.

Dans la pratique courante, des signes cliniques ont été mis en avant pour faciliter le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire débutant :

- Le dérouillage matinal, c'est-à-dire le temps qu'il faut pour que la raideur articulaire disparaisse au réveil, est de plus de 30 minutes.
- Trois articulations minimums sont gonflées.
- Une douleur est ressentie au squeeze test. C'est un test qui consiste à appliquer une pression transverse au niveau de l'articulation MCP ou l'articulation MTP. (Rahal et al., 2014)

1.5.2. Étape 2 : Le diagnostic différentiel

Pour cette étape, le clinicien va rechercher les signes qui pourraient préciser le diagnostic. Dans un premier temps des signes étiologiques, par exemple les femmes fumeuses de 30 à 50 ans ont plus de risques de développer une PR. Il analysera la topographie des articulations potentiellement touchées dans le but de savoir quels examens complémentaires sont à prescrire. (Rahal et al., 2014)

1.5.3. Étape 3 : La prédiction de l'évolution de la PR

Les études ont démontré que les seuls facteurs ayant un intérêt dans le diagnostic positif de la PR sont les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-CCP et la présence aux radiographies des mains et des avant-pieds d'érosions.

Les facteurs rhumatoïdes sont des anticorps souvent de type IgM mais aussi quelquefois de type IgA, IgE, IgD ou IgG. Ces facteurs ne sont pas très spécifiques, c'est pour cela qu'on les retrouve dans différentes infections chroniques comme l'hépatite C ou dans des maladies inflammatoires comme le lupus ou le syndrome de Gougerot-Sjorgen. Donc, la présence d'un facteur rhumatoïde n'est pas suffisante pour confirmer le diagnostic de la PR.

Les anti-CCP sont le biomarqueur le plus spécifique de la PR. Le test le plus souvent utilisé pour démontrer la présence d'antipeptides citrullinés est la méthode de dosage enzym-linked immunosorbent assay (ELISA) anti-CCP2. Il s'agit d'un test qui utilise des peptides synthétiques citrullinés cycliques comme antigènes. Ces peptides synthétiques sont modifiés pour augmenter la reconnaissance par les anti-CCP. Ces anticorps peuvent déjà être présents plusieurs années avant le début des symptômes cliniques. De plus, les anti-CCP sont également

intéressants pour le pronostic de la maladie. La présence d'anti-CCP est un marqueur de sévérité de la PR, c'est-à-dire, qu'il y a davantage d'articulations gonflées, de signes extra-articulaires, un plus grand risque d'évolution vers la destruction articulaire, ... (Rahal et al., 2014)

Si lors du diagnostic de la PR, il y a déjà une présence d'érosions au niveau des articulations cela peut indiquer une PR potentiellement sévère. En effet, les lésions articulaires s'étalent normalement sur plusieurs années, mais dans les formes plus graves ces lésions apparaissent beaucoup plus vite et ces patients peuvent en l'espace d'un ou deux ans, développer une polyarthrite généralisée qui est très inflammatoire et très destructive. Ces patients sont dès lors beaucoup plus à risque d'évoluer vers une vascularite ou vers d'autres problèmes extra-articulaires. (Rahal et al., 2014)

1.6. Évolution de la PR

Chaque patient est unique et présente donc une évolution individuelle. Cependant, 3 types d'évolutions sont observées dans cette pathologie.

- L'évolution monocyclique : durant ce stade, une seule poussée est observée suivie d'une rémission prolongée.
- L'évolution polyclinique : les poussées alternent avec les phases de rémission.
- L'évolution évolutive : il n'y a pas de rémission, l'atteinte est continue.

Il existe deux systèmes de mesure pour suivre l'évolution de la PR.

Tout d'abord, il y a le score d'activité de la maladie (DAS 28), qui évalue l'état de 28 articulations ce qui permet au rhumatologue d'estimer de façon objective la progression de la PR ou l'effet d'un traitement. Il s'agit donc d'un score qui évalue l'activité de la maladie.

Ensuite, il y a le score du questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ) qui a pour but de connaître les conséquences de la PR sur les activités de la vie de tous les jours du patient. Ce test n'est pas spécifique à la PR, il peut également être utilisé dans d'autres pathologies comme l'arthrite psoriasique, par exemple. (*Polyarthrite rhumatoïde - symptômes, causes, traitements et prévention*, s. d.)

A l'heure actuelle avec les traitements à disposition, il est plutôt rare d'observer des formes graves de PR en Europe.

Cependant, la PR peut provoquer d'autres soucis que les problèmes articulaires, des manifestations cardio-vasculaires peuvent également survenir. En effet, une augmentation de la survenue des maladies cardio-vasculaires a été notifiée chez les patients atteints de la PR. L'inflammation systémique est à l'origine de cette augmentation de complications. Les recommandations de l'alliance européenne des associations de rhumatologie (EULAR) sont utilisées pour évaluer le risque de développer une maladie cardio-vasculaire. Elles sont par ailleurs utilisées dans la PR, l'arthrite psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. (Charles-Schoeman, 2012)

L'atteinte pulmonaire interstitielle diffuse est une atteinte extra-articulaire qui est le plus souvent observée chez les patients atteints de PR. Le problème avec cette manifestation est qu'elle reste longtemps asymptomatique et donc difficile à diagnostiquer. Elle représente une surmortalité importante chez ces patients. (Abdellaoui et al., 2020)

De plus, la PR augmente le risque de développer un lymphome. En effet, l'activité inflammatoire cumulée de cette maladie favorise la survenue possible d'un lymphome. (Mariette, 2009)

1.7. Traitements

A l'heure d'aujourd'hui, il n'existe pas de traitement qui permet de guérir de la PR. Les médicaments sur le marché pour la PR servent à contrôler les symptômes, prévenir les poussées inflammatoires et limiter les dégâts de la maladie. L'objectif de ces traitements est donc de maintenir une certaine qualité de vie pour le patient.

Les médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARDs) constituent la base du traitement de fond, ils ont pour but de contrôler l'inflammation et ainsi de prévenir les dégâts articulaires. Les médicaments classiques sont le méthotrexate qui est le DMARD le plus utilisé à l'heure actuelle, le léflunomide, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine. Des molécules biologiques telles que les anti-TNF α , anti-IL6, les agonistes du CTLA4 et le rituximab sont également utilisées.

Généralement les DMARDs sont utilisés en association avec des traitements anti-inflammatoires systémiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticostéroïdes et des anti-inflammatoires locaux comme des injections intra-articulaires de

cortisone, il s'agit de traitements symptomatiques donc des traitements de crise. (*Clinique de l'Arthrite précoce et de la Polyarthrite rhumatoïde | Hôpital Erasme, s. d.*)

1.7.1. Médicaments antirhumatismaux conventionnels modificateurs de la maladie

1.7.1.1. Méthotrexate

Dans le traitement de la PR, il est prescrit à faibles doses, c'est-à-dire entre 7,5 et 20 mg une fois par semaine. Les effets de ce médicament peuvent s'observer dans les 4 semaines suivant le début du traitement, mais ses résultats peuvent encore augmenter durant les 6 à 12 mois suivants. Il existe plusieurs voies d'administration pour ce principe actif (PA) : orale, sous-cutanée, intraveineuse et intramusculaire. Le méthotrexate est le traitement de fond pour lequel le taux de maintenance est le plus important. En effet, environ 50% des patients sont toujours traités par le méthotrexate après 3 à 5 ans. (*Polyarthrite rhumatoïde - symptômes, causes, traitements et prévention, s. d.*)

Le méthotrexate est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, qui perturbe la voie métabolique de l'acide folique. De plus, il inhibe également l'aminimidazole-4-carboxamide ribonucléotide (AICAR) transformylase. Cette inhibition augmente le taux de AICAR dans l'organisme ce qui provoque la libération d'adénosine. L'adénosine supprime alors l'inflammation en agissant comme un puissant médiateur anti-inflammatoire. Ce PA a également un effet sur la réponse immunitaire cellulaire et humorale. (Destiani et al., 2021)

Les patients qui sont sous méthotrexate doivent prendre également de l'acide folique étant donné que le méthotrexate est un antagoniste de cette vitamine. Cette supplémentation est mise en place pour limiter la toxicité de ce PA. Les effets indésirables du méthotrexate sont des nausées, des vomissements, des ulcères buccaux, une dépression médullaire, ... Par ailleurs, la prise d'acide folique permet une amélioration de la compliance. En effet, 7 à 30% des patients qui sont sous méthotrexate abandonnent leur traitement à cause des effets indésirables. Il existe deux posologies pour l'acide folique. Soit le patient prend 1mg tous les jours, soit il prend en une fois 5 à 10mg le lendemain de la prise de méthotrexate. (*CBIP | Folia, s. d.*)

Au vu de la toxicité de ce médicament, il est nécessaire de faire des contrôles réguliers des paramètres hématologiques, de l'ionogrammes, de la fonction hépatique et de la fonction rénale.

Ce médicament est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes, les insuffisants rénaux graves, les alcooliques. Il est également contre-indiqué en cas d'infection grave comme

la tuberculose et en cas de dyscrasie sanguine préexistante. (CBIP | *Méthotrexate (à faibles doses)*, s. d.)

Le méthotrexate est toujours le traitement de premier choix à l'heure actuelle. (Dogne J-M et al., 2020)

1.7.1.2. Sulfasalazine

Elle est utilisée dans les formes moins évolutives de PR. Elle est utilisée soit en combinaison soit en alternative du méthotrexate. Son dosage est de 2 à 3 g par jour par voie orale, tous les jours. Elle peut être administrée même en cas de grossesse mais une supplémentation en acide folique sera alors requise. Étant donné que la sulfasalazine est un antagoniste de l'acide folique, cette perte est complétée pour éviter une anomalie congénitale. (CBIP | *Pathologies ostéo-articulaires*, s. d.)

La sulfasalazine obtient son effet thérapeutique via plusieurs mécanismes d'actions. Elle diminue le taux d'Ig dans l'organisme, elle inhibe la fonction neutrophile et elle inhibe également l'activation du NF- κ B.

Les effets indésirables de ce médicament sont généralement des troubles gastro-intestinaux comme la nausée, la diarrhée, les vomissements et des troubles hématologiques comme la neutropénie ou la thrombocytopénie. (Abbasi et al., 2019)

La sulfasalazine est généralement utilisée en association ou en alternative du méthotrexate pour le traitement de la PR. (Dogne J-M et al., 2020)

1.7.1.3. Léflunomide

Ce PA est un agent immunomodulateur avec des propriétés antiprolifératives. En effet, le léflunomide intervient dans la synthèse des pyrimidines qui sont essentielles pour l'activation des Ly.

La dose journalière est de 10 à 20mg en une seule prise par voie orale. Ce médicament est prescrit aux patients chez qui le méthotrexate ne convient plus. (Abbasi et al., 2019)

Pour ce traitement, il faut surveiller régulièrement la fonction hépatique et la numération globulaire avant le début de la médication, toutes les 2 semaines durant les 6 premiers mois de traitement et ensuite toutes les 8 semaines.

Ce médicament est contre-indiqué lors d'une grossesse car il y a un risque de tératogénéicité. Toutes les patientes prenant ce PA devront être sous contraception et elles devront le rester jusqu'à deux ans suivants l'arrêt du traitement.

Il s'agit d'une substance hépatotoxique c'est-à-dire qu'elle peut engendrer une hépatite ou une cholestase qui peut évoluer jusqu'à une nécrose hépatique aiguë ou encore une insuffisance hépatique. Le léflunamide étant un substrat du cytochrome P450 (CYP) 1A2 et CYP2C19, il faut éviter d'administrer d'autres substances inhibitrices de ces cytochromes car cela engendrerait une augmentation des effets indésirables dont le risque hépatotoxique. (CBIP | *Pathologies ostéo-articulaires*, s. d.)

1.7.1.4. Hydroxychloroquine

Elle est utilisée dans les formes peu sévères de la PR et plutôt chez les personnes âgées. Le dosage est de 200 à 400mg par jour par voie orale. Ce PA est souvent utilisé en association avec un autre DMARD. (CBIP | *Pathologies ostéo-articulaires*, s. d.)

L'hydroxychloroquine possède des propriétés immunomodulatrices directes, elle améliore également l'hyperlipidémie et l'hyperglycémie et elle protège contre les infections chez les patients atteints de PR. Le mécanisme d'action par lequel ce PA exerce ses effets thérapeutiques n'est pas encore complètement élucidé. (Schrezenmeier & Dörner, 2020)

Un examen ophtalmologique doit être réalisé avant l'instauration du traitement, après 5 ans sous ce PA et finalement tous les ans. Ce test est réalisé car l'hydroxychloroquine peut provoquer une potentielle rétinopathie et ce risque s'accroît avec la dose cumulative. (Dogne J-M et al., 2020)

1.7.2. Antirhumatismaux modificateurs de la maladie biologiques

1.7.2.1. Inhibiteurs du TNF- α

Il existe plusieurs médicaments de cette classe sur le marché belge tels que l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab, l'etanercept et le golimumab. (CBIP | *Inhibiteurs du TNF*, s. d.)

Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF- α qui a un rôle dans la progression de la PR. (Abbasi et al., 2019)

Pour l'infliximab l'administration se fait par perfusion intraveineuse, donc en milieu hospitalier sauf pour le Remsima® qui s'administre en sous-cutanée. Pour les quatre autres PA, il s'agit d'une injection sous-cutanée également. (CBIP | *Inhibiteurs du TNF*, s. d.)

Ils sont utilisés seuls ou en association avec le méthotrexate selon de degré de sévérité de la maladie. Ces médicaments sont utilisés en association pour diminuer le risque de formation d'anticorps anti-médicaments qui nuisent à l'efficacité du traitement. Cette formation d'anticorps a surtout été observée pour l'adalimumab et l'infliximab. (van Schouwenburg et al., 2013)

Les effets thérapeutiques se manifestent de façon plus rapide et plus efficace qu'avec le méthotrexate. L'utilisation de ces PA est réservée aux PR sévères car il s'agit de médicaments très onéreux.

Il faut être vigilant aux signes d'une possible infection chez ces patients car elle peut avoir de graves répercussions. (*Polyarthrite rhumatoïde - symptômes, causes, traitements et prévention*, s. d.)

Ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'infection active comme la tuberculose et en présence d'une insuffisance cardiaque modérée ou sévère. De plus, il est contre-indiqué d'administrer un vaccin vivant aux patients sous inhibiteur du TNF α et il est déconseillé d'administrer un vaccin vivant à un nourrisson de moins de 6 mois dont la mère était traitée par ce type de PA durant la grossesse. (CBIP | *Inhibiteurs du TNF*, s. d.)

1.7.2.2. Antagonistes de l'IL-6

Il s'agit d'anticorps monoclonaux comme le tocilizumab ou le sarilumab. Ils inhibent l'action de l'IL-6, une cytokine qui a un rôle dans l'inflammation. Généralement, ils sont utilisés en association avec le méthotrexate mais ils peuvent aussi être utilisés seuls dans certains cas. Leur administration se fait par voie intraveineuse ou en sous-cutanée. (*Polyarthrite rhumatoïde - symptômes, causes, traitements et prévention*, s. d.)

Ces médicaments engendrent plusieurs effets indésirables comme des troubles hématologiques, des troubles hépatiques, des troubles lipidiques, une diverticulite avec perforation, ...

Il faut également être attentif au risque d'infection pour ces patients car ce traitement étant immunosuppresseur, leur SI ne peut pas se défendre correctement contre les agents pathogènes.

Ces infections peuvent donc avoir des issues fatales si elles ne sont pas rapidement prises en charge. Ces médicaments sont dès lors contre-indiqués en cas d'infection. L'administration de vaccin vivant atténué est également contre-indiquée durant ce traitement. (CBIP | *Inhibiteurs des interleukines*, s. d.)

1.7.2.3. Rituximab

C'est un anticorps monoclonal qui va se lier de manière spécifique à l'antigène transmembranaire CD20 des LyB, ce qui va induire la lyse de ces Ly soit par cytotoxicité dépendante du complément, soit par cytotoxicité induite par les anticorps ou par apoptose. Il est utilisé en association avec le méthotrexate pour les patients dont leurs précédents traitements avaient échoué. Il est administré à l'hôpital en intraveineuse. (*Polyarthrite rhumatoïde - symptômes, causes, traitements et prévention*, s. d.) (*mabthera-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

Ce PA peut engendrer des effets indésirables sévères comme une leuco-encéphalopathie multifocale progressive, un syndrome de lyse tumorale et une toxicité cardiaque. Ce médicament est donc contre-indiqué pour les patients présentant des problèmes cardiaques sévères. (CBIP | *Anticorps monoclonaux*, s. d.)

1.4.2.3. Abatacept

Il s'agit d'un médicament qui cible les LyT en bloquant la co-stimulation ce qui empêche l'activation des LyT. Il inhibe spécifiquement la voie de signalisation CD80/CD86, il a été rapporté que cette inhibition a un impact plus important sur la réponse des LyT naïfs par rapport à la réponse des LyT mémoires. (Abbasi et al., 2019)(*orencia-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

Il est utilisé en association avec le méthotrexate lorsque les traitements de fond conventionnels ne sont pas suffisants. Il est aussi administré soit par voie intraveineuse, soit en injections sous-cutanées. Il faut également faire attention au risque d'infection avec ce PA. (*Polyarthrite rhumatoïde - symptômes, causes, traitements et prévention*, s. d.)

Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse, d'infection active ou en association avec un inhibiteur de TNF- α . Il est déconseillé d'administrer un vaccin vivant à un patient sous abatacept et ce jusqu'à 3 mois après l'arrêt de la médication. (CBIP | *Abatacept*, s. d.)

1.7.3. Traitements de crise

1.7.3.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS ont leur place dans le traitement de crise au vu de leurs propriétés anti-inflammatoires et antalgiques. Par contre, ils ne sont utilisés que pour soulager les symptômes, ils n'ont pas d'effets sur l'évolution de la PR. Donc, ils ne sont administrés que lors de périodes de crise.

Ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables. Leurs effets secondaires les plus fréquents sont des problèmes digestifs tels que des maux d'estomac, des nausées, des troubles de la digestion, ... Il faut être attentifs aux effets secondaires chez les personnes âgées qui y sont particulièrement sensibles.

Beaucoup de molécules sont disponibles sur le marché belge : ibuprofène, flurbiprofène, diclofénac, célécoxib, acéclofénac, ... (*Polyarthrite rhumatoïde - symptômes, causes, traitements et prévention*, s. d.)

1.7.3.2. Corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés pour leur propriété anti-inflammatoire, ils ont un rôle essentiel dans la prise en charge de la PR.

Ils sont utilisés durant les premiers mois de la pathologie à faibles doses pour soulager les symptômes de façon rapide et efficace. La posologie est ensuite ajustée progressivement tout en essayant d'atteindre le dosage minimal efficace.

Ils sont la plupart du temps utilisés par voie orale, l'administration par voie intraveineuse se fait à en milieu hospitalier et sont réservés aux cas particuliers de PR.

Les patients bénéficiant d'une corticothérapie supérieure à 3 mois doivent avoir un suivi régulier de leur densité osseuse car il y a un risque plus important de développer de l'ostéoporose. Des suppléments en calcium et en vitamine D peuvent être prescrits pour prévenir l'apparition de l'ostéoporose. (*Polyarthrite rhumatoïde - symptômes, causes, traitements et prévention*, s. d.)

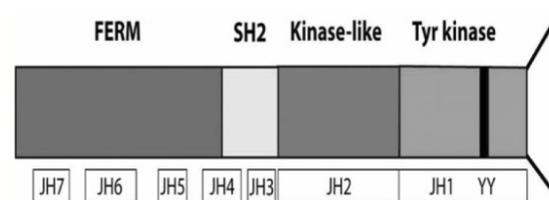
Les recommandations préconisent l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique (comme les bisphosphonates) pour les patients traités par corticothérapie sur le long terme. (Ashai & Harvey, 2020)

2. Voie de signalisation JAK / STAT

Les Janus kinases (JAK) font parties de la famille des kinases, ce sont des enzymes qui catalysent les réactions de phosphorylation. Le transducteur de signal et activateur de transcription (STAT) est un facteur de transcription. (Villarino et al., 2017)

Les JAK et le facteur de transcription STAT constituent une voie de signalisation rapide entre la membrane d'une cellule et son noyau. Ce module de signalisation a un rôle majeur dans le bon fonctionnement du système immunitaire chez l'homme. En effet, cette voie joue un rôle dans la prolifération et la différenciation cellulaire, l'apoptose et la régulation immunitaire. (Xin et al., 2020)

Figure 2 : Les régions d'homologie JAK (JH) et le site de site de phosphorylation JAK3 (Malemud, 2018)



Il existe 4 types de JAK : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Trois sont exprimés de manière ubiquitaire dans l'organisme, il s'agit de JAK1, JAK2 et TYK2. Tandis que JAK3 se trouve principalement dans les cellules hématopoïétiques. Les JAK ont en commun une région structurale appelée région d'homologie JAK (JH), comme illustré sur la figure 2. Sur la figure, les JH vont de JH1 à JH7 en se basant sur leur domaine structurel en allant de l'extrémité carboxy vers l'extrémité amino. Il a été rapporté que les régions JH4 et JH7 sont essentielles pour contrôler les interactions entre les JAK et avec d'autres protéines kinases. Elles sont également importantes pour la liaison à leur récepteur, pour l'activité catalytique, leur autophosphorylation et parfois pour supprimer leur activité. (Malemud, 2018)

Pour le facteur de transcription STAT, il existe 7 types différents : STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B et STAT6. Il s'agit d'un facteur de transcription classique, c'est-à-dire qu'il utilise directement les éléments régulateurs de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de ce fait il contrôle la transcription des gènes.

Par ailleurs, il a été remarqué qu'une suractivité de la voie JAK/STAT était liée à l'apparition de tumeurs malignes ainsi que de pathologies immunitaires et inflammatoires. (Xin et al., 2020)

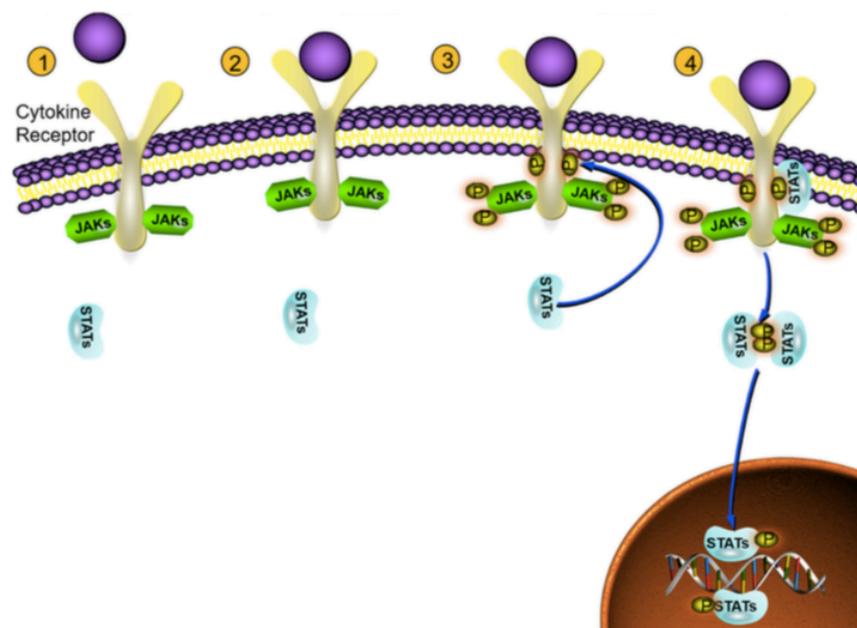
2.1. Fonctionnement normal de cette voie

Cette voie est composée de 3 éléments principaux : des récepteurs associés à des tyrosines kinase, les JAK et les STAT.

Il s'agit d'une voie qui est stimulée par plusieurs cytokines dont par exemple l'IL-6, l'IL-2 ou les interférons (INF). Des facteurs de croissances comme le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), l'hormone de croissance (GH), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) ou encore le facteur de croissance épidermique (EGF) peuvent également transmettre un signal via cette voie.

Les récepteurs de cette voie ont comme caractéristique de ne pas avoir d'activité kinase mais ils possèdent un site de liaison intracellulaire pour les JAK qui sont des protéines tyrosines kinases non réceptrices. (Malemud, 2018)

Figure 3: Schéma de la voie de signalisation JAK/STAT (Xin et al., 2020)



Le début du signal commence par un ligand qui va se coupler au récepteur au niveau extracellulaire de la membrane, entraînant la dimérisation du récepteur ce qui permet aux JAK de venir se fixer au niveau du domaine catalytique du récepteur. Ensuite, les JAK phosphorylent les résidus tyrosine de ce domaine ce qui permet au facteur de transcription STAT de venir s'y fixer via son domaine d'homologie Src 2 (SH2). Les STAT vont alors être phosphorylés à leur tour en conservant leur domaine SH2.

Ensuite, les facteurs de transcriptions dimérisés rejoignent le noyau pour réguler l'expression des gènes qui répondent aux cytokines en se combinant à des parties d'ADN spécifiques. Ces facteurs peuvent donc inhiber ou activer la transcription de ces gènes. (Xin et al., 2020)

2.2. Implication de cette voie dans la PR

Dans la PR, la voie de signalisation JAK/STAT est continuellement stimulée. Il a été remarqué que les suppresseurs de la signalisation des cytokines (SOCS) régulent de façon négative la JAK/STAT. Dans le cas de la PR, le contrôle négatif de l'activation de la protéine STAT via la voie SOCS est déficient. (Malemud, 2018)

Une étude a démontré que la voie JAK/STAT activée par l'INF- γ provoque une résistance à l'apoptose au niveau des cellules synoviales ce qui engendre donc une quantité trop importante de cellules synoviales ce qui amène à une membrane synoviale hyperplasique. En effet, cette voie de signalisation régule les cytokines pro-inflammatoires. Par conséquent, sa suractivation engendre les lésions tissulaires de la PR dues à l'inflammation provoquée.

Il a également été rapporté que l'IL-6 et STAT3 étaient systématiquement activés en cas de PR. L'IL-6 est considérée comme un élément clé ayant un rôle dans la destruction inflammatoire des articulations. (Xin et al., 2020)

Le facteur STAT3 est un facteur pathogène dans cette maladie car il favorise l'angiogenèse, inhibe l'apoptose des fibroblastes et favorise l'expression de certaines MMP.

Les polymorphismes au niveau du facteur STAT4 sont également associés à la PR. (Ciobanu et al., 2020)

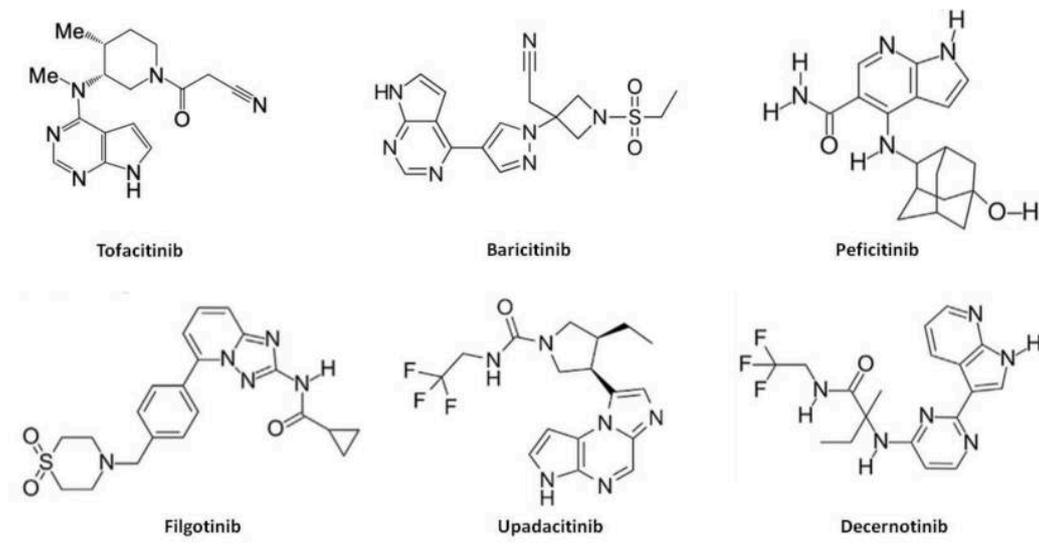
3. Inhibiteurs de Janus kinases (JAK)

Les inhibiteurs de JAK font partie de la dernière classe de médicament mise sur le marché pour le traitement de fond de la PR. Il s'agit de médicaments antirhumatismaux modificateurs synthétiques ciblés de la maladie. Ce type de traitement est administré aux patients chez qui les DMARD conventionnels ont échoué ou ne leur conviennent pas.

A l'heure actuelle, il y a 4 molécules de cette classe sur le marché belge : le tofacitinib (Xeljanz®), le baricitinib (Olumiant®), l'upadacitinib (Rinvoq®) et le filgotinib (Jyseleca®). (CBIP | *Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologique...*, s. d.)

Le tofacitinib et le baricitinib sont considérés comme des inhibiteurs de JAK de première génération. L'upadacitinib et le filgotinib sont des inhibiteurs de JAK de deuxième génération ainsi que le peficitinib, decernotinib et itacinib qui ne sont pas encore disponibles sur le marché belge. (Angelini et al., 2020)

Figure 4: Structure moléculaire des différents inhibiteurs de JAK (Angelini et al., 2020)



3.1. Mécanisme d'action général

Ces molécules agissent en empêchant la liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) sur la JAK ce qui interrompt la cascade de signalisation intracellulaire. (Angelini et al., 2020)

La régulation négative de cette cascade de signalisation empêche donc l'activation des cellules immunitaires et leur transition en un phénotype pro-inflammatoire.

3.2. Tofacitinib (Xeljanz®)

Il s'agit d'un inhibiteur de JAK non sélectif, il inhibe principalement JAK1/JAK3 et de façon moins importante JAK2/TYK2. Il agit en interagissant avec le site conformationnel actif où l'ATP doit normalement se lier, au niveau du domaine tyrosine kinase JH1. (Harrington et al., 2020)

Le tofacitinib est le premier inhibiteur de JAK à avoir reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM). Il a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis en 2012. Cependant, il n'a été approuvé par l'agence européenne du médicament (EMA) qu'en 2017 après plusieurs années de pharmacovigilance aux États-Unis. (Angelini et al., 2020)

Il est également prescrit pour le traitement du rhumatisme psoriasique, de la rectocolite hémorragique, de la spondylarthrite ankylosante et de l'arthrite juvénile idiopathique. (*xeljanz-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

Ce traitement est administré par voie orale, le dosage recommandé est de 5 mg deux fois par jour chez des patients atteints d'une PR modérément à sévèrement active. Il existe également une forme à libération prolongée contenant 11mg de tofacitinib, ce dosage permet de prendre ce médicament en une seule prise par jour. (Angelini et al., 2020)(*xeljanz-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

3.2.1. Pharmacocinétique

○ Absorption

Le temps d'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) du tofacitinib est de 0,5 à 1h et il a un temps de demi-vie (T_{1/2}) de 3,2h. L'état d'équilibre est atteint après 1 à 2 jours après la première prise. (Angelini et al., 2020)

La biodisponibilité orale est de 74%. La prise du tofacitinib durant un repas ne change pas les valeurs de l'aire sous la courbe (AUC) mais cela diminue de 32 % la concentration maximale (C_{max}). (*xeljanz-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

○ Distribution

Le volume de distribution (V_d) est en moyenne de 87L après une administration intraveineuse. La distribution entre les globules rouges et le plasma est égale. Environ 40% du PA est lié aux protéines plasmatiques. (Angelini et al., 2020)

○ Métabolisme

Cette molécule est métabolisée dans le foie, principalement par le CYP3A4 et de façon moins importante par le CYP2C19. La dose de tofacitinib journalière doit donc être réduite en cas de prise concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 comme par exemple le kétoconazole. Il faut également diminuer le dosage en cas de prise concomitante d'un médicament qui est un inhibiteur puissant du CYP2C19 et un inhibiteur modéré du CYP3A4 comme par exemple le fluconazole. (Angelini et al., 2020) (*xeljanz-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

- Élimination

L'élimination du PA se fait majoritairement par l'appareil gastro-intestinal et 30% des métabolites inactifs sont éliminés par les reins. La clairance rénale du tofacitinib est de 124mL/min et la clairance hépatique est de 289mL/min. (Angelini et al., 2020)

3.2.2. Pharmacodynamique

Le tofacitinib a pour effet de diminuer l'expression du gène IL-6 après une durée de traitement de 12 à 24 semaines. Il a également été observé une diminution significative des taux sériques des cytokines IL-17, IL-6, TNF- α , INF- γ et une augmentation du taux d'IL-35 après quatre semaines de traitement. De plus, ce PA possède un effet sur l'expression des molécules costimulatrices CD80/CD86, ce qui supprime l'action des cellules présentatrices d'antigènes et empêche la libération d'INF de type I. (Angelini et al., 2020)

L'inhibition de JAK1 et de JAK3 permet d'atténuer la signalisation des IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 ainsi que celle des INF de type I et II, ce qui engendre une diminution de l'inflammation via une modulation de la réponse immunitaire.

Une réduction des cellules NK CD16/56+ dans l'organisme a également été observée chez les patients sous tofacitinib, cette réduction atteint son maximum après environ 6 à 10 semaines de médication.

Après une durée d'environ 5 ans de traitement, une diminution médiane de 28% de la numération des CD4+ est rapportée ainsi qu'une diminution médiane de 27% pour la numération des CD8+.

Une réduction rapide des concentrations de la protéine C réactive (CRP) est observée peu de temps après le début du traitement et est maintenue tout le long de la médication. (*xeljanz-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

3.2.3. Effets indésirables

Le profil d'innocuité du tofacitinib et des inhibiteurs de JAK en général est plus ou moins similaire à celui des DMARD biologiques.

Selon une analyse faite sur 7061 patients exposés au tofacitinib, les effets indésirables les plus courants étaient les infections à raison de 56,2%. Les infections virales des voies respiratoires

supérieures étaient les plus courantes, avec une fréquence 17,3%. Ensuite, les infections des voies urinaires (11,8%) et des bronchites (11,3%) ont également été souvent observées.

Parmi les événements indésirables graves, les plus courants étaient la pneumonie avec une prévalence de 1,7%, le zona dans 0,6% des cas, les infections des voies urinaires et la cellulite. Cette étude a mis en avant des facteurs qui augmentent le rapport de risque d'événements indésirables graves. Les facteurs influençant sont les suivants : la dose de PA administré, le sexe masculin, l'âge plus élevé, l'utilisation initiale de glucocorticoïde, le diabète de type 1 ou 2, un indice de masse corporelle élevé, une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), une lymphopénie antérieure. (Cohen et al., 2020)

Durant les études précliniques, il a été rapporté que ce PA est tératogène chez les lapins et les rats et qu'il perturbait la fertilité des femelles. Il a également été rapporté que le tofacitinib se retrouvait dans le lait des rates. Au vu des résultats précliniques, le tofacitinib est contre-indiqué chez la femme enceinte et allaitante. (*xeljanz-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

3.2.4. Efficacité

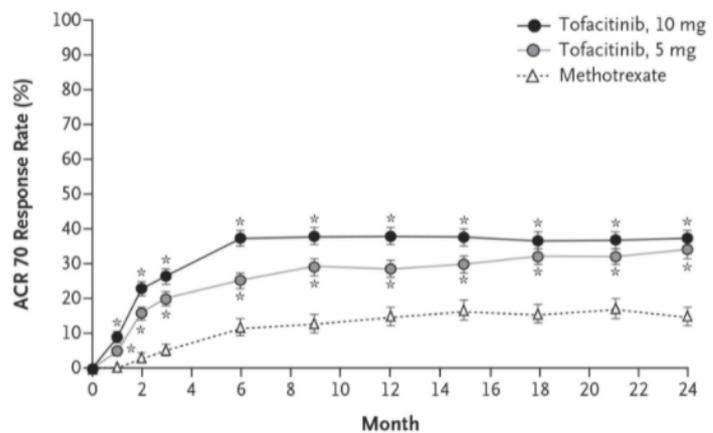
L'efficacité du Xeljanz® a été évaluée grâce à 7 études cliniques de phase III, ces essais étaient multicentriques, randomisés et en double aveugle. Deux études d'extension à long terme ont également été réalisées, il s'agit de ORAL scan et ORAL start, ces deux études ont évalué l'évolution radiographique. Il y a eu trois types d'études. ORAL start comportait des patients n'ayant jamais reçu de méthotrexate. ORAL scan, ORAL standard, ORAL strategy et ORAL sync comprenaient des patients qui ne répondaient pas au méthotrexate. ORAL step, ORAL solo et ORAL sync comprenaient des patients qui ne répondaient pas aux DMARD biologiques. (Angelini et al., 2020)

ORAL start est une étude de 24 mois qui a comparé le tofacitinib en monothérapie au méthotrexate. Cet essai comportait 958 patients qui ont été randomisés dans 3 groupes, ceux qui recevaient 5mg de tofacitinib deux fois par jour, ceux qui recevaient 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et les patients qui recevaient de méthotrexate avec un dosage initial de 10mg par semaine qui pouvait augmenter jusqu'à atteindre 20mg à la 8^e semaine. Pour analyser l'efficacité durant cette étude, les experts ont évalué les dommages structurels à l'aide du score de Sharp et la proportion de patients présentant une réponse de 70% à l'*American College of Rheumatology* (ACR70). L'ACR est évalué à l'aide de plusieurs mesures comme la douleur du patient, le taux de CRP dans le sang, le stade d'invalidité, l'évaluation générale de la maladie

par le patient et par le médecin. Le score d'érosion et celui du rétrécissement de l'espace articulaire sont également évalués. Au niveau des résultats radiographiques, l'étude a démontré que la proportion de patients ayant un score total de Sharp $\leq 0,5$ unité est supérieur pour les groupes ayant reçu le tofacitinib par rapport à celui ayant reçu le méthotrexate. Ce seuil signifie qu'il n'y a pas eu de progression ou d'érosion radiographique. Au niveau des résultats cliniques, le nombre de patients atteignant la réponse ACR70 est également supérieur chez les volontaires qui ont reçu le tofacitinib par rapport à ceux qui ont reçu le méthotrexate,

Figure 5: Proportion de patients atteignant une réponse ACR70 en fonction du temps. (Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis | NEJM, s. d.)

comme le graphique de la figure 5 l'illustre bien. Au 6^e mois, la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR70 était d'environ 25,5% pour le groupe tofacitinib 5mg, d'environ 37,7% pour le groupe tofacitinib 10mg et d'environ 12% pour le groupe méthotrexate. (Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis | NEJM, s. d.)

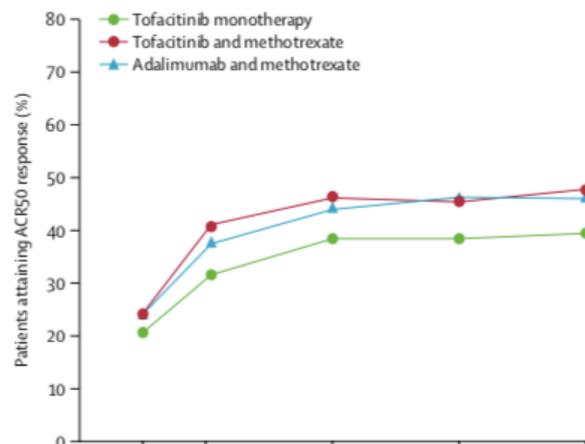


ORAL scan est une étude multicentrique qui comprenait 797 patients, elle a évalué l'efficacité du tofacitinib en association au méthotrexate durant 24 mois. Ces patients étaient déjà traités durant minimum 4 mois par méthotrexate avant le début de l'étude. Les patients ont été randomisés en 3 groupes, celui du tofacitinib 5mg en association au méthotrexate, celui du tofacitinib 10mg en association au méthotrexate et le groupe placebo qui ne recevait que du méthotrexate. Les deux groupes recevant le tofacitinib le prenaient deux fois par jour. Les patients étaient des personnes atteintes de PR active chez qui le méthotrexate ne montrait pas d'améliorations. Au 3^e mois, les patients du groupe placebo qui n'obtenaient pas un ACR20 sont passés au tofacitinib. Au 6^e mois, tous les patients du groupe placebo ont reçu le tofacitinib. Au niveau des radiographies, il a été observé que la progression structurelle était moindre pour les deux groupes qui prenaient le Xeljanz® par rapport au groupe placebo. De plus, entre le 12^e mois et le 24^e mois, aucune nouvelle érosion n'a été détectée chez 97,2% des patients recevant le tofacitinib 5mg et chez 96,3% des patients recevant le tofacitinib 10mg. De plus, la proportion de patient qui atteignait la réponse ACR20 était de 51,5% pour le groupe tofacitinib 5mg, de 61,8% pour le groupe tofacitinib 10mg et de 25,3 % pour le groupe placebo. Le score DAS28

en utilisant la vitesse de sédimentation des érythrocytes (DAS28-ESR) a également été évalué. Si ce score est inférieur ou égale à 3,2, cela signifie une faible activité de la maladie. Au 6^e mois, la proportion de volontaires qui obtenait un DAS28-ESR $\leq 3,2$ était pour les groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg de 14,3% et 28,4%, respectivement, et de seulement 3,1% pour le groupe placebo. (van der Heijde et al., 2019)(van der Heijde et al., 2013)

ORAL strategy est une étude multicentrique qui comportait 1146 patients avec une PR active où le méthotrexate c'est montré inefficace. Cette étude a duré un an. Les patients ont été randomisés en 3 groupes distincts, un groupe recevait le tofacitinib 5mg deux fois par jour, un groupe recevait du tofacitinib deux fois par jour en association au méthotrexate et le dernier groupe recevait 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines en association également au méthotrexate. Le point d'évaluation principal pour cette étude était la réponse ACR50. Cette étude avait pour but de prouver la non-infériorité du tofacitinib par rapport à l'adalimumab. Au 6^e mois, la réponse ACR70 était atteinte pour 38% des patients sous tofacitinib en monothérapie, 46% des patients sous tofacitinib en association au méthotrexate et 44% des patients sous adalimumab en association au méthotrexate (figure 6). La non-infériorité de l'association tofacitinib et méthotrexate a été démontrée par rapport à l'association adalimumab et méthotrexate. La réponse ACR50 s'est maintenue dans les trois groupes durant les 12 mois. En se basant sur l'indice simplifié de l'activité de la maladie (SDAI), 13% des patients de chacun des deux groupes des traitements combinés étaient en rémission au 6^e mois, contre 10% du groupe de patients sous tofacitinib en monothérapie. (R. Fleischmann et al., 2017)

Figure 6: Pourcentage de patient atteignant la réponse ACR50 dans le temps. (Fleischmann et al., 2017)



La réponse ACR50 s'est maintenue dans les trois groupes durant les 12 mois. En se basant sur l'indice simplifié de l'activité de la maladie (SDAI), 13% des patients de chacun des deux groupes des traitements combinés étaient en rémission au 6^e mois, contre 10% du groupe de patients sous tofacitinib en monothérapie. (R. Fleischmann et al., 2017)

ORAL sequel est une étude qui a exploré l'effet du tofacitinib sur le long terme, elle incluait 4481 patients. Ces patients étaient des volontaires qui avaient terminé des études cliniques de phase I, II ou III, donc qui avaient déjà reçu le tofacitinib en 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Après 8 ans, un tiers des patients étaient encore en rémission évalué avec l'indice d'activité de la maladie (CDAI) et le SDAI, ce qui signifiait une avancée limitée des atteintes structurales sur le long terme. (Angelini et al., 2020)

3.3. Baricitinib (Olumiant®)

Cette molécule est utilisée à l'heure actuelle seulement dans le traitement de fond de la PR active modérée à sévère et le traitement de la dermatite atopique. Le baricitinib est prescrit chez l'adulte après un échec avec un autre DMARD. Ce médicament a reçu son AMM par la FDA en 2018.

La structure du baricitinib est une pyrrolopyrimidine comme le tofacitinib, en effet le baricitinib a été obtenu en modifiant la structure moléculaire du tofacitinib ce qui est visible sur la figure 4 ci-dessus. Le baricitinib cible tout comme le tofacitinib le domaine tyrosine kinase JH1 pour empêcher la liaison de l'ATP. Ce PA inhibe majoritairement JAK1 et JAK2, cependant il a également une activité plus modérée sur TYK2 et une activité encore plus faible sur JAK3. (Harrington et al., 2020)

Ce médicament est habituellement administré à une dose de 2mg ou 4mg par jour, par voie orale pour les patients de moins de 75 ans et sans facteurs de risques. Pour les patients plus âgés ou ayant des comorbidités comme par exemples des infections récurrentes ou une insuffisance rénale, le dosage du baricitinib sera diminué à 2 mg. (Angelini et al., 2020) (*olumiant-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

3.3.1. Pharmacocinétique

- Absorption

La biodisponibilité de cette molécule après l'absorption est de 79%.

Le médicament est absorbé rapidement avec un Tmax variant entre 0,5 heure et 3 heures. Le baricitinib a une $T_{1/2}$ de 12,5h. La prise de ce PA pendant le repas diminue son absorption intestinale de 14% et une réduction de Cmax de 18%. Cependant, la prise du baricitinib durant le repas n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent.

L'état d'équilibre est atteint dans les 48h suivant la première prise du PA. (Angelini et al., 2020)

- Distribution

Après une administration intraveineuse, le volume de distribution dans l'organisme est de 76L. Approximativement 50% du PA se lie aux protéines plasmatiques. (Angelini et al., 2020)

- Métabolisme

Le baricitinib est métabolisé dans le foie, principalement par le CYP3A4. Cependant, aucun effet cliniquement pertinent n'a été identifié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée.

Le baricitinib est également un substrat de la Pg-P, de la *breast cancer resistance protein* (BCRP), du transporteur organique d'anion 3 (OAT3) et MATE2-K. (*olumiant-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

- Élimination

Cette molécule est principalement éliminée dans le rein, par la filtration glomérulaire et par le transport actif des tubules rénaux. La clairance rénale de ce PA est de 9,42L/h. (Angelini et al., 2020)

Ce PA est éliminé de manière inchangée à 69% dans les urines et 15% dans les selles. (Angelini et al., 2020)

3.3.2. Pharmacodynamique

L'inhibition des JAK est à son maximum deux heures après la prise du baricitinib et l'effet dure 24h. Seulement la moitié de la concentration maximale est suffisante pour empêcher l'activation de JAK1 et JAK2. Cette inactivation se traduit par l'inhibition dose-dépendante de l'expression de l'IL-6.

Un autre effet qui a été observé avec cette molécule est l'inhibition de l'ostéoclastogenèse qui active la formation d'ostéoclaste à partir des cellules sanguines, ce qui va donc diminuer les érosions osseuses. Cette inhibition est due à une régulation négative du RANKL dans les ostéoblastes. (Angelini et al., 2020)

Une diminution des valeurs sériques d'IgG, IgA et IgM a été observée dans les 12 semaines suivant le début du traitement.

Une réduction du taux sérique de CRP est observée dès la première semaine de la prise du médicament et ce taux s'est maintenu durant tout le long du traitement. (*olumiant-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

3.3.3. Effets indésirables

Comme pour le tofacitinib, les évènements indésirables qui reviennent le plus sont les infections avec une prévalence d'environ 10%. Les infections des voies respiratoires supérieures reviennent chez 16,7% des patients sous baricitinib. L'apparition d'une hypercholestérolémie a également été observée durant les 12 premières semaines sous baricitinib, cet effet indésirable est dose-dépendant. L'augmentation du LDL-cholestérol est l'effet indésirable qui est le plus courant pour ce PA, avec une prévalence de 25,1%. Cette élévation du LDL-cholestérol peut revenir à la normale avec un traitement hypolipidémiant comme les statines. Une augmentation des triglycérides a également été observée. Avec une survenue de moins de 5%, des céphalées, l'Herpes simplex et des infections urinaires peuvent également se manifester.

Les infections les plus souvent observées avec ce médicament sont la pneumonie, la gastro-entérite, le zona, les infections des voies urinaires et la cellulite. (Angelini et al., 2020)

Des cas d'infections graves ont également été rapportés comme une pneumonie ou un zona grave mais de manière peu fréquente, c'est-à-dire avec une prévalence allant de 1 à 0,1%.

Durant les études cliniques, le baricitinib s'est montré tératogène en cas d'exposition très importante, c'est-à-dire 10 à 39 fois supérieures à l'exposition normale chez l'homme. Cependant, vu qu'aucune étude n'a été réalisée chez l'homme à ce sujet, ce PA est tout de même contre-indiqué lors d'une grossesse. La molécule a été détectée dans le lait maternel du rat, le baricitinib est donc également contre-indiqué en cas d'allaitement. (*olumiant-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

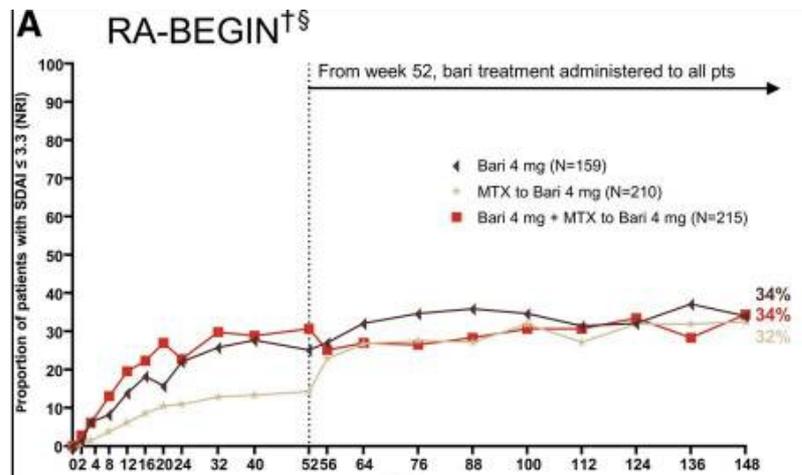
3.3.4. Efficacité

L'efficacité de l'Olumiant® a été évalué dans 4 études cliniques de phase III, il s'agissait d'études multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées avec un placebo. (Angelini et al., 2020)

L'étude RA-BEGIN est une étude à long terme qui portait sur 52 semaines, menée sur 584 patients. Les patients sélectionnés pour cet essai étaient des patients n'ayant encore jamais reçu de DMARD conventionnel ou biologique. Cette étude avait pour but de prouver la non infériorité du baricitinib par rapport au méthotrexate. (Angelini et al., 2020) Les patients du groupe intervention ont reçu soit le baricitinib seul, soit en association au méthotrexate.

Les paramètres analysés étaient le score d'activité de la maladie pour 28 articulations avec une CRP de haute sensibilité sérique (DAS28-hsCRP). Cette étude a démontré qu'environ 40% des patients inclus dans le groupe intervention obtenaient un

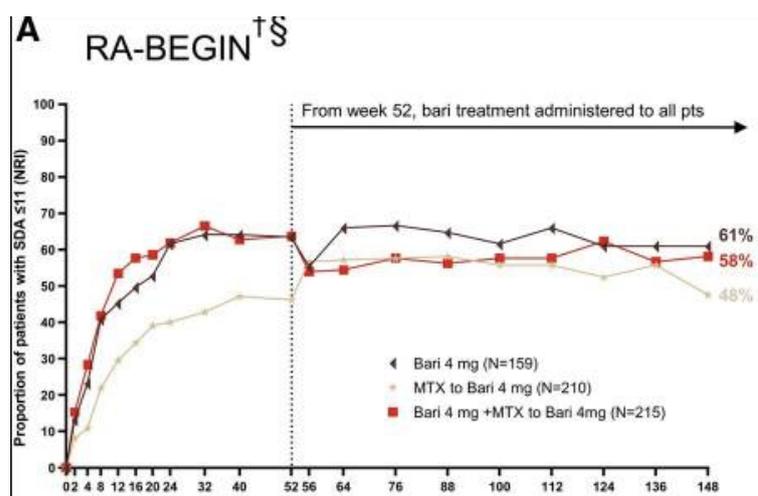
Figure 7: Graphique de l'étude RA-BEGIN la proportion de patients obtenant un SDAI $\leq 3,3$ en fonction du temps. (Smolen et al., 2020)



DAS28-hsCRP inférieur à 3,2. Cette diminution montrait que les patients étaient alors moins susceptibles de montrer une augmentation des dommages structurels à la fin de l'étude. De plus, ces dommages étaient moins fréquents chez les patients ayant reçu le baricitinib seul ou en association au méthotrexate que chez les patients traités uniquement avec du méthotrexate.

Cependant, les dommages structurels étaient tout de même moins probables chez les patients recevant le baricitinib associé au méthotrexate. (van der Heijde et al., 2018) Durant cette étude, le SDAI a également été mesuré, si cet index est inférieur à 11, cela indique une faible activité de la maladie. A la semaine 52, 63,52% des patients ne recevant que le baricitinib atteignent un SDAI ≤ 11 , ce seuil est atteint par 63,72% des patients étant sous baricitinib

Figure 8: Graphique de l'étude RA-BEGIN représentant la proportion de patients obtenant un SDAI ≤ 11 en fonction du temps. (Smolen et al., 2020)



et 46,19% des patients ne prenant que le méthotrexate. Un SDAI inférieur à 3,3 signifie que le patient est en rémission. A la semaine 52, environ 63,5% des patients sous baricitinib en association ou pas au méthotrexate présentent un SDAI $\leq 3,3$. Pour le groupe ne recevant que

le méthotrexate, 46,19% des patients atteignent cette rémission. Ces chiffres sont représentés par les graphiques des figures 7 et 8. (Smolen, Xie, et al., 2020)

L'étude RA-BEAM est également une étude réalisée sur 52 semaines sur 1305 patients n'ayant pas encore été traités par DMARD ou qui ont répondu de manière inefficace au méthotrexate.

Ces patients ont été séparés de manière randomisée en 3

groupes, un groupe recevait 4mg de baricitinib, un autre groupe recevait une injection d'adalimumab toutes les 2 semaines et le dernier groupe recevait un placebo. Cependant, pour cet essai les patients des 3 groupes continuaient à prendre le méthotrexate comme traitement concomitant. A la

semaine 24, les patients recevant le placebo ont continué l'étude avec le baricitinib. A la semaine 24, le groupe baricitinib atteint un SDAI ≤ 11 pour 51,95% des patients, 49,7% pour les patients sous adalimumab alors que le groupe placebo n'obtient que 26,23%. A la semaine 52, les patients du groupe placebo qui sont depuis la semaine 24 sous baricitinib sont arrivés à 55,12%

de patients ayant un SDAI ≤ 11 . Les patients du groupe baricitinib augmentent jusque 60,37% et l'adalimumab jusque 57,37%. A la semaine 52, 25,16% sous baricitinib et 30,7% des patients sous adalimumab ont atteint un SDAI $\leq 3,3$, cela suggère une rémission. L'étude démontre par

Figure 9: Graphique de l'étude RA-BEAM représentant la proportion de patients obtenant un SDAI ≤ 11 en fonction du temps. (Smolen et al., 2020)

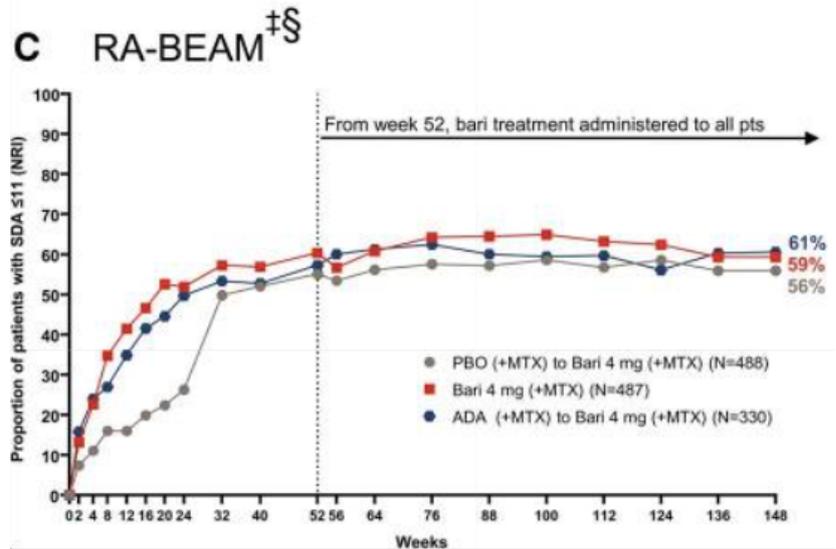
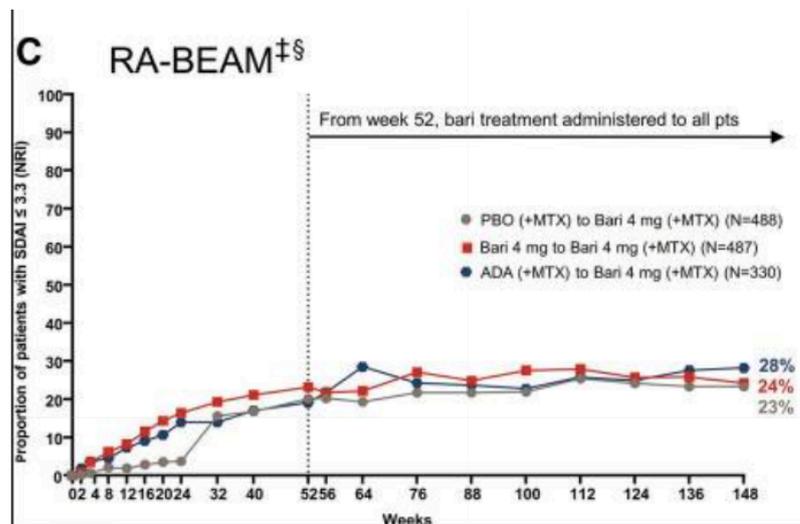


Figure 10: Graphique de l'étude RA-BEAM représentant la proportion de patients obtenant un SDAI $\leq 3,3$ en fonction du temps. (Smolen et al., 2020)



les graphiques 9 et 10 ci-dessus que l'efficacité du baricitinib est similaire à celle de l'adalimumab et supérieure à celle du méthotrexate. (Smolen, Xie, et al., 2020)

Ces deux études ont été prolongées par des études d'extensions à long terme jusque 148 semaines. A partir de la semaine 52, tous les patients de l'étude passent sous baricitinib. Les graphiques des figures 7, 8, 9 et 10 démontrent que l'efficacité du baricitinib se maintient durant toute cette période. (Smolen, Xie, et al., 2020)

3.4. Upadacitinib (Rinvoq®)

Il s'agit d'un inhibiteur de JAK de seconde génération, contrairement au tofacitinib et baricitinib, l'upadacitinib est un inhibiteur sélectif de JAK1. L'inhibition de la kinase provoquée par cette molécule est réversible. Il a reçu son AMM par l'EMA en décembre 2019. Ce PA peut également être prescrit pour d'autres pathologies que la PR comme le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et la dermatite atopique. (*rinvoq-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

Ce médicament est administré par voie orale aux patients atteints d'une PR active modérée à sévère chez qui la réponse à un ou plusieurs DMARD est insuffisante ou que le patient soit intolérant. Le dosage de l'upadacitinib est de 15mg par jour en une prise. Le médicament est un comprimé à libération prolongée. (Angelini et al., 2020)

3.4.1. Pharmacocinétique

- Absorption

L'état d'équilibre de la concentration plasmatique en upadacitinib est atteint après 4 jours et son Tmax est atteint après 2 à 4 heures.

Durant les études, aucune variation cliniquement significative n'a été observée entre la prise de ce PA pendant le repas ou en-dehors.

Cette molécule est un substrat de deux transporteurs : la glycoprotéine P et la BCRP.

- Distribution

La liaison de l'upadacitinib aux protéines plasmatiques est de 52%. Ce PA se partage de manière équivalente entre les composants cellulaires sanguins et plasmatiques.

- Métabolisme

Cette molécule est principalement métabolisée par le CYP3A4 et de façon mineure par le CYP2D6.

- Élimination

L'upadacitinib est éliminé de façon inchangée dans les urines dans une proportion d'environ 24% et dans les selles d'environ 38%. Plus ou moins 34% sont excrétés sous forme de métabolites inactifs. La majorité de l'upadacitinib se trouvant dans la circulation systémique est excrétée dans les 24 heures suivant la prise du médicament. (*rinvoq-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

3.4.2. Pharmacodynamique

Plusieurs effets ont été observés après l'administration de l'upadacitinib.

Tout d'abord, une inhibition de la réaction de phosphorylation de STAT3 et STAT5 induite respectivement par l'IL-6 et IL-7. Cette inhibition est à son maximal une heure après la prise du médicament.

Une diminution du taux de CRP a également été observée dès la première semaine de traitement. (*rinvoq-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

3.4.3. Effets indésirables

Durant les études précliniques, il a été rapporté que l'upadacitinib a des propriétés tératogènes chez les rats et les lapins. Ce médicament est dès lors contre-indiqué chez les femmes enceintes. Il a également été démontré que le PA se retrouve dans le lait maternel à une concentration approximativement similaire à celle retrouvée dans le plasma maternel. Aucune données pour savoir si ce PA est également excrété dans le lait humain n'ont été rapportées. Le risque ne pouvant être exclu, l'upadacitinib est donc également contre-indiqué en cas d'allaitement.

Plusieurs effets indésirables ont été rapportés durant les études cliniques contrôlées par un placebo. Comme pour les autres inhibiteurs de JAK, un des effets secondaires le plus courant est l'infection des voies respiratoires supérieures avec une prévalence de 19,5%.

Les évènements avec une prévalence entre 1 et 10% sont une augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang, une augmentation de l'alanine transaminase, des nausées, de la

toux, de l'hypercholestérolémie et une augmentation de l'aspartate transaminase. Des infections comme des bronchites, le zona, l'herpès, des folliculites ou encore des cas de gripes ont également été observés de manière fréquente.

Pour l'augmentation de l'alanine et l'aspartate transaminase, la majorité des cas observés étaient asymptomatiques. C'est également le cas pour l'augmentation des taux de créatine phosphokinase.

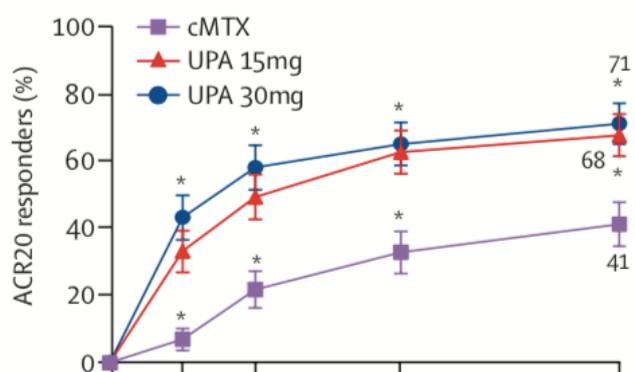
Les évènements graves les plus fréquents sont les infections graves. (*rinvoq-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

3.4.4. Efficacité

L'efficacité du Rinvoq® a été évalué au cours des études cliniques de phase II et III. Il y a eu 5 études de phase III qui étaient randomisées en double aveugle, il s'agit de SELECT-NEXT, SELECT-BEYOND, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-CHOICE et SELECT-COMPARE. Ces études ont été réalisées sur des patients qui obtenaient une réponse inadéquate à un DMARD conventionnel et des patients qui avaient une réponse inadéquate à un DMARD biologique. (Angelini et al., 2020)

SELECT-MONOTHERAPY est une étude qui a été réalisée sur des patients atteints d'une PR modérément à sévèrement active malgré un traitement par méthotrexate d'une durée moyenne de 3 ans. Dans cette étude, la prise antérieure d'un DMARD biologique était un critère d'exclusion. Les volontaires ont été répartis de façon aléatoire dans 3 groupes recevant un traitement différent, soit l'upadacitinib 15mg, soit l'upadacitinib 30mg ou le méthotrexate. L'essai a duré 14 semaines et 598 patients sur 648 ont terminé l'étude. La réponse ACR20 a été atteinte pour 68% des patients recevant l'upadacitinib 15mg, 71% pour les patients recevant l'upadacitinib 30mg et seulement 41% pour les patients sous méthotrexate. Ces chiffres sont représentés sous forme d'un graphique à la figure 11. Les proportions de patients qui ont atteint les réponses ACR50 et ACR70 étaient également plus élevées pour les patients des deux groupes sous upadacitinib. Des

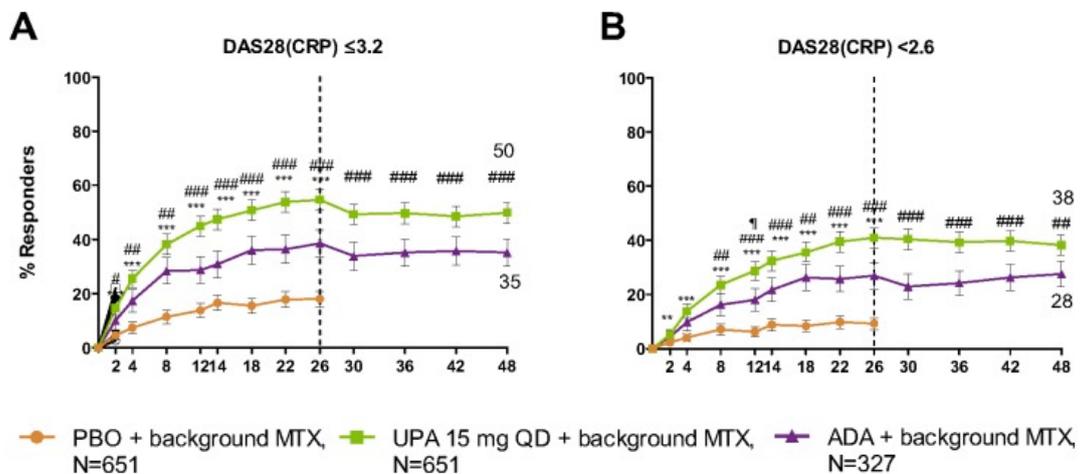
Figure 11: Taux de réponse ACR20 selon différents traitements sur une durée de 14 semaines. (Smolen et al., 2019)



améliorations au niveau du DAS28 ont également été rapportées de manière plus importante pour les groupes recevant l'upadacitinib. (Smolen et al., 2019)

SELECT-COMPARE a étudié l'efficacité de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab et au placebo sur 1629 patients. Cette étude a été réalisée sur des patients atteints d'une PR active malgré un traitement de méthotrexate, cet essai a duré 48 semaines. Les patients ont été répartis de façon randomisée dans 3 groupes, ceux qui reçoivent l'upadacitinib 15mg tous les jours, ceux qui reçoivent l'adalimumab 40mg toutes les 2 semaines et un groupe placebo. Tous les volontaires de ces groupes recevaient également du méthotrexate en même temps. Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab et au placebo. A la semaine 14, 18 et 22, les patients n'ayant pas obtenu une amélioration de plus de 20% au niveau des articulations sensibles par rapport au départ ont reçu alors un traitement de secours. C'est-à-dire que les patients du groupe placebo et du groupe adalimumab qui n'obtenaient pas de réponse sont passés dans le groupe upadacitinib et les patients du groupes upadacitinib sans réponses sont passés dans le groupe adalimumab. A la semaine 26, tous les patients restants du groupe placebo ont reçu l'upadacitinib. A la fin de l'étude, les réponses ACR 20, 50 et 70 étaient plus élevées chez le groupe recevant l'upadacitinib. En effet, une réponse ACR70 a été obtenu par 36% des patients du groupe upadacitinib contre 23% pour les patients du groupe adalimumab. Le DAS28-CRP était également significativement supérieur pour le groupe recevant le Rinvoq® par rapport au groupe recevant l'Humira®, comme illustré sur la figure 12 ci-dessous. (R. M. Fleischmann et al., 2019)

Figure 12: Proportions de patients obtenant un DAS28-CRP inférieur à 3,2 ou 2,6 sur une durée de 48 semaines. (R. M. Fleischmann et al., 2019)

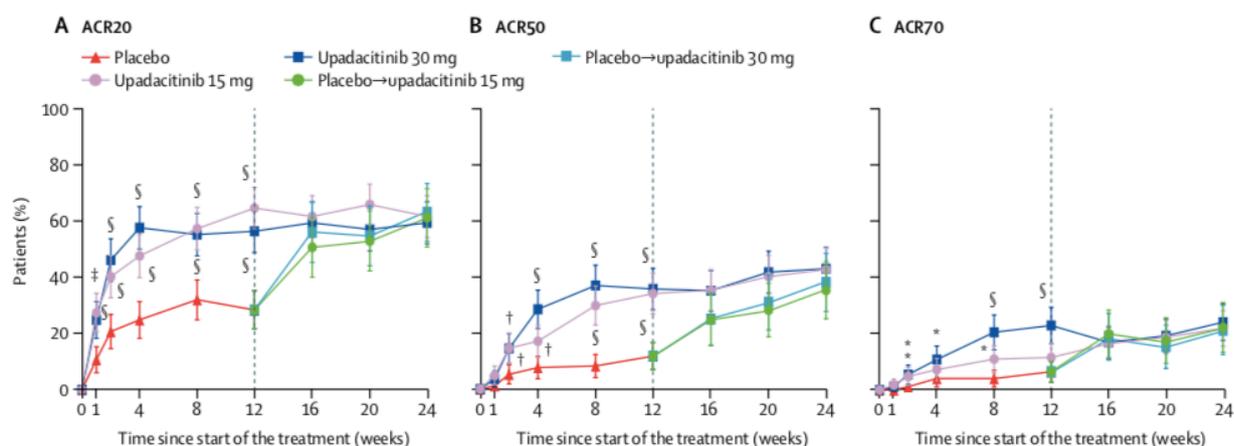


Concernant les progressions radiographiques, chez 86% des patients sous upadacitinib et 88% sous adalimumab aucune n'a été observée, pour le groupe placebo la proportion de patient était de 74%. (R. M. Fleischmann et al., 2019)

Pour les patients qui avaient changé de traitement au cours de l'étude, le DAS28-CRP $\leq 3,2$ était atteint pour 56% des patients passant de l'adalimumab à l'upadacitinib et de 40% pour le changement inverse. De plus, 35% des volontaires qui sont passés de l'Humira® au Rinvoq® ont obtenus un DAS28-CRP $\leq 2,6$ et 20% des patients qui sont passés à l'Humira® ont obtenus ce score. (R. M. Fleischmann et al., 2019)

SELECT-BEYOND s'est porté sur des patients qui n'ont pas obtenu une réponse adéquate à un traitement de minimum 3 mois de DMARD biologique. Cette étude a duré 24 semaines, les 12 premières semaines étaient contrôlées avec un placebo. 498 patients étaient répartis aléatoirement dans 3 groupes recevant un traitement différent chacun ; l'upadacitinib 15mg, l'upadacitinib 30mg ou un placebo qui sera remplacé après la semaine 12 par de l'upadacitinib 15 ou 30mg. Tous les patients recevaient également un DMARD conventionnel en plus de l'upadacitinib ou du placebo. Les patients du groupe placebo seront admis dans une étude à long terme de 5 ans après la semaine 12. Pour ces patients, 90% d'entre eux obtenaient une réponse inadéquate ou une intolérance à un inhibiteur du TNF et 18% montraient également un manque d'efficacité aux inhibiteurs des IL-6. A la 12^{ème} semaine de l'étude, une réponse ACR20 était observée pour 65% des patients sous upadacitinib 15mg, 56% des patients sous upadacitinib 30mg et 28% pour les patients recevant le placebo. Les proportions de patients avec un DAS28-CRP $\leq 3,2$ étaient de 43% et 42% pour les groupes upadacitinib 15mg et 30mg respectivement, et de seulement 14% pour le groupe placebo. Par contre, la réponse ACR70 a été atteinte de manière plus prononcée par les patients recevant l'upadacitinib 30mg (23%) par rapport au groupe qui recevait l'upadacitinib 15mg (12%) et le groupe placebo (7%). Ces réponses ont été maintenues, voire renforcées jusqu'à la semaine 24 comme illustré sur la figure 13. (Genovese et al., 2018)

Figure 13: L'évolution du taux de réponses ACR20, 50 et 70 des différents traitements dans le temps. (Genovese et al., 2018)



3.5. Filgotinib (Jyseleca®)

Le filgotinib est également un inhibiteur de JAK de seconde génération, tout comme l'upadacitinib il inhibe de manière sélective et puissante JAK1. Il s'agit d'un inhibiteur réversible et compétitif de l'ATP.

Ce médicament a reçu son AMM par l'EMA en septembre 2020.

Le filgotinib est utilisé chez les patients atteints d'une PR active modérée à sévère pour laquelle la réponse à un ou plusieurs DMARD a été inadéquate ou s'ils présentent une intolérance à ces traitements. Ce PA est également prescrit pour le traitement de la rectocolite hémorragique.

Pour la PR, ce médicament est administré par voie orale à une posologie de 200 mg par jour en une seule prise. Un ajustement posologique est nécessaire pour les patients âgés de plus de 75 ans, une dose de 100mg par jour est alors recommandée. (*jyseleca-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

3.5.1. Pharmacocinétique

○ Absorption

L'absorption du filgotinib est rapide, son T_{max} est de 2 à 3 heures. La concentration maximale de ce PA atteinte dans l'organisme est d'environ 2,15 µg/mL. L'état d'équilibre est atteint après 2 à 3 jours suivant la première prise. Le T_{1/2} de cette molécule est d'environ 7 heures.

Pour ce PA, aucune variation cliniquement significative n'a été observée selon que le médicament soit pris pendant ou en-dehors d'un repas.

- Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 55 à 59%. Le filgotinib est un substrat de la glycoprotéine P, un transporteur.

- Métabolisme

Le filgotinib est métabolisé en un métabolite dix fois moins actif. (Namour et al., 2015)

- Élimination

Ce PA est majoritairement éliminé dans les urines, environ à 87%. Le reste est éliminé dans les selles. Environ 50% de la dose de filgotinib administrée est éliminée dans les 24 heures suivant la prise du médicament et 90% de la molécule est éliminée dans les 72 heures. (*jyseleca-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

3.5.2. Pharmacodynamique

Les études ont rapporté les différents effets que produit l'administration du filgotinib dans notre organisme.

Tout d'abord, une inhibition de la phosphorylation de STAT1 qui est induite par l'IL-6 a été observée, cette inhibition est dose-dépendante.

Les taux sériques des IgG, IgM et IgA sont restés normaux durant 24 semaines de traitement avec cette molécule.

De plus, après deux semaines de traitement, une diminution du taux sérique de CRP a également été observé, cet effet s'est maintenu durant 24 semaines.

3.5.3. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les infections des voies respiratoires supérieures, les infections des voies urinaires et les vertiges. La prévalence de ces évènements varie entre 1 et 4%.

Des cas de zona et de pneumonie ont également été rapportés mais ils sont peu fréquents, c'est-à-dire qu'il y a moins de 1 cas sur 100 patients.

Il a été remarqué que le taux d'incidence de développer une infection grave sous filgotinib augmente chez les patients de plus de 75 ans.

Durant les études précliniques, il a été rapporté que le filgotinib présente une tératogénicité chez les rats et les lapins. Étant donné qu'il n'y a pas de donnée pour l'être humain, le filgotinib est dès lors contre-indiqué sur base des études faites sur les animaux. Les études sur les animaux ont également mis en évidence que le PA se retrouvait dans le lait maternel des femelles traitées par filgotinib. Les données sur le passage du filgotinib dans le lait chez la femme étant manquantes, le Jyseleca® ne doit donc pas être prescrit durant l'allaitement pour éviter tout risque. (*jyseleca-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

3.5.4. Efficacité

Pour l'efficacité du Jyseleca®, plusieurs études de phase II ont eu lieu, DARWIN 1 et DARWIN 2, qui ont étudié l'efficacité du médicament à plusieurs doses différentes et avec ou sans association au méthotrexate. Des études de phase III qui sont plus poussées sur l'efficacité de cette molécule ont également été publiées, il s'agit de FINCH1, FINCH2 et FINCH3, il s'agit d'études multicentriques. (Angelini et al., 2020)

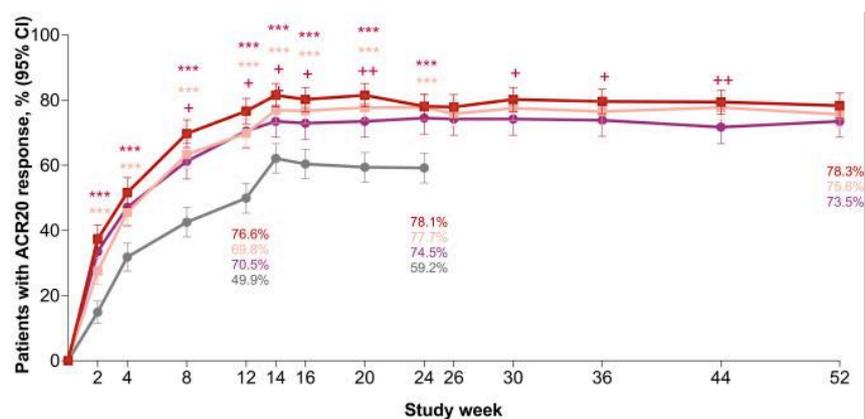
FINCH2 est une étude randomisée en double aveugle, les experts de cet essai ont évalué l'efficacité du filgotinib à des dosages de 100mg et 200mg sur une durée de 24 semaines. Les 449 volontaires qui ont été sélectionnés étaient des personnes atteintes d'une PR active après une réponse inadéquate à un voire plusieurs DMARD biologiques. Les patients devaient avoir arrêté la prise d'un DMARD biologique minimum 4 semaines avant la répartition des volontaires dans les différents groupes. Les patients ont été randomisés dans 3 groupes distincts, un groupe pour le filgotinib 100mg une fois par jour, un groupe pour le filgotinib 200mg une fois par jour et un groupe placebo. Les volontaires de ces trois groupes ont continué à prendre un ou deux DMARD conventionnels en même temps que le filgotinib ou le placebo. A la semaine 14, les volontaires qui n'atteignaient pas une baisse de minimum 20% du nombres d'articulation enflées et douloureuses devaient passer à un traitement standard. Cela a été le cas pour 8,2% des patients sous filgotinib 200mg, 9,2% pour le filgotinib 100mg et 18,2% pour le groupe placebo. A la 12^{ème} semaine, le taux de patients qui avaient atteint une réponse ACR20 était de 66% et 57,5% pour les patients sous filgotinib 200mg et 100mg respectivement, contre 31,1 % pour le groupe placebo. De plus, un DAS28-CRP $\leq 3,2$ a été obtenu pour 40,8% des patients sous filgotinib 200mg, 32,5% pour le filgotinib 100mg et 14% pour le placebo. Ces

résultats se sont maintenus jusqu'à la semaine 24. A la fin de l'étude, un DAS28-CRP $\leq 2,6$ a été observé pour 30,6% des patients sous filgotinib 200mg, 26,1% pour le filgotinib 100mg et 12,2% pour le groupe placebo. (Genovese et al., 2019)

FINCH3 est une étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, réalisée sur 52 semaines. Les 1755 volontaires sont des personnes atteintes d'une PR active qui n'ont pas été sous DMARD biologique auparavant. Ils ont été répartis en quatre groupes distincts, les patients qui reçoivent le filgotinib 200mg, ceux qui reçoivent le filgotinib 100mg, ceux qui reçoivent l'adalimumab et un groupe placebo. Le filgotinib se prend une fois par jour et l'adalimumab s'administre par injection sous-cutanée toutes les deux semaines. Tous les groupes recevront également un traitement hebdomadaire continu de méthotrexate. A la 24^{ème} semaine, les patients du groupe placebo ont été répartis

de manière aléatoire dans les groupes filgotinib 200mg et 100mg. A la semaine 12, le taux de patients qui avaient atteint la réponse ACR20 était de 76,6% pour le groupe filgotinib 200mg,

Figure 14: Proportion de patients atteignant une réponse ACR20 selon le traitement administré durant 52 semaines. (Combe et al., 2021)



de 69,8% pour le filgotinib 100mg, de 70,5% pour l'adalimumab et de 49,9% pour le groupe placebo. Ces valeurs se sont maintenues durant les 52 semaines, comme illustré sur la figure 14. Le filgotinib 200mg a prouvé sa non-infériorité de manière significative par rapport à l'adalimumab pour le DAS28-CRP, ce qui n'était pas le cas pour le filgotinib 100mg. (Combe et al., 2021)

4. Discussion

Au final, les inhibiteurs de JAK possèdent des avantages et des inconvénients qui sont énumérés ci-dessous.

Pour les avantages de ces médicaments, il s'agit de PA qui ont un intérêt dans le traitement de seconde intention chez les patients atteint d'une PR insuffisamment contrôlée par les DMARDs classiques. Leur efficacité est similaire à celle des DMARDs biologiques. En effet, les

recommandations EULAR conseillent les inhibiteurs de JAK comme traitement de seconde intention au même titre que les agents biologiques.

A l'heure actuelle, les recommandations préconisent toujours le méthotrexate comme stratégie de première intention pour le traitement de fond de la PR. De plus, les inhibiteurs de JAK n'ont pas été étudiés pour remplacer le méthotrexate comme traitement de premier choix, étant donné que dans la majorité des études cliniques phase III, ils étaient testés sur des patients qui ne présentaient pas de réponses adéquates au méthotrexate. (Smolen, Landewé, et al., 2020)

Les réponses thérapeutiques aux inhibiteurs de JAK étaient plus élevées lorsque ces derniers étaient administrés en association avec le méthotrexate. Cependant, ils démontraient également une efficacité élevée en monothérapie, ce qui est intéressant pour les patients intolérants au méthotrexate.

Un avantage non négligeable est la facilité d'utilisation de cette classe de médicaments. En effet, l'administration orale journalière peut augmenter la compliance du patient par rapport aux injections des traitements biologiques.

De plus, leur temps de demi-vie court est également un atout car il permet de pouvoir mettre un terme aux possibles effets indésirables rapidement. Cette demi-vie courte permet également d'envisager une intervention chirurgicale élective sans devoir arrêter le traitement sur une trop longue durée afin d'éviter les complications infectieuses contrairement aux DMARDs biologiques.

Un autre avantage par rapport à l'adalimumab, pour les inhibiteurs de JAK aucune production d'anticorps anti-médicaments n'a été observée ce qui permet d'éviter une baisse d'efficacité du médicament. (Le Quellec et al., 2018)

Pour conclure les points positifs de cette classe médicamenteuse, il existe actuellement quatre possibilités thérapeutiques sur le marché belge et probablement un choix plus étoffé dans un avenir proche.

En ce qui concerne les effets indésirables, ils étaient relativement similaires à ceux des DMARDs biologiques. Une réactivation plus fréquente du zoster virus a été rapportée par rapport aux autres traitements. (Jegatheeswaran et al., 2019)

Tout comme les DMARDs biologiques, la présence d'une tuberculose latente doit être exclue avant de débiter un traitement avec les inhibiteurs de JAK. (CBIP | *Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologique..., s. d.)*)

Un point décevant est le prix, étant donné qu'il s'agit de médicaments synthétiques. De facto, comme la production est plus simple que pour les DMARDs biologiques, il serait logique d'avoir un prix moins élevé pour les DMARDs synthétiques. En Belgique, le prix du Xeljanz® est d'environ 870 € pour les comprimés de 5mg et d'environ 1424 € pour les comprimés de 10mg par mois. Pour l'Olumiant®, le prix est d'environ 884 € pour chaque dosage. Pour le Rinvoq®, le prix s'élève à 850 € par mois. Le Jyseleca® coûte approximativement 885 € par mois.

L'Humira® coûte quant à lui 499 € pour 2 injections qui généralement suffisent pour un mois de traitement. Les inhibiteurs de JAK n'ont donc pas d'intérêt économique. (CBIP | *Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologique..., s. d.)*) (CBIP | *Anticorps monoclonaux, s. d.)*)

Cependant, le prix de l'Humira® est moins élevé à l'heure actuelle car les biosimilaires sont arrivés sur le marché, auparavant son prix était plus élevé.

Dans l'hypothèse où des produits génériques des inhibiteurs de Janus kinases sont susceptibles d'arriver sur le marché dans quelques années. Les inhibiteurs de JAK pourraient voir leur prix diminuer et peut-être devenir économiquement plus intéressants que les agents biologiques.

Cependant, le ticket modérateur à payer par le patient est similaire entre les inhibiteurs de JAK et les agents biologiques, il se situe entre 8 et 10 euros. (CBIP | *Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologique..., s. d.)*) (CBIP | *Anticorps monoclonaux, s. d.)*)

5. Conclusion

Selon les recommandations EULAR, le méthotrexate reste le traitement de premier choix car il est tout d'abord efficace avec un taux de maintenance thérapeutique élevé, mais également qu'il est généralement prescrit en association avec les DMARD biologiques ou les inhibiteurs de JAK.

L'intérêt des inhibiteurs de JAK est assez limité pour le moment étant donné qu'ils ont une efficacité qui a été évaluée non-inférieure à celle de l'adalimumab, mais pas supérieure. Leurs effets indésirables sont majoritairement similaires.

Les avantages des inhibiteurs de JAK sont la prise journalière du médicament par voie orale qui peut augmenter la compliance du patient. Le temps de demi-vie court de ces médicaments leur permet d'être rapidement éliminés de l'organisme en cas de problème avec le traitement. Durant les études cliniques, ces PA ont démontré également une efficacité en monothérapie, ce qui est intéressant en cas de patient intolérant au méthotrexate.

Actuellement, d'un point de vue économique les inhibiteurs de JAK ne sont pas intéressants, étant donné que plusieurs DMARD biologiques dont l'adalimumab ont un équivalent biosynthétique ce qui a fait baisser leur prix initial. Il faudra réévaluer ce point lorsque le brevet des inhibiteurs de JAK sera expiré et que leurs génériques arriveront sur le marché. Étant donné que les inhibiteurs de JAK sont de petites molécules synthétiques avec un processus de fabrication plus simple que les DMARD biologiques, l'arrivée des génériques devrait faire baisser leur prix et ainsi peut-être devenir plus intéressant que les DMARD biologiques ...

6. Méthodologie

Tout d'abord, j'ai consulté le centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) pour recueillir les informations principales au sujet des inhibiteurs de JAK ainsi que pour les autres traitements utilisés pour la PR. J'ai également consulté les résumés des caractéristiques de chaque inhibiteur de JAK commercialisé en Belgique.

Ensuite, la majorité de mes recherches ont été faites sur la base de données PubMed, j'ai utilisé des MeSH pour cibler mes recherches tels que : *inhibitor* Janus kinas**, *rheumatoid arthritis*, *JAK*, *tofacitinib*, *baricitinib*, ... J'ai également utilisé les filtres en commençant par sélectionner les métaanalyses et les revues systématiques. Ensuite, j'ai consulté les études randomisées en double aveugles contrôlées. De plus, j'ai utilisé les filtres pour limiter les années de publications aux plus récentes.

J'ai également consulté de façon moins importante les bases de données google scholar et sciencedirect avec les mêmes mots clés qu'énoncé ci-dessus.

7. Bibliographie

- Abbasi, M., Mousavi, M. J., Jamalzahi, S., Alimohammadi, R., Bezvan, M. H., Mohammadi, H., & Aslani, S. (2019). Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *Journal of Cellular Physiology*, 234(7), 10018-10031. <https://doi.org/10.1002/jcp.27860>
- Abdellaoui, S., Boukabous, A., Bengana, B., & Lefkir-Tafiani, S. (2020). Atteinte pulmonaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 87, A109-A110. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2020.10.188>
- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis : A Review. *JAMA*, 320(13), 1360-1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- Angelini, J., Talotta, R., Roncato, R., Fornasier, G., Barbiero, G., Dal Cin, L., Brancati, S., & Scaglione, F. (2020). JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis : A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules*, 10(7), E1002. <https://doi.org/10.3390/biom10071002>
- Ashai, S., & Harvey, N. C. (2020). Rheumatoid arthritis and bone health. *Clinical Medicine*, 20(6), 565-567. <https://doi.org/10.7861/clinmed.20.6.rabh>
- CBIP | *Abatacept*. (s. d.). CBIP. Consulté 2 janvier 2022, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8185&trade_family=22418
- CBIP | *Anticorps monoclonaux*. (s. d.). CBIP. Consulté 7 novembre 2021, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8185&trade_family=22418
- CBIP | *Folia*. (s. d.). CBIP. Consulté 24 octobre 2021, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8185&trade_family=22418
- CBIP | *Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologique...* (s. d.). CBIP. Consulté 21 décembre 2021, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8185&trade_family=22418
- CBIP | *Inhibiteurs des interleukines*. (s. d.). CBIP. Consulté 7 novembre 2021, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8185&trade_family=22418
- CBIP | *Inhibiteurs du TNF*. (s. d.). CBIP. Consulté 2 janvier 2022, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8185&trade_family=22418
- CBIP | *Méthotrexate (à faibles doses)*. (s. d.). CBIP. Consulté 2 janvier 2022, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8185&trade_family=22418
- CBIP | *Pathologies ostéo-articulaires*. (s. d.). CBIP. Consulté 24 octobre 2021, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8185&trade_family=22418
- Charles-Schoeman, C. (2012). Cardiovascular Disease and Rheumatoid Arthritis : An Update. *Current rheumatology reports*, 14(5), 455-462. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0271-5>
- Ciobanu, D. A., Poenariu, I. S., Crînguș, L.-I., Vreju, F. A., Turcu-Stiolica, A., Tica, A. A., Padureanu, V., Dumitrascu, R. M., Banicioiu-Covei, S., Dinescu, S. C., Boldeanu, L., Siloși, I., Ungureanu, A. M., Boldeanu, M. V., Osiac, E., & Barbulescu, A. L. (2020). JAK/STAT

pathway in pathology of rheumatoid arthritis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(4), 3498-3503. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8982>

Clinique de l'Arthrite précoce et de la Polyarthrite rhumatoïde | Hôpital Erasme. (s. d.). Consulté 24 octobre 2021, à l'adresse <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/services-de-soins/services-medicaux/rhumatologie/clinique-de-l-arthrite-precoce-et-de-la>

Cohen, S. B., Tanaka, Y., Mariette, X., Curtis, J. R., Lee, E. B., Nash, P., Winthrop, K. L., Charles-Schoeman, C., Wang, L., Chen, C., Kwok, K., Biswas, P., Shapiro, A., Madsen, A., & Wollenhaupt, J. (2020). Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: A comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open*, 6(3), e001395. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001395>

Combe, B., Kivitz, A., Tanaka, Y., van der Heijde, D., Simon, J. A., Baraf, H. S. B., Kumar, U., Matzkies, F., Bartok, B., Ye, L., Guo, Y., Tasset, C., Sundy, J. S., Jahreis, A., Genovese, M. C., Mozaffarian, N., Landewé, R. B. M., Bae, S.-C., Keystone, E. C., & Nash, P. (2021). Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: A phase III randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(7), 848-858. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219214>

Destiani, D. P., Naja, S., Dewi, S., Rahmadi, A. R., Sulaiman, S. a. S., & Abdulah, R. (2021). Efficacy of methotrexate in reducing the risk of bone erosion in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 32(5), 805-816. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05743-z>

Dogne J-M, Douxfils J, Masereel B, & Musuamba Tchianu F. (2020). *Cours de pharmacologie appliquée.*

Fleischmann, R. M., Genovese, M. C., Enejosa, J. V., Mysler, E., Bessette, L., Peterfy, C., Durez, P., Ostor, A., Li, Y., & Song, I.-H. (2019). Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(11), 1454-1462. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215764>

Fleischmann, R., Mysler, E., Hall, S., Kivitz, A. J., Moots, R. J., Luo, Z., DeMasi, R., Soma, K., Zhang, R., Takiya, L., Tatulych, S., Mojcik, C., Krishnaswami, S., Menon, S., Smolen, J. S., & ORAL Strategy investigators. (2017). Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): A phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 390(10093), 457-468. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31618-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31618-5)

Genovese, M. C., Fleischmann, R., Combe, B., Hall, S., Rubbert-Roth, A., Zhang, Y., Zhou, Y., Mohamed, M.-E. F., Meerwein, S., & Pangan, A. L. (2018). 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. *Lancet (London, England)*, 391(10139), 2513-2524. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31116-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31116-4)

Genovese, M. C., Kalunian, K., Gottenberg, J.-E., Mozaffarian, N., Bartok, B., Matzkies, F., Gao, J., Guo, Y., Tasset, C., Sundy, J. S., de Vlam, K., Walker, D., & Takeuchi, T. (2019). Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *JAMA*, 322(4), 315-325. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9055>

Harrington, R., Al Nokhatha, S. A., & Conway, R. (2020). JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis : An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *Journal of Inflammation Research*, 13, 519-531. <https://doi.org/10.2147/JIR.S219586>

Jegatheeswaran, J., Turk, M., & Pope, J. E. (2019). Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis : A systemic literature review. *Immunotherapy*, 11(8), 737-754. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0178>

Jyseleca-epar-product-information_fr.pdf. (s. d.). Consulté 27 décembre 2021, à l'adresse https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_fr.pdf

Le Quellec, A., Carvajal Alegria, G., Guellec, D., & Saraux, A. (2018). Place des inhibiteurs de JAK dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 85(1), 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2017.10.003>

Mabthera-epar-product-information_fr.pdf. (s. d.). Consulté 28 janvier 2022, à l'adresse https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf

Malemud, C. J. (2018). The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 10(5-6), 117-127. <https://doi.org/10.1177/1759720X18776224>

Mariette, X. (2009). Lymphomes et polyarthrite rhumatoïde – Lymphoma and rheumatoid arthritis. *La lettre du Rhumatologue*, 357, 3.

Namour, F., Diderichsen, P. M., Cox, E., Vayssière, B., Van der Aa, A., Tasset, C., & Van't Klooster, G. (2015). Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Filgotinib (GLPG0634), a Selective JAK1 Inhibitor, in Support of Phase IIB Dose Selection. *Clinical Pharmacokinetics*, 54(8), 859-874. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0240-z>

Olumiant-epar-product-information_fr.pdf. (s. d.). Consulté 5 janvier 2022, à l'adresse https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_fr.pdf

Orencia-epar-product-information_fr.pdf. (s. d.). Consulté 28 janvier 2022, à l'adresse https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_fr.pdf

Polyarthrite rhumatoïde—Symptômes, causes, traitements et prévention. (s. d.). VIDAL. Consulté 24 octobre 2021, à l'adresse <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>

Rahal, F., Abdessemed, A., Chetouane, R., Haid, S., Khaldoun, N., Lefkir, S., Brahimi, N., & Ladjouze-rezig, A. (2014). Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante. *Batna Journal*

of Medical Sciences, 1(1), 12-17.

Rinvoq-epar-product-information_fr.pdf. (s. d.). Consulté 27 décembre 2021, à l'adresse https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_fr.pdf

Schrezenmeier, E., & Dörner, T. (2020). Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine : Implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(3), 155-166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>

Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I. B., Sepriano, A., Vollenhoven, R. F. van, Wit, M. de, Aletaha, D., Aringer, M., Askling, J., Balsa, A., Boers, M., Broeder, A. A. den, Buch, M. H., Buttgerit, F., Caporali, R., ... Heijde, D. van der. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 685-699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>

Smolen, J. S., Pangan, A. L., Emery, P., Rigby, W., Tanaka, Y., Vargas, J. I., Zhang, Y., Damjanov, N., Friedman, A., Othman, A. A., Camp, H. S., & Cohen, S. (2019). 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. *Lancet (London, England)*, 393(10188), 2303-2311. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30419-2)

Smolen, J. S., Xie, L., Jia, B., Taylor, P. C., Burmester, G., Tanaka, Y., Elias, A., Cardoso, A., Ortmann, R., Walls, C., & Dougados, M. (2020). Efficacy of baricitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with 3 years of treatment : Results from a long-term study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(5), 2256-2266. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa576>

Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis | NEJM. (s. d.). Consulté 13 janvier 2022, à l'adresse <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1310476>

van der Heijde, D., Durez, P., Schett, G., Naredo, E., Østergaard, M., Meszaros, G., De Leonardi, F., de la Torre, I., López-Romero, P., Schlichting, D., Nantz, E., & Fleischmann, R. (2018). Structural damage progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate, baricitinib, or baricitinib plus methotrexate based on clinical response in the phase 3 RA-BEGIN study. *Clinical Rheumatology*, 37(9), 2381-2390. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4221-0>

van der Heijde, D., Strand, V., Tanaka, Y., Keystone, E., Kremer, J., Zerbini, C. A. F., Cardiel, M. H., Cohen, S., Nash, P., Song, Y., Tegzová, D., Gruben, D., Wallenstein, G., Connell, C. A., & Fleischmann, R. (2019). Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis : Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-Month, Phase III Study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 71(6), 878-891. <https://doi.org/10.1002/art.40803>

van der Heijde, D., Tanaka, Y., Fleischmann, R., Keystone, E., Kremer, J., Zerbini, C., Cardiel, M. H., Cohen, S., Nash, P., Song, Y.-W., Tegzová, D., Wyman, B. T., Gruben, D., Benda, B., Wallenstein, G., Krishnaswami, S., Zwillich, S. H., Bradley, J. D., Connell, C. A., &

Investigators, and the O. S. (2013). 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*, 65(3), 559-570. <https://doi.org/10.1002/art.37816>

van Schouwenburg, P. A., Rispens, T., & Wolbink, G. J. (2013). Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nature Reviews. Rheumatology*, 9(3), 164-172. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.4>

Villarino, A. V., Kanno, Y., & O'Shea, J. J. (2017). Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nature Immunology*, 18(4), 374-384. <https://doi.org/10.1038/ni.3691>

Xeljanz-epar-product-information_fr.pdf. (s. d.). Consulté 4 janvier 2022, à l'adresse https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_fr.pdf

Xin, P., Xu, X., Deng, C., Liu, S., Wang, Y., Zhou, X., Ma, H., Wei, D., & Sun, S. (2020). The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *International Immunopharmacology*, 80, 106210. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210>

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune systémique inflammatoire qui touche de nombreuses personnes dans le monde, en effet, 0,5 à 1% de la population est concerné par cette pathologie. Il s'agit d'une maladie invalidante due à la destruction articulaire engendrée par l'inflammation chronique. Il existe déjà beaucoup de médicaments pour le traitement de fond de cette maladie mais aucun ne permet une guérison.

Les inhibiteurs de Janus kinases font parties de la dernière classes de médicaments sortie sur le marché pour le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, les médicaments antirhumatismaux modificateurs synthétiques ciblés de la maladie. Il y a actuellement quatre molécules sur le marché belge ; le tofacitinib, le baracitinib, l'upadacitinib et le filgotinib. Ces molécules synthétiques ciblent la voie de signalisation intracellulaire JAK-STAT. Durant les études cliniques de phase III, ces molécules se sont montrées aussi efficaces que l'adalimumab. C'est pourquoi les recommandations EULAR les placent comme traitement de seconde intention au même titre que les médicaments antirhumatismaux biologiques. De plus, ces principes actifs ont démontré une efficacité en monothérapie, mais ils étaient tout de même plus performants en association avec le méthotrexate. Les recommandations les conseillent en association à un médicament antirhumatismal conventionnel.

Les avantages de ces molécules sont leur facilité d'administration, leur temps de demi-vie court et une production plus simple. Leurs effets indésirables sont majoritairement similaires à ceux des médicaments antirhumatismaux biologiques.

Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory autoimmune disease that affects many people worldwide, with 0.5 to 1% of the population affected. It is a debilitating disease due to the joint destruction caused by chronic inflammation. There are already many drugs available for the basic treatment of this disease, but none of them are curative.

Janus kinase inhibitors are part of the latest class of drugs on the market for the disease-modifying treatment of rheumatoid arthritis, the synthetic targeted disease-modifying drugs. There are currently four molecules on the Belgian market; tofacitinib, baracitinib, upadacitinib and filgotinib. These synthetic molecules target the intracellular JAK-STAT signalling pathway. In phase III clinical trials, these molecules have been shown to be as effective as adalimumab. For this reason, the EULAR guidelines place them as second-line treatment alongside biologic antirheumatic drugs. In addition, these active ingredients have been shown to be effective as monotherapy, but were still more effective in combination with methotrexate. The recommendations are to use them in combination with a conventional antirheumatic drug.

The advantages of these molecules are their ease of administration, short half-life and simpler production. Their side effects are mostly similar to those of biological antirheumatic drugs.