

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

La polyarthrite rhumatoïde

prise en charge de l'adulte et intérêt du filgotinib, dernier inhibiteur des Janus Kinases de deuxième génération

GRONDIN, Simon

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[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

La polyarthrite rhumatoïde : prise en charge de l'adulte et intérêt du filgotinib, dernier inhibiteur des Janus Kinases de deuxième génération

Auteur : Grondin Simon
Promoteur(s): Cordier François
Année académique 2022-2023
Intitulé du master et de la finalité : Master en sciences pharmaceutiques
finalité spécialisée

REMERCIEMENTS

Les prochaines réflexions signent l'aboutissement de cinq années d'études et le commencement (probable) de futurs apprentissages. Pour ces dernières années, mes remerciements iront tout d'abord à mes proches en particulier mes parents qui ont supporté mes blocus, mes absences, mes éloignements et mes crises. Malheureusement, des études comme celles-ci demandent une implication aussi bien de la part de l'étudiant, que de la famille, des amis, ainsi que pour ceux ou celles avec qui nous partageons une partie de nos vies. Parfois cela fonctionne, parfois cela ne fonctionne pas. Toutes ces personnes sont pour moi à remercier, puisque quelque part, je leur ai imposé mes études et ma manière de les mener à bien.

Mon frère et ma sœur ont également des remerciements plus particuliers. En effet, avec mes parents, ils ont été les premiers à toujours me soutenir et me pousser vers le haut, surtout durant les moments difficiles.

Des remerciements évidemment pour les professeurs, les assistants et les doctorants qui nous ont accompagnés, vu grandir, progresser, parfois pleurer et qui ont toujours fait le maximum pour mener à bien notre apprentissage. Mention d'honneur au jury, qui prend le temps de superviser l'ensemble des mémoires de l'année académique 2022-2023.

Pour conclure, je remercie énormément mon promoteur de mémoire et mon médecin généraliste qui me connaît depuis que je suis haut comme trois pommes, le Docteur Cordier François. L'une des personnes qui m'aura fait découvrir et aimer le milieu médical, alors que je n'étais pas du tout disposé à suivre cette voie. Il a été un acteur important dans la réussite de mes études et ma future vie professionnelle, grâce à ses conseils, son aide et sa disponibilité.

LISTE D'ABBRÉVIATIONS

ACPA	Anticorps anti-protéine citrullinée
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATP	Adénosine triphosphate
AUC	Aire sous la courbe
bDMARD	<i>Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>
CES	Carboxylestérases
CI	Contre-indication
COX	Cyclooxygénase
CRP	Protéine C-réactive
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DMARD	<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>
EI	Effet indésirable
EMA	Agence Européenne du médicament
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
IFN	Interféron
IL	Interleukine
JAK	Janus kinases
LyB	Lymphocyte B
LyT	Lymphocyte T
MACE	<i>Major adverse cardiovascular event</i>
MTX	Méthotrexate
PC	Pharmacocinétique
PG	Prostaglandine
Pgp	Glycoprotéine P
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
FR	Facteur rhumatoïde
STAT	<i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
TNF- α	<i>Tumoral Necrosis Factor alpha</i>

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	7
2. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	8
2.1 Épidémiologie	8
2.2 Physiopathologie.....	9
2.3 Diagnostic clinique	11
2.3.1 Détection d'un rhumatisme inflammatoire.....	11
2.3.2 Diagnostic différentiel.....	11
2.4 Manifestations cliniques – symptomatologie	13
2.4.1 Atteintes articulaires	13
2.4.2 Atteintes extra-articulaires et systémiques	14
2.4.3 Critères de sévérité, DAS 28 et HAQ	15
3. TRAITEMENTS CLASSIQUES	17
3.1 Traitements symptomatiques	18
3.1.1 AINS	18
3.1.2 Glucocorticoïdes	18
3.2 Traitements de fond	19
3.2.1 Méthotrexate	19
3.2.2 Léflunomide.....	20
3.2.3 Hydroxychloroquine	21
3.2.4 Sulfasalazine	21
3.3 Biothérapies	21
3.3.1 Anti TNF- α	22
3.3.2 Inhibiteurs de la costimulation des lymphocytes T	23
3.3.3 Inhibiteurs de l'IL-6.....	23
3.3.4 Anti CD20.....	23
4. VOIE DES JANUS KINASES	24
4.1 Voie de signalisation JAK/STAT.....	24

4.2 Activation de la voie canonique JAK/STAT et implication dans la PR	25
5. MÉCANISME D'ACTION DES INHIBITEURS DES JAK	26
6. FILGOTINIB	26
6.1 Pharmacocinétique	27
6.1.1 Absorption	27
6.1.2 Distribution	28
6.1.3 Métabolisation.....	28
6.1.4 Excrétion.....	28
6.1.5 Variabilité interindividuelle	29
6.2 Pharmacodynamique.....	29
6.3 Effets indésirables.....	30
6.4 Contre-indications et précautions.....	30
6.5 Interactions.....	31
6.5.1 Effets d'autres médicaments sur le filgotinib.....	31
6.5.2 Effets du filgotinib sur d'autres médicaments.....	31
6.6 Efficacité.....	32
6.6.1 DARWIN.....	32
6.6.2 FINCH	34
6.6.3 Conclusion des études.....	37
6.7 Sécurité	38
6.7.1 Conclusion des études.....	41
6.8 Balance bénéfique/risque	42
7. DISCUSSION.....	43
8. CONCLUSION.....	44
9. MÉTHODOLOGIE.....	45
10. ANNEXES.....	47
11. BIBLIOGRAPHIE.....	63
12. ICONOGRAPHIE.....	67

1. INTRODUCTION

Problème de santé publique, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique inflammatoire qui, à l'heure d'aujourd'hui, est assez courante dans notre société. En effet, elle est la maladie inflammatoire chronique des articulations la plus fréquente.

Au fil des décennies, de nombreux traitements existants ou nouvellement synthétisés ont vu le jour et se sont révélés efficaces dans son indication. Avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de la corticothérapie ou des divers traitements de fond comme le méthotrexate (MTX), la PR est actuellement bien encadrée. Malheureusement, celle-ci reste incurable. (Guo et al., 2018)

Le but de ces traitements est de maintenir une qualité de vie optimale. Pour ce faire, il y a tout intérêt à réduire les symptômes tels que la douleur et l'inflammation, car ils peuvent mener à l'immobilité des articulations touchées, particulièrement handicapante. En conséquence, ces traitements ont aussi pour objectif d'assurer les fonctions et l'intégrité structurale, objectif étroitement lié puisque le fait de préserver la structure permet de maintenir les fonctions. Cependant, de nombreux patients ne répondent pas aux traitements classiques. (Guo et al., 2018)

Dès lors, afin de prendre au mieux en charge la PR ou d'autres maladies inflammatoires chroniques, de nombreux laboratoires de recherche travaillent activement pour la découverte de nouveaux traitements innovants dans ces indications.

Dernièrement, les inhibiteurs de la voie des janus kinases (JAK) ont vu le jour. Dans cette classe, la tofacitinib (Xeljanz®), la baricitinib (Olumiant®) et l'upadacitinib (Rinvoq®) sont arrivés sur le marché dans un premier temps, synthétisés respectivement par les laboratoires Pfizer, Eli Lilly et Abbvie. Plus tardivement, le filgotinib (Jyseleca®), synthétisé par Galapagos NV, est apparu dans la littérature. Lors de cette réflexion, le filgotinib sera détaillé. Ces derniers traitements sont impliqués dans le traitement de la PR ou d'autres maladies inflammatoires chroniques. Cependant, ils sont utilisés comme une alternative, lorsque le MTX ou que d'autres traitements classiques se voient insuffisants dans la prise en charge de la PR. (Pfizer, 2017) (EMA, 2018) (EMA, 2019) (EMA, 2020a)

2. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La PR est l'une des maladies inflammatoires chroniques auto-immunes les plus fréquentes avec une prévalence accrue pour les femmes. Incurable et dont la cause est encore mal déterminée, la maladie semble être multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques et environnementaux. (Guo et al., 2018) (Allan Gibofsky, 2014)

L'inflammation induite par l'attaque auto-immune impacte directement la membrane synoviale de l'articulation atteinte, conduisant à une synovite. Le processus inflammatoire conduit à une érosion du cartilage de l'articulation et des os. Cela se traduira par des douleurs, une difficulté de mouvements et une articulation enflée due au gonflement de la synoviale. De plus, des complications extra-articulaires sont courantes.

2.1 Épidémiologie

L'étude « Global Burden of Disease » de 2010 a permis entre autres de mettre le doigt sur la prévalence de la PR au niveau mondial. Celle-ci est de 0,24 % chez les patients âgés de 5 à 100 ans, avec au moins deux fois plus de risques pour les femmes (0,35 %) que les hommes (0,13 %), ce qui équivaut à un ratio de deux femmes pour un homme. Depuis les années 90, cette prévalence est restée constante et assez faible dans les populations. (Allan Gibofsky, 2014)

L'incidence est plus aléatoire. En effet, celle-ci a tendance à varier en fonction de la population, le sexe et l'âge. En France, l'incidence est de 8,8 cas pour 100 000 habitants, alors qu'en Scandinavie et aux États-Unis, l'incidence est beaucoup plus importante, avec pour ce dernier 42 à 45 cas pour 100 000 habitants. (Van Meer, 2014)

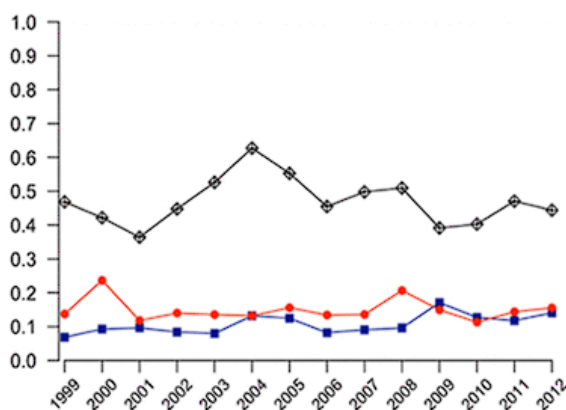


Figure 1 : Incidence de la PR, l'arthrite psoriasique et la spondylarthrite pour 1000 habitants par année (Pazmino et al., 2019)

Qu'en est-il en Belgique ? La prévalence au sein de la population serait de 0,5 %, soit 50000 patients. Concernant l'incidence, la KULeuven a observé qu'entre 1999 et 2012 sur une population flamande équivalente à 2% de la population totale, l'incidence moyenne était aux alentours de 0,47/1000 habitants. (SaintLuc, 2023) (Pazmino et al., 2019)

2.2 Physiopathologie

Le déclenchement de la PR reste encore à l'heure actuelle flou. Cependant, de nombreux facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux et immunitaires semblent impliqués dans son développement. Comme dit précédemment, certains terrains génétiques prédisposent au développement de la maladie et modulent l'agressivité de celle-ci. Il y a deux principaux sous-types de PR, en fonction de la présence ou de l'absence d'anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA). Ces anticorps dirigés contre les protéines citrullinées, sont formés à partir de lymphocyte B en réponse à une réaction de citrullination protéique, c'est-à-dire la transformation d'une arginine positive en une citrulline polaire catalysée par une déiminase. Viendra ensuite des modifications post-traductionnelles formant une structure neutre. Ces anticorps seraient responsables d'une part, d'une inflammation et d'autre part, de la production de molécules d'adhésions dans l'articulation et la synoviale. La synovite serait secondaire à la migration de cellules de l'immunité dans la synoviale grâce aux molécules d'adhésions. Leurs présences induiraient donc un mauvais pronostic. (Allan Gibofsky, 2014) (Guo et al., 2018)

Il existe également une prédisposition génétique à l'apparition de ces ACPA, notamment via l'expression du HLA-DR1 et 4, aussi appelés les épitopes partagés. Ce sont des allèles qui stimulent la production d'ACPA. De plus, le HLA B27 (présent chez 8% de la population) augmenterait également les risques de développer certaines maladies auto-immunes. Celui-ci peut être déterminé génétiquement lorsque des symptômes font penser à une forme d'arthrite d'étiologie auto-immune. L'induction des lymphocytes Th2, en parallèle d'une réponse accrue du gène de l'interféron type 1 et couplée à une prolifération de lymphocytes B (LyB), modulent aussi la production d'ACPA. (Guo et al., 2018) (Biron, 2023a)

Pour rester dans les anticorps, le facteur rhumatoïde¹ (FR) peut aussi être présent chez des patients atteints de PR. Cependant, ces auto-anticorps sont moins spécifiques que les ACPA. En effet, les FR peuvent être observés dans certains lupus et le syndrome de Sjögren. (Biron, 2023b) (Tiwari et al., 2022)

¹ Le FR est une immunoglobuline dirigée contre certaines infections bactériennes. Cependant, dans la PR, le FR peut être produit en importante quantité grâce aux lymphocytes B, conduisant à un mauvais pronostic. Ces FR sont retrouvés dans 80 % des PR et ont pour objectif de maintenir l'inflammation, notamment en agissant de concert avec les ACPA. Cela favorisera davantage la fixation du complément et recrutera des macrophages, des neutrophiles et des lymphocytes. (URML Normandie, 2018)

Au niveau environnemental, le tabagisme excessif semble être particulièrement incriminé dans la production d'ACPA. En effet, la consommation de tabac, notamment la dose, semble favoriser la citrullination grâce à des mécanismes épigénétiques modulant l'activité des épitopes partagés. (Karlson et al., 2010)

D'un point de vue hormonal, surtout oestrogénique, les résultats des études semblent être incohérents. En effet, il a été observé que la présence d'oestrogènes en des grande quantité aurait un effet protecteur contre le développement de la PR car elle induirait un environnement Th2 anti-inflammatoire. Ainsi, la ménopause, précoce ou non, semblerait contribuer à un risque majoré de développer une PR. Dans d'autres études, les œstrogènes favoriseraient l'apparition de la PR. Ces différences seraient liées à l'impact des œstrogènes sur la PR en fonction de son niveau de développement. (Alpizar-Rodriguez et al., 2017) (Straub, 2007) (Fariha, 2015)

La résultante de ces éléments serait une migration et une activation des cellules dendritiques et des macrophages dans les synoviales, sécrétant par la suite des cytokines pro-inflammatoires, comme les interleukines (IL) 1, 2, 6 et 17. Celles-ci permettront entre autres d'activer des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes Th1 et Th17. Ceux-ci vont, dans les articulations, poursuivre le processus inflammatoire via la libération d'interféron (IFN) gamma, activant d'autant plus les macrophages, sécrétant encore de IL-1, le *Tumoral Necrosis Factor alpha* (TNF- α) et stimulent la néoangiogenèse. Cette mixture de leucocytes et de cytokines sera alors responsable de l'activation des ostéoclastes et des fibroblastes. Ces derniers contribueront à l'érosion des os, des synovites, aux dégradations du collagène de type 2 et des dommages cartilagineux. (Guo et al., 2018) (Allan Gibofsky, 2014) (Littlejohn and Monrad, 2018)

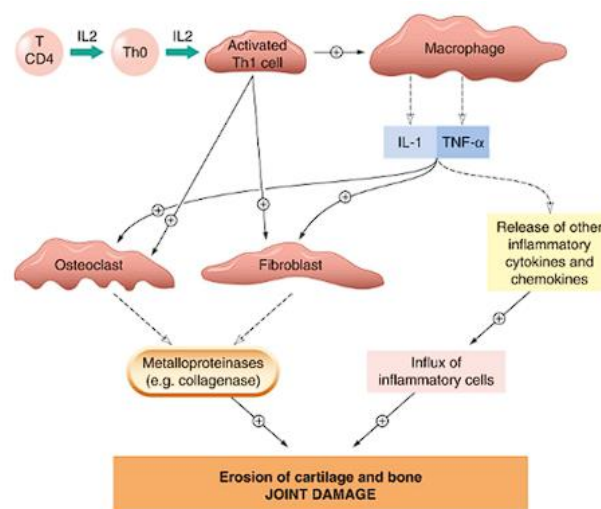


Figure 2 : Mécanisme physiopathologique de l'érosion du cartilage et des os (Fariha, 2015)

2.3 Diagnostic clinique

2.3.1 Détection d'un rhumatisme inflammatoire

La PR est un rhumatisme inflammatoire qui présente des premiers signes pouvant être variables, légers et peu spécifiques. Dès lors, aux premiers signes d'un rhumatisme inflammatoire, il sera important d'émettre un diagnostic, d'autant plus s'il s'agit d'une PR. Pour remédier à cela, il sera recommandé aux patients ayant certains des prochains signes, une visite chez un rhumatologue. (Frank and Peer-Reviewed, 2021) (Arthritis Foundation, 2021)

Le diagnostic est essentiellement clinique. Des douleurs qui suivent un rythme nyctéméral, des tuméfactions, raideurs des articulations touchées (en particulier les mains et les pieds) et ce, pendant plusieurs mois, peuvent être observées. Le plus souvent, ces symptômes, surtout la raideur, se déroulent le matin et pendant 30 minutes. D'autres patients peuvent souffrir de fatigue, d'une sensation de faiblesse et de fièvre. La PR semble avoir une prédisposition familiale. Ainsi, la connaissance de cas de PR familiaux peuvent aiguiller le diagnostic. (Frank and Peer-Reviewed, 2021) (Finckh, 2017)

2.3.2 Diagnostic différentiel

Une fois le rhumatisme détecté, il s'agira de déterminer celui incriminé. L'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) ont revu en 2010 un ensemble de critères permettant le diagnostic de la PR (Littlejohn and Monrad, 2018). Les critères, en français, sont repris dans la figure ci-dessous :

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

Figure 3 : Critères ACR - EULAR de la PR (Finckh, 2017)

Ces critères reprennent le nombre et le type d'atteinte articulaire, la sérologie, la durée des synovites et la présence en forte quantité ou non des marqueurs de l'inflammation. Il est annoncé qu'un score minimal de 6 chez un patient présentant une synovite sans une explication alternative, peut laisser présager le développement d'une PR. (Littlejohn and Monrad, 2018)

Les FR et les ACPA retrouvés dans la physiopathologie de la PR sont aussi utilisés dans le diagnostic différentiel de la PR. Les tests sérologiques visant à détecter ces anticorps présentent pour le FR une sensibilité et spécificité de 69% et 85% . Les tests sanguins des ACPA ont une sensibilité de 67% et une spécificité de 97%. La combinaison de ces tests rend la sérologie hautement spécifique et de mauvais pronostic en cas de positivité². En effet, il y aurait par exemple plus de risques d'érosions des os et articulations chez les ACPA positifs que chez les ACPA négatifs. Il y aurait, par ailleurs, plus de risques d'atteintes extra-articulaires. (Littlejohn and Monrad, 2018)

Des examens par imagerie sont possibles tels que des radiographies et des échographies. Ils permettent de savoir si la maladie progresse, si le traitement est efficace et de discriminer une PR débutante (sans érosions) d'une PR plus avancée. Cependant, la radiographie est le plus souvent sans résultats dans les PR débutantes. (Arthritis Foundation, 2021)

L'échographie sera surtout utilisée pour apprécier les synovites et les ténosynovites (signes précoces de la PR) qui ne sont pas toujours facilement visibles. L'échographie est donc utile aussi bien pour un diagnostic précoce, que pour la mise en évidence de la PR. La radiographie par rayons X quant à elle est utile pour mettre en évidence le gonflement des articulations lorsque la maladie a déjà un peu progressé. Elle permet aussi de détecter les dommages osseux et les rapprochements des espaces entre les articulations. L'imagerie par résonance magnétique peut aussi être utilisée lorsque les autres techniques ne sont pas suffisantes. (Frank and Peer-Reviewed, 2021)

Un syndrome inflammatoire peut également être mis en évidence, même si cela reste peu spécifique. Pour ce faire, il est possible de s'appuyer sur certains tests sanguins grâce à l'expertise de la biologie clinique. Ces tests évaluent la vitesse de sédimentation et les marqueurs de l'inflammation. Dans ces marqueurs, la protéine C-réactive (CRP), reflet du niveau d'inflammation, est analysée. (Littlejohn and Monrad, 2018)

² Un patient sera considéré comme séropositif si les FR et ACPA sont détectés. Cela représente 75 à 85 % des patients.

2.4 Manifestations cliniques – symptomatologie

2.4.1 Atteintes articulaires

Étant donné son caractère chronique, la PR se compose de périodes de poussées et de rémissions, impactant la vie familiale, sociale et professionnelle. En conséquence, de l'anxiété et de la dépression peuvent apparaître.

Pour rappel, bon nombre de symptômes varient de patients en patients et peuvent se compliquer pour certains. Dans la PR, ces symptômes ont tendance à apparaître souvent en matinée pendant une trentaine de minutes avant de s'estomper. Des tuméfactions aux articulations, des raideurs caractéristiques pouvant perdurer des mois, une sensation de chaleur et des douleurs suivant un rythme nyctéméral sont observables. Ces symptômes doivent faire penser à une PR lorsqu'ils perdurent plus de quelques semaines. (Littlejohn and Monrad, 2018) (Sparks, 2019)

Ces tuméfactions et raideurs peuvent compromettre la structure et la mobilité des articulations impliquées, pouvant devenir particulièrement handicapantes. Toutes les articulations synoviales peuvent être la cible de la PR. Les atteintes sont principalement symétriques aux articulations métacarpo-phalangiennes, aux interphalangiennes proximales des mains et aux métatarso-phalangiennes. Plus graves, des cas de subluxation de l'articulation atlanto-axoïdienne, entraînant une compression médullaire pouvant être à l'origine de tétraplégie, sont possibles. Plus rares, des atteintes symétriques aux petites articulations, une arthrite monoarticulaire ou encore un rhumatisme palindromique³ sont possibles. (Littlejohn and Monrad, 2018)

Dans la PR, les tuméfactions comme la sensation de chaleur et la sensibilité au toucher, sont produites avec la synovite. Un examen physique par compression est souvent nécessaire afin de les mettre en évidence. (Sparks, 2019)



Figure 4 : Possibles déformations des doigts de la PR (Sparks, 2019)

³ Épisodes soudains de douleurs articulaires pendant plusieurs heures/jours, sur une ou plusieurs articulations, le plus souvent les petites. Ces épisodes s'alternent avec des moments asymptomatiques. Deux patients sur trois développeront une PR à ces suites.

Grâce à l'avancée de traitements agressifs, les cas de déformation compliqués auparavant typiques de la PR, deviennent de moins en moins fréquents. Jadis, la PR pouvait, par exemple, conduire à des déviations ulnaires, une déformation en col de cygne ou en boutonnière et un valgus au niveau du pied. (Sparks, 2019)

2.4.2 Atteintes extra-articulaires et systémiques

Malgré ses apparences, la PR induit souvent, voire inévitablement, des atteintes systémiques et extra-articulaires compliquant la maladie. De manière tout à fait aspécifique, une fatigue, une perte de poids, une raideur généralisée et de la fièvre peuvent être observées. Il sera alors important de les mettre en évidence lors de l'anamnèse. (Littlejohn and Monrad, 2018)

Les troubles extra-articulaires sont nombreux, 40% des patients en seront atteints. Parallèlement aux synovites, des ténosynovites sont possibles. Il s'agit d'une inflammation de la gaine synoviale présente aux pourtours des tendons, entraînant une altération du mouvement. Celle-ci peut se compliquer par une compression de nerfs adjacents et mener à un syndrome du canal carpien ou une sarcopénie. Ce dernier cas peut être aussi induit par la corticothérapie. (Littlejohn and Monrad, 2018) (Grassi et al., 1998)

Les nodules rhumatoïdes sont des masses très en relief de la peau, particulièrement caractéristiques de la PR. En cas de FR positifs, deux à trois patients sur dix en seront atteints. Les nodules peuvent être retrouvés au niveau pulmonaire et sont généralement de bon pronostic, mais ils doivent être surveillés au vu des risques de tumeurs sous-jacentes. Une bursite peut aussi être observée. Il s'agit de l'inflammation d'une bourse séreuse. Celle-ci occasionne de fortes douleurs et perturbe le mouvement. (Littlejohn and Monrad, 2018) (Grassi et al., 1998)

De manière à signer son caractère systémique, la PR peut aussi atteindre le cœur et les vaisseaux. En effet, une péricardite, une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque et de l'athérosclérose sont possibles. L'atteinte cardiaque est la première cause de décès chez les patients atteints de PR. Au niveau pulmonaire, infections, bronchiolites, épanchements pleuraux et fibroses peuvent être observés. L'atteinte pulmonaire est la deuxième cause de décès associée à la PR. (Littlejohn and Monrad, 2018) (Grassi et al., 1998) (Figus et al., 2021)

Il existe bien d'autres atteintes extra-articulaires pour les patients souffrant de PR (oculaires, hématologiques, syndrome de Felty, ...). En conséquence, ils font l'objet d'un dépistage de critères de sévérité qui majorent les risques de complications et mortalité. (Grassi et al., 1998)

2.4.3 Critères de sévérité, DAS 28 et HAQ

Les risques de complications peuvent être majorés si le patient répond à certains critères de sévérité de la PR, ceux-ci devront alors être pris en compte pour son évolution :

- Une précocité dans l'apparition du FR avec un titre élevé d'ACPA ;
- Un terrain génétique adéquat comprenant les épitopes partagés ;
- Une réponse insuffisante au traitement de fond (synovite persistante après trois mois de traitement) ;
- Un début polyarticulaire ;
- Une atteinte extra-articulaire ;
- Un syndrome inflammatoire élevé (surtout pour la CRP) ;
- Une radiologie démontrant des érosions précoces ;
- Un statut socio-économique défavorable ;
- Un score Health assessment Questionnaire (HAQ) \geq 0,5 ;
- Un Disease Activity Score 28 (DAS 28) $>$ 3,2 ;

Outre ces critères, il y a le risque de complications lié à la baisse de qualité de vie et d'origine iatrogène. En effet, les traitements lourds et agressifs utilisés peuvent tout à fait être incriminés dans l'apparition de certaines complications. (URML Normandie, 2018)

2.5.3.1 Score HAQ

La PR est une maladie pouvant devenir rapidement handicapante, où les tâches les plus banales peuvent devenir particulièrement pénibles. Le test HAQ, spécifique pour la PR, a pour but d'évaluer la fonction et la qualité de vie du patient atteint de PR. La Haute Autorité de Santé⁴ (HAS) estime qu'un HAQ \geq 0,5 est suffisant à lui seul pour diagnostiquer une PR sévère. (Haute Autorité de Santé, 2007a)

L'HAQ se base sur 20 questions réparties en huit catégories d'activités, telles que s'habiller, manger, se lever, se laver ou marcher. Un degré de difficulté est attribué à ces activités, avec un score allant de 0 (aucune difficulté) à 3 (impossible). Le score obtenu sera le reflet de l'inflammation et de l'atteinte structurale. Ce test reste moins nécessaire que le prochain test, le DAS 28, mais il reste tout à fait important dans la prise en charge de la PR étant donné son caractère chronique, où la qualité de vie du patient sera un élément important à prendre en

⁴ Ces recommandations de la HAS sont utilisées comme référence. Malheureusement, celles-ci sont à l'heure actuelle suspendues et en attentes d'actualisation.

compte. En conséquence, le médecin aura une idée de si une prise en charge non pharmacologique peut être envisagée, comme l'ergothérapie ou la physiothérapie. (Cfr Annexe 1 : Fiche HAQ) (Haute Autorité de Santé, 2007a) (Dudler et al., 2005)

2.5.3.2 Score DAS 28

Le DAS 28 est une évaluation couramment utilisée afin de mesurer le niveau d'activité de la PR. Celui-ci se base sur l'étude de 28 articulations, 10 interphalangiennes proximales des mains, 10 métacarpo-phalangiennes, 2 poignets, 2 coudes, 2 épaules et 2 genoux. Ces articulations seront évaluées par un médecin au niveau de leurs synovites, leurs tuméfactions et de la sensibilité douloureuse au toucher (indice de Ritchie). Une évaluation de la vitesse de sédimentation et de la qualité de vie du patient auront également lieu. (Haute Autorité de Santé, 2007a) (Dudler et al., 2005)

Un article de la revue médicale Suisse explique que : « *Le DAS28 est donc un indice composite d'activité de la PR combinant de multiples paramètres en une mesure unique d'interprétation standardisée et qui est bien corrélé avec la sévérité de l'activité. Il est couramment utilisé dans les études cliniques, mais surtout sa simplicité en fait un outil d'évaluation extrêmement utile et facile à appliquer en pratique quotidienne. Il reflète en une valeur unique l'activité de la maladie à un moment donné ; il donne une sorte d'«instantané» de la maladie. Les valeurs seuils sont $\geq 5,1$ pour une activité forte, de 5,1 à 3,2 pour une activité moyenne et $\leq 3,2$ pour une activité faible, le seuil de rémission ayant été défini comme une valeur $\leq 2,6$.* » (Dudler et al., 2005)

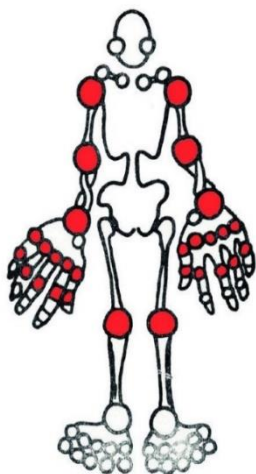


Figure 5 : Schéma des 28 articulations évaluées dans le DAS 28 (Dudler et al., 2005)

Une fois l'ensemble des données nécessaires recueillies, un calcul de DAS 28 sera opéré de la façon suivante :

- $DAS\ 28 = 0,56 \times \sqrt{T28} + 0,28 \times (sw28) + 0,7 \times \ln(ESR) + 0,014 \times GH$;
- T28 = articulations douloureuses ;
- sw28 = articulations tuméfiées ;
- ESR = vitesse de sédimentation ;
- GH = état général évalué par le patient sur une échelle analogique (de 0 à 100) ;

Sur base de la valeur initiale du DAS 28 du patient, le niveau de réponse nécessaire au traitement sera différent pour contrôler la maladie.

Outre l'évaluation de la sévérité de la maladie, le DAS 28 peut aussi être utilisé pour évaluer la réponse du patient à son traitement. Un bon répondeur aura une activité finale inférieure ou égale à 3,2, sachant que 2,6 est le seuil de rémission, seuil évidemment toujours recherché en pratique. Cependant, le calcul paraît de prime abord complexe, mais des outils Excel et des calculatrices spécifiques ont été créés de manière à faciliter l'utilisation du DAS 28. Les résultats peuvent toutefois être faussés par différentes pathologies comme la fibromyalgie qui induit aussi des douleurs articulaires. Le médecin devra alors prendre cela en considération et moduler le DAS 28 au besoin. (*Cfr Annexe 2 : Interprétation du score DAS 28 final*) (Dudler et al., 2005)

Ce test aura porté ses fruits. L'étude TICORA reprenant 110 patients souffrant de PR randomisés dans deux groupes en simple aveugle, a évalué l'intérêt du calcul du DAS 28 sur la prise en charge de ces patients. Les deux groupes ont été mis sous traitement de fond, dont l'intensité variait suivant le bon vouloir du rhumatologue dans le premier groupe (selon les guidelines et l'expérience du médecin) et variait selon le résultat du DAS 28 dans le deuxième groupe. L'étude a ainsi relevé un taux de rémission à deux ans significativement différent entre les groupes, respectivement 16 % et 65 %. Le résultat semble clair, la gravité de la maladie a parfois tendance à être sous-évaluée et une optimisation du traitement sur base du DAS 28 permettrait d'améliorer grandement la prise en charge. (Dudler et al., 2005)

3. TRAITEMENTS CLASSIQUES

À l'heure actuelle, la PR reste une maladie incurable dont l'avancée ne peut être que ralentie ou dans le meilleur des cas stoppée. De par son caractère chronique, une prise en charge rapide et agressive dès le diagnostic de la maladie est la clé pour prévenir la baisse de la qualité de vie qui se reflète par de la douleur, des atteintes structurelles (radiographiquement observables), fonctionnelles, psycho-sociales et des complications liées à la maladie. Pour ce faire, un large panel de médicaments peut être utilisé ainsi que des règles hygiéno-diététiques classiques, sans réel consensus établi. (*Cfr annexe 3, 3* et 4 : Recommandations françaises, EULAR et proposition de stratégie thérapeutique de 2^e intention*) (John Hopkins Arthritis Center, 2023) (Vidal, 2022a)

Le rhumatologue sera chargé de déterminer le meilleur traitement pour chacun de ses patients, en fonction des objectifs qu'il veut atteindre, sur base des guidelines et grâce au score DAS 28 comme dans l'étude TICORA. Ce score, reflet de l'activité de la maladie, sera de nouveau utilisé pour le suivi mensuel d'un patient traité, afin d'apprécier sa réponse au traitement, que la maladie soit stabilisée ou non. La valeur du score DAS 28 recherchée étant de moins de 3,2 stabilisée dans le temps et dans le meilleur des cas moins de 2,6. Le suivi deviendra dès lors trimestriel. Dans le cas où le traitement se verrait insuffisant entre les trois à six premiers mois, celui-ci serait susceptible d'être modifié. (Vidal, 2022a) (Sparks, 2019)

Le niveau d'activité de la maladie peut être aussi interprété sur base des critères ACR 20, 50 et 70. Ceux-ci symbolisent un pourcentage d'amélioration en fonction du nombre d'articulations douloureuses, de synovites, des marqueurs de l'inflammation ainsi qu'une appréciation du clinicien et du patient. Ce dernier pourra aussi juger de la douleur qu'il ressent toujours. (Niamane, 2012)

3.1 Traitements symptomatiques

Ces traitements sont utilisés comme anti-inflammatoires pour soulager les symptômes de la PR à savoir l'inflammation et la douleur. Cependant, ils ne modifient pas l'évolution de la maladie. Ils sont principalement utilisés dans les débuts de la prise en charge en combinaison avec les traitements de fond, le temps que ceux-ci agissent. (Sparks, 2019) (Vidal, 2022b)

3.1.1 AINS

Première classe de médicament utilisée, les AINS sont la première intention pour soulager les symptômes de la PR. L'ibuprofène, les coxibs, les oxicams et les AINS à application locale sont couramment utilisés pour cet usage. (John Hopkins Arthritis Center, 2023)

Ces médicaments agissent en inhibant les cyclooxygénases (COX), les COX-1 et 2. Ces enzymes sont responsables de la synthèse de prostaglandines dont certaines possèdent des propriétés pro-inflammatoires. En chronique, les effets indésirables (EI) fréquents comprennent l'altération de la fonction rénale, l'irritation et le saignement de la muqueuse gastrique.

3.1.2 Glucocorticoïdes

Ils sont des anti-inflammatoires par excellence, utilisés en cas de contrôle insuffisant des AINS et principalement per os aux doses les plus faiblement efficaces de manière à limiter les EI.

Peuvent être envisagées, des formes intra-articulaires. Il y a surtout la prednisolone et la méthylprednisolone. (Vidal, 2022b) (John Hopkins Arthritis Center, 2023)

L'intérêt des glucocorticoïdes est de moduler la transcription de certains gènes impliqués dans la synthèse de protéines pro-inflammatoires, anti-inflammatoires ou encore immunosuppressives.

Les EI sont nombreux, notamment le syndrome de Cushing, caractérisé par l'apparition d'une « bosse de bison », un faciès luné et des rougeurs aux joues. Mais aussi une prise de poids, rétention hydrosodée et une perte de densité osseuse pouvant mener à de l'ostéoporose, ... Pour ce dernier exemple, lorsque la corticothérapie dépasse 3 mois, il est recommandé de suivre la densité osseuse et d'instaurer un traitement à base de calcium et vitamine D, en particulier chez la femme ménopausée. (Vidal, 2022b) (CBIP, 2023a)

3.2 Traitements de fond

Les traitements de fond comprennent les *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs). Ils sont à la base de la prise en charge de la PR. En effet, ces médicaments permettent de freiner, voire de stopper l'évolution de la maladie grâce à leurs propriétés immunosuppressives et/ou anti-inflammatoires puissantes. (Vidal, 2022c)

3.2.1 Méthotrexate

Le MTX est le médicament de première intention. Ses effets se font remarquer 4 à 6 semaines après le début du traitement. Le médicament est bien supporté puisque 50 % des patients atteints de PR continuent leur traitement après trois à cinq ans. Contrairement à son utilisation en oncologie, le MTX en rhumatologie ne nécessite qu'une prise hebdomadaire entre 7,5 à 25 mg. Le MTX peut être pris per os en comprimé, en injection sous-cutanée, intramusculaire et en perfusion. La prise concomitante avec d'autres DMARDs ou une biothérapie est tout à fait possible suivant les besoins. (Vidal, 2022c) (John Hopkins Arthritis Center, 2023) (CBIP, 2023b)

Le MTX agit comme un inhibiteur de l'enzyme intracellulaire 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide. Cette inhibition conduira à l'augmentation de la 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide qui agit comme inhibiteur de l'adénosine désaminase, enzyme responsable de la transformation de l'adénosine en inosine. Ainsi, il y aura une augmentation d'adénosines intracellulaires qui sera amenée au milieu extracellulaire par

des transporteurs. L'adénosine, quant à elle sera responsable, aux sites inflammatoires, de l'activité anti-inflammatoire et immunosuppressive. (Friedman and Cronstein, 2019)

Outre cet effet, le MTX est aussi un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, enzyme nécessaire pour la formation de tétrahydrofolate dans le cycle de l'acide folique. Une supplémentation de cette dernière sera alors recommandée afin de réduire les risques d'EI. La prise est faite hebdomadairement, le lendemain de la prise du MTX, à hauteur de 10 mg. (Friedman and Cronstein, 2019) (CBIP, 2023b)

Malgré que le MTX soit bien toléré, il n'est pas dépourvu d'EI. Des nausées, diarrhées, perte d'appétit, céphalées, troubles hématologiques et de la fonction hépatique sont possibles. C'est pourquoi, un traitement comprenant du MTX s'accompagne d'un suivi clinique et de prises de sang pour déceler la présence d'EI. (CBIP, 2023b)

Le MTX est contre-indiqué chez la femme enceinte et des précautions sont à prendre en cas de désir de grossesse. En effet, de par son effet sur le cycle de l'acide folique, il présente des risques d'effets tératogènes. Ainsi, une contraception stricte sera indiquée avant la mise en place du traitement et maintenue après celui-ci. L'alcoolisme, une infection grave, des ulcères, une hypoplasie médullaire, l'insuffisance hépatique et rénale sévère sont aussi des contre-indications (CI). (CBIP, 2023b)

3.2.2 Léflunomide

Ce médicament, comme les prochains DMARDs, est utilisé seul ou association avec un autre traitement de fond lorsque le MTX est contre-indiqué ou qu'il donne une réponse insuffisante. La léflunomide et ses métabolites sont des immunosuppresseurs qui agissent par inhibition de la dihydroorotate déshydrogénase, enzyme clé dans la synthèse de pyrimidine. Cela aura pour effet de perturber le cycle cellulaire et notamment la prolifération lymphocytaire. De plus, ils empêchent l'activation de la Nf-kB, supprime l'activité de l'IL-1 et du TNF- α . (Vidal, 2022c) (Sparks, 2019) (Breedveld, 2000)

Le médicament est initialement utilisé avec une dose charge de 100 mg par jour pendant trois jours, puis 20 mg par jour. La posologie peut varier en fonction des EI remarqués.

La léflunomide semble avoir une efficacité et des EI similaires au MTX. Les CI le sont aussi, en particulier la grossesse à cause des risques tératogènes. (John Hopkins Arthritis Center, 2023) (Vidal, 2022c) (Sparks, 2019)

3.2.3 Hydroxychloroquine

Il s'agit d'un antipaludéen disposant de propriétés anti-inflammatoires, dont l'activité reste limitée aux formes débutantes ou peu actives de la PR. Contrairement aux autres traitements de fond, l'hydroxychloroquine ne permet pas de prévenir les dommages articulaires. Son mécanisme d'action dans la PR est inconnu. (Vidal, 2022c)

Le médicament est habituellement utilisé entre 200 à 400 mg par jour. Le délai avant réponse est de quelques semaines jusqu'à quatre mois. (John Hopkins Arthritis Center, 2023)

L'hydroxychloroquine est bien tolérée. Cependant, elle présente une toxicité oculaire. En effet, il peut y avoir un trouble de l'accommodation, des dépôts cornéens, une rétinopathie évoluant vers la perte de vision. Ainsi, des examens ophtalmologiques seront instaurés avant le début du traitement, cinq ans après début du traitement et ensuite annuellement. Hormis les troubles oculaires, le médicament est surtout à risque de diarrhées, nausées, céphalées, éruptions cutanées. La grossesse et la présence d'une infection grave ne font pas parties des CI. (Sparks, 2019) (John Hopkins Arthritis Center, 2023) (CBIP, 2023c)

3.2.4 Sulfasalazine

Ce dernier DMARD est, selon l'HAS, le plus préconisé en cas de CI ou de réponse insuffisante au MTX. La sulfasalazine et son métabolite, l'acide 5-aminosalicylique, sont responsables de l'activité. Le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. (Haute Autorité de Santé, 2014)

La posologie est graduelle sur quatre semaines. Elle commence à 0,5 g par jour per os jusqu'à 2 g par jour, en augmentant de 0,5 g hebdomadairement. (Haute Autorité de Santé, 2014)

Les EI sont similaires au MTX, il y a cependant très peu de CI telles que l'allergie aux sulfamidés et à l'acide acétylsalicylique. La sulfasalazine réduit l'absorption intestinale de l'acide folique. Ainsi, la prise d'acide folique peut réduire les risques d'apparition d'EI. Un contrôle hépatique et sanguin sera régulier. (D. CBIP, 2023)

3.3 Biothérapies

Les *Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (bDMARDs) peuvent être utilisés seuls mais sont le plus souvent associés avec un autre traitement de fond (un bDMARD est peu recommandé) lorsque les traitements classiques donnent une réponse insuffisante ou sont contre-indiqués. Ces médicaments sont des immunosuppresseurs ciblant des médiateurs

inflammatoires impliqués dans la PR. Ils augmentent les risques de développer des infections et peuvent aggraver celles déjà présentes. Un bilan infectieux sera établi, en particulier pour le dépistage d'une tuberculose latente et de l'hépatite B. Par la suite, un suivi infectieux sera nécessaire avant, pendant et après traitement. Un rappel de certains vaccins sera aussi instauré, avec prudence s'il s'agit d'un vaccin vivant. De plus, la présence de symptômes typiques d'une infection pendant le traitement, comme de la fièvre, doit être rapidement rapportée et des anticorps dirigés contre ces médicaments peuvent se développer. (Sparks, 2019) (Vidal, 2022c)

Les recommandations de l'ACR de 2021 concernant les bDMARDs dans la prise en charge de la PR reprennent, les anti TNF- α , les inhibiteurs de la costimulation des lymphocytes T, les inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 et les anti-CD20. (Fraenkel et al., 2021)

3.3.1 Anti TNF- α

Dans la PR, le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages synoviaux particulièrement présents dans les articulations et les synoviales touchées. Le TNF- α active les fibroblastes et les ostéoclastes qui seront à l'origine de dégâts articulaires et systémiques. Ainsi, l'adalimumab, le certolizumab, l'étaNERCEPT, le golimumab et l'infliximab sont utilisés comme anti TNF- α . Ils bloquent la liaison du TNF- α à son récepteur empêchant par conséquent ses fonctions biologiques et donc ralentissant les symptômes et la progression de la maladie. (John Hopkins Arthritis Center, 2023) (EMA, 2023a)

Ces médicaments sont administrés par voie sous cutanée. Les spécialités à base d'infliximab sont administrées en intra-veineuse, sauf le Remsima[®]. Par rapport au MTX, ces médicaments semblent agir plus rapidement et plus efficacement contre la PR. En effet, les premiers effets se font ressentir deux semaines après le début du traitement, avec des améliorations jusqu'à six mois. (Vidal, 2022c) (John Hopkins Arthritis Center, 2023) (Sparks, 2019)

Ils ne sont cependant pas dépourvus d'EI, avec notamment un risque accru d'infections surtout dans la sphère pulmonaire, comme une pneumonie et une tuberculose (par une réactivation de formes latentes de la tuberculose). Des céphalées, des nausées, des vomissements, de la tachycardie, des troubles hématologiques, des réactions d'hypersensibilité et des cas de réactivation d'hépatite B sont aussi à déplorer. Concernant les CI, il y a l'insuffisance cardiaque modérée à sévère, la vaccination avec un vaccin vivant et une tuberculose ou toutes autres infections graves déclarées avant et pendant le traitement. (John Hopkins Arthritis Center, 2023) (Fraenkel et al., 2021)

3.3.2 Inhibiteurs de la costimulation des lymphocytes T

Les lymphocytes T (LyT), une fois activés, participent grandement au maintien et au développement de l'inflammation dans les articulations infiltrées, grâce à une libération de cytokines pro-inflammatoires. L'abatacept vient inhiber l'activation des LyT en empêchant la liaison du CD28 à la surface des LyT avec ses ligands CD80 et CD86. (John Hopkins Arthritis Center, 2023) (EMA, 2023b)

Le médicament est administré par voie intra-veineuse à J-1, ensuite à la deuxième semaine, puis à la quatrième semaine et pour finir mensuellement. Il peut aussi être pris par voie sous-cutanée hebdomadairement. Les CI et EI sont relativement similaires aux anti TNF- α . Néanmoins, aucune réactivation d'hépatite B n'a été observée. Étant donné le manque de données, une contraception sera préconisée jusqu'à 14 semaines après la fin du traitement. (John Hopkins Arthritis Center, 2023) (Sparks, 2019) (EMA, 2023b)

3.3.3 Inhibiteurs de l'IL-6

L'IL-6 libérée par des cellules de l'immunité (LyT, LyB, monocytes et fibroblastes), l'endothélium et les cellules synoviales, possède un rôle important dans l'inflammation et, est fortement impliquée dans la PR, notamment pour l'activation des LyT. De plus, elle stimule la production d'immunoglobulines. Le tocilizumab et le sarilumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-6 et inhibent ainsi ses fonctions biologiques. (John Hopkins Arthritis Center, 2023)

Le médicament est administré mensuellement en hôpital par voie intra-veineuse ou sous-cutanée. Contrairement aux autres bDMARDs, il peut être pris seul dans certaines circonstances. Les CI et EI sont relativement similaires aux anti-TNF- α . Une contraception est préconisée jusqu'à 3 mois après le traitement. Des troubles lipidiques, principalement une hypercholestérolémie, avec une élévation des enzymes hépatiques et une thrombocytopenie sont à prévoir et des contrôles sont à envisager toutes les 4 à 8 semaines. (Vidal, 2022c) (Sparks, 2019) (EMA, 2023c)

3.3.4 Anti CD20

Initialement utilisé pour le traitement de lymphomes, le rituximab s'est vu efficace dans la prise en charge de la PR. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, une protéine exprimée sur les lymphocytes pré-B. Cette interaction favorise l'apoptose des lymphocytes B, l'arrêt de leur croissance et active des voies cytotoxiques. (Vidal, 2022c)

Le médicament n'est donné que sous forme de perfusion en hôpital, deux injections à deux semaines d'intervalle. De nouvelles injections peuvent être réalisées après 6 mois ou en fonction de la réponse au traitement. Les EI et CI sont similaires aux anti TNF- α . La grossesse est également une CI, de ce fait, une contraception stricte jusqu'à 12 mois après la fin du traitement doit être instaurée. (EMA, 2023d) (John Hopkins Arthritis Center, 2023)

4. VOIE DES JANUS KINASES

4.1 Voie de signalisation JAK/STAT

Les Janus Kinases (JAK) sont une famille d'enzymes non réceptrices qui catalysent des phosphorylations de tyrosines présentes au domaine intracellulaire de récepteurs cytokiniques. En aval, des *Signal Transducers and Activators of Transcription* (STAT) seront recrutés, activés et poursuivront la signalisation de la voie en activant des domaines spécifiques présents sur l'acide désoxyribonucléique (ADN). Les JAK, les récepteurs cytokiniques et les STAT forment ainsi une voie de signalisation importante dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires. Ce n'est pas moins de 50 molécules qui ont été identifiées comme activateur de ces récepteurs. Ceux-ci interviennent dans l'inflammation, l'immunité, l'apoptose et l'hématopoïèse. Ainsi, toutes perturbations ou mutations de cette voie, peuvent être à l'origine de pathologie. (Hu et al., 2021a) (Ferraro and Lupardus, 2017)

Quatre JAK ont été dénombrés : JAK1, JAK2, TYK2 et JAK3. Cette dernière, non ubiquitaire, est exprimée uniquement dans la moelle osseuse et dans certaines cellules comme l'endothélium. Outre cette différence, la structure des JAK présente sept domaines homologues allant de JH1 l'extrémité carboxyl, vers JH7 l'extrémité amino. Le JH1 est responsable de l'activité kinase et, est partiellement modulé par le JH2. Les domaines allant de JH3 à JH7 modulent l'interaction entre les JAK et d'autres protéines. (Hu et al., 2021a)

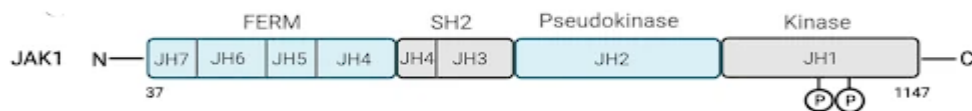


Figure 6 : Structure de la JAK1 (Hu et al., 2021a)

Sept STAT sont aussi présentes : STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6. Ces STAT sont des facteurs de transcription caractérisés par la présence d'un domaine

SH2. Celui-ci est capable de reconnaître les tyrosines phosphorylées des JAK et de se lier à une autre STAT phosphorylée afin de se dimériser. (Hu et al., 2021a)

4.2 Activation de la voie canonique JAK/STAT et implication dans la PR

La voie JAK/STAT est initiée par la liaison du récepteur avec un ligand comme une cytokine. En fonction du sous-type de récepteurs, il peut y avoir comme ligands, des cytokines telles que l'IL-6 ou l'IFN- γ , mais aussi d'autres facteurs comme l'hormone de croissance, l'érythropoïétine et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages. (Hu et al., 2021a) (Rockland Immunochemicals, 2023) (Malemud, 2018)

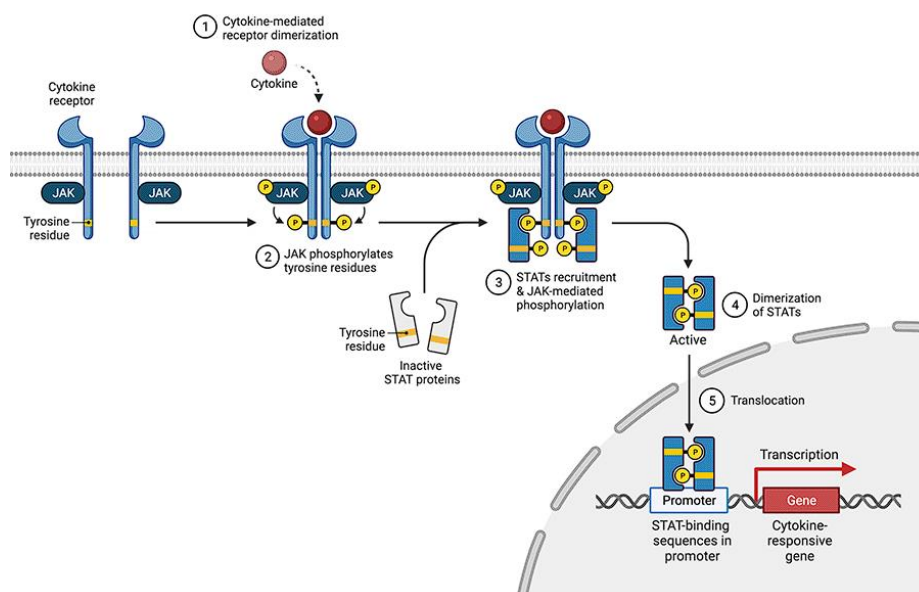


Figure 7 : Schéma de la voie de signalisation JAK/STAT (Rockland Immunochemicals, 2023)

Cette liaison favorisera la dimérisation des récepteurs ainsi que la phosphorylation et la phosphorylation des JAK sur ceux-ci. Les JAK étant dès lors activés, ceux-ci vont induire une phosphorylation des résidus tyrosine des domaines intracellulaires des récepteurs. Cela servira de point d'ancrage pour le domaine SH2 de STAT, permettant sa phosphorylation. Une fois phosphorylée, STAT va se transloquer vers le noyau et se dimériser, rejoignant des séquences promotrices spécifiques de l'ADN codant notamment des cytokines, il y jouera un rôle de régulateur positif de la transcription de ces séquences. En conditions normales, cette voie est régulée par la protéine inhibitrice de STAT activée (PIAS), le suppresseur de la signalisation des cytokines (SOCS) et la protéine tyrosine phosphatase (PTP). Ils peuvent, respectivement, inhiber la liaison de STAT aux séquences de l'ADN, réguler négativement la voie JAK/STAT et procéder à une déphosphorylation qui court-circuite la voie. (Hu et al., 2021a)

Comme dit précédemment, la dérégulation de cette voie peut mener au développement de pathologies par augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires. Dans la PR, une surexpression des gènes codants JAK2 et STAT3, est remarquée. (Hu et al., 2021b)

Ainsi, une importante augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoire telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IFN- γ et le TNF- α , peut être à l'origine du développement de la PR. De plus, ces cytokines sont aussi capables d'activer la voie JAK/STAT. Le TNF- α a la capacité d'activer, seul, cette voie, par phosphorylation de STAT3. (Malemud, 2018)

En outre, un déficit en SOCS a été largement observé chez les patients de PR, baissant la régulation négative de la voie. Certains polymorphismes, touchant notamment STAT4 et STAT6, sont à l'origine d'un plus grand risque de développement de maladies rhumatismales, comme la PR et le lupus érythémateux chronique. (Malemud, 2018) (Hu et al., 2021a)

5. MÉCANISME D'ACTION DES INHIBITEURS DES JAK

Dans la PR, les inhibiteurs des JAK se voient utiles grâce à l'inhibition de la voie JAK/STAT, induisant un effet immunosuppresseur et une baisse des taux de cytokines pro-inflammatoires présentes en excès. (Hu et al., 2021a)

Les inhibiteurs de 1^{er} génération, non sélectifs (la tofacitinib et la baricitinib), agissent comme inhibiteurs compétitifs de l'adénosine triphosphate (ATP), empêchant celui-ci de se lier au domaine JH1 des multiples JAK et ainsi la phosphorylation qui en découle. (Hu et al., 2021a)

L'upadacitinib et le filgotinib forment la nouvelle génération d'inhibiteurs sélectifs des JAK1. Ils vont agir avec un mécanisme similaire, mais se fixent spécifiquement à la JAK1, ce qui théoriquement diminue les EI tout en maintenant l'efficacité. (Hu et al., 2021a) (CBIP, 2023d)

6. FILGOTINIB

Le filgotinib est un inhibiteur des JAK de seconde génération dont l'agence Européenne du médicament (EMA) donna une opinion positive le 23 juillet 2020 pour l'octroi de son autorisation de mise sur le marché (AMM) sous le nom de Jyseleca[®]. Une AMM sera ainsi délivrée pour l'Union Européenne le 24 septembre 2020 pour le traitement de la PR modérée. Le Jyseleca[®] sera formulé en un comprimé pelliculé⁵ contenant 100 ou 200 mg de maléate de

⁵ Contient du lactose, excipient à effet notoire.

filgotinib, à prendre quotidiennement pour la prise en charge de la PR. Ce comprimé peut être utilisé seul ou en association avec le MTX lorsque les DMARDs ne donnent pas la réponse escomptée ou en cas de CI. (EMA, 2020a) (EMA, 2023e) (EMA, 2020b)

La différence majeure réside dans le fait que le filgotinib va cibler spécifiquement la JAK1. De manière dose-dépendante, il sera observé une baisse de la synthèse de cytokines JAK-1 médiée, comme l'IL-2, IL-4, IL-6, tout en inhibant la formation d'un environnement pro-inflammatoire. Cela aura notamment pour conséquent d'inhiber la différenciation Th1 et Th17 des LyT. Ces effets sont liés au médicament lui-même, mais aussi à son principal métabolite le GS-829845, qui possède 1/10 de l'activité totale. Il est important de mentionner la présence de ce dernier au niveau sérique car outre le fait qu'il possède une partie de l'activité thérapeutique, l'exposition à ce métabolite est 15 fois plus importante que le filgotinib. (Hu et al., 2021a) (EMA, 2020b)

Le filgotinib trouve d'autres indications. Elle est notamment indiquée dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique. De plus, des recherches ont pu mettre en évidence un potentiel effet pour le traitement du VIH-1. En effet, il s'avère qu'outre ses effets sur les JAK, le filgotinib serait capable de moduler l'épissage du VIH-1 et empêche l'activation de lyT. (Hu et al., 2021a) (EMA, 2023e)

6.1 Pharmacocinétique

6.1.1 Absorption

Le filgotinib est considéré comme un médicament de type BCS 2 c'est-à-dire avec une bonne perméabilité membranaire, mais une mauvaise solubilité. Afin de contrecarrer ce problème de solubilité, le filgotinib est administré sous forme de sel de maléate. (EMA, 2020b)

Son absorption est très rapide, mais formulation dépendante et substrat des glycoprotéines P (Pgp). Pour apprécier cette rapidité, le Tmax serait d'environ 0,5 à 1h pour une solution et de 1 à 3h pour une gélule. De manière générale, il est estimé que le Tmax se trouve aux alentours de 1 à 3h après administration d'une dose de 200 mg. L'état d'équilibre du filgotinib est atteint en deux jours après administration et le temps de demi-vie serait dans les 5 à 7h.

De plus, 85% de la totalité de la dose administrée semblent s'absorber. La prise de nourriture faiblement ou richement grasse semble diminuer l'absorption. En effet, les concentrations maximales seront respectivement atteintes en 2h et 3h. Alors que chez le patient à jeun, cela

sera d'une heure. L'impact de la prise de nourriture semble dès lors non significatif. (EMA, 2020b) (Namour et al., 2022)

De plus, la concentration maximale dans l'organisme et l'aire sous la courbe (AUC) sont fonction de la dose administrée. Pour le filgotinib seul, ceux-ci seraient de 2,15µg/ml et 6,77µgxh/ml respectivement après une dose de 200 mg. (Drugbank, 2021)

6.1.2 Distribution

La fraction libre du filgotinib a été mesurée à 45 % et la liaison aux protéines plasmatiques est ainsi déterminée à 55 %, ce qui est relativement faible. Chez le patient en insuffisance hépatique modérée, ces résultats ne semblent pas significativement changer par rapport aux sujets sains.

Le volume de distribution du filgotinib est de 3,1L dans le compartiment central et est de 4,7L dans le compartiment périphérique. (Namour et al., 2022)

6.1.3 Métabolisation

La principale voie de métabolisation du filgotinib est gérée par une superfamille d'enzymes hydrolase à sérine formant ainsi le GS-829845, le principal métabolite du filgotinib, ainsi que son dérivé N-glucuronide. Ces enzymes sont les carboxylestérases (CES) dont il existe six isoformes, les formes CES1 et CES2 étant les plus impliquées dans la métabolisation. Un polymorphisme de ces enzymes ne semble pas être impactant. (Namour et al., 2022) (EMA, 2020b)

La CES1 est présente dans le foie et la CES2 surtout dans l'intestin. Ce dernier est l'enzyme qui prend majoritairement en charge le filgotinib, tandis que la CES1 serait surtout utile en cas de saturation de la CES2. (Namour et al., 2022) (Drugbank, 2021)

6.1.4 Excrétion

Tout porte à croire que le filgotinib, son principal métabolite et son dérivé N-glucuronide sont excrétés par voie rénale. En effet, 86,9 % de la dose administrée sont récupérées dans les urines, le reste étant éliminé par voie fécale et dans une moindre mesure, biliaire. Suivant les temps de demi-vie, il a été remarqué que la moitié de cette excrétion sera déjà récoltée après 24h. (Namour et al., 2022)

Le composé parent représente respectivement 9% et 4% de l'excrétion rénale et fécale. (EMA, 2020b)

6.1.5 Variabilité interindividuelle

L'âge, l'ethnie, le poids corporel et le sexe ne semblent pas avoir un impact sur la pharmacocinétique (PC) du filgotinib. Cependant, en raison d'un manque d'expérience clinique et d'une incidence supérieure pour les infections graves, les patients de plus de 75 ans doivent commencer leur traitement à une posologie de 100 mg. Des cas similaires sont nécessaires pour les autres inhibiteurs des JAK. (EMA, 2020b) (Namour et al., 2022)

Chez le patient souffrant d'insuffisance rénale légère, aucune modification de la posologie n'est nécessaire. Cependant, dans le cas d'une insuffisance modérée et sévère, l'AUC⁶ semble se multiplier respectivement par deux et par trois. Ainsi, il sera recommandé pour ces patients de débiter le traitement avec une posologie de 100 mg afin de limiter la présence du médicament au niveau sérique. (Namour et al., 2022)

Concernant l'insuffisance hépatique légère et modérée, les études ont pu démontrer que ces pathologies chroniques ne nécessitent pas un ajustement de la posologie malgré une augmentation de l'AUC de 1,6 pour le filgotinib (le seuil d'ajustement étant fixé à deux). En effet, la liaison aux protéines plasmatiques reste inchangée et la voie principale de la métabolisation repose sur une enzyme intestinale. Cependant, le médicament n'est pas recommandé pour les insuffisances sévères car aucune études les concernant n'ont été menées. (Namour et al., 2022)

6.2 Pharmacodynamique

L'activité inhibiteur compétitif contre l'ATP sur JAK1 et l'efficacité recherchée sont permises grâce au filgotinib et l'un de ses métabolites le GS-829845. Tous deux sont regroupés en une AUC commune et sont doses dépendantes. (EMA, 2020b)

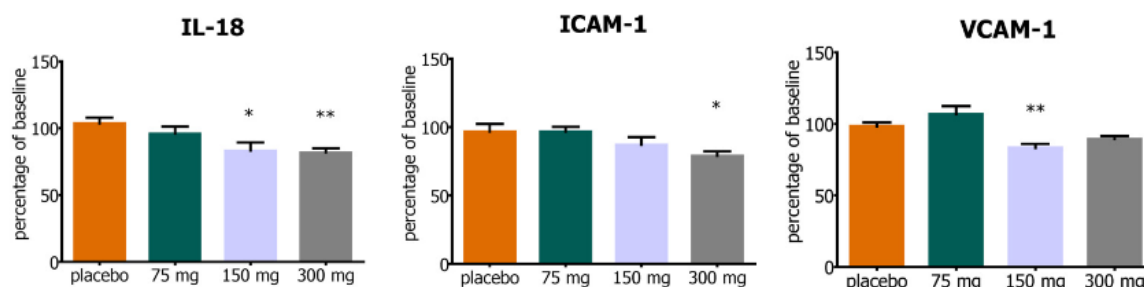


Figure 8 : Niveaux sériques de biomarqueurs de l'inflammation après un traitement de quatre semaines à différents dosages (Vanhoutte et al., 2017)

⁶ Les AUC mentionnées dans le point « variabilité interindividuelle » sont les AUC combinées du filgotinib et de son métabolite actif le GS-829845.

Il a été observé que le filgotinib inhibe aussi la phosphorylation de STAT1, baisse la CRP et d'autres biomarqueurs observés dans la PR (IL-18, l'ICAM-1 et VCAM-1). Néanmoins, les taux d'IgG, IgM et IgA sériques ont été maintenus dans les limites acceptables pendant les 24 premières semaines du traitement. (Vanhoutte et al., 2017) (EMA, 2023e)

Les études phase 3 ont démontré que les patients ayant une exposition plus importante au filgotinib ne présentaient pas davantage d'évènements indésirables. En conséquence, l'administration des 200 mg de filgotinib se révèle être encore plus pertinente, d'autant plus que cette quantité mène à un plateau d'efficacité. (EMA, 2020b)

6.3 Effets indésirables

Les EI les plus observés sont assez similaires de ceux rencontrés avec les autres inhibiteurs des JAK. Ceux-ci reprennent les nausées, céphalées, douleurs, infections des voies respiratoires supérieures, urinaires et sensations vertigineuses. Une lymphopénie et une neutropénie peuvent également être observées. (*Cfr annexe 5 : Tableau des EI rencontrés à la semaine 12 en cours d'étude*) (EMA, 2020b) (EMA, 2023f)

Les risques infectieux sont probablement liés à l'effet immunosuppresseur du filgotinib. Ainsi, des infections, notamment des réactivations virales (herpes zoster et tuberculose latente) et des pneumonies ont été recensées dans les études cliniques contrôlées. (EMA, 2023e)

Ces risques semblent être plus importants chez les patients de plus de 75 ans⁷. Notamment des cas de tuberculose ont été observés dans des groupes de patients prenant 100 mg de filgotinib. (EMA, 2020b)

6.4 Contre-indications et précautions

Celles-ci sont peu nombreuses et similaires entre les inhibiteurs des JAK. En raison des observations peu rassurantes réalisées en études précliniques et du manque d'information sur l'homme, la grossesse est une CI. Une contraception stricte sera alors à prévoir une semaine avant et après traitement, inclusion dans l'étude comprise. À cela, vient s'ajouter la présence d'une infection grave active, notamment la tuberculose. Un test de dépistage pour cette dernière devra être réalisé avant le début du traitement et ce même en cas de suspicion d'infection latente. Ainsi qu'une recherche d'antécédents d'hypersensibilité au filgotinib. (EMA, 2023e)

⁷ Toutefois, ces données se basaient sur un nombre restreint de participants (< 200).

En raison de l'effet immunosuppresseur, un rappel de vaccins sera vivement recommandé. Toutefois, les vaccins vivants devront être réalisés avec des précautions.

Compte tenu du manque d'information concernant le passage dans le lait maternel et les risques que peuvent encourir les nouveaux nés, le filgotinib ne doit pas être pris en période d'allaitement. De plus, des études précliniques ont pu mettre en évidence un potentiel risque sur la fertilité, notamment la spermatogénèse, dont le caractère réversible n'a pas pu être observé. Ainsi, les patients doivent être informés de ces risques avant le traitement.

6.5 Interactions

6.5.1 Effets d'autres médicaments sur le filgotinib

L'EMA indique que grâce à des études in vitro, certains médicaments utilisés dans la sphère cardio-vasculaire sont des inhibiteurs de la CES2. Il y a notamment le fénofibrate, le carvédilol, le diltiazem et la simvastatine. Cependant, le manque d'information ne permet pas de juger de la pertinence de ces interactions. (EMA, 2023e)

Dans la littérature, l'itraconazole et la rifampicine, respectivement un inhibiteur et un inducteur des Pgp, ont tous deux été utilisés en prise concomitante avec du filgotinib pour évaluer sa PC. L'AUC combinée du filgotinib et de son métabolite a augmenté de 21% avec l'itraconazole, tandis qu'elle a été diminuée de 31% avec la rifampicine. Un ajustement posologique ne semble pas nécessaire lors de la prise concomitante. Une réduction de l'acidité de l'estomac, grâce à des inhibiteurs de pompes à protons ou antiacides, a aussi été évaluée. De nouveau, l'effet clinique ne semble pas pertinent. (Namour et al., 2022)

6.5.2 Effets du filgotinib sur d'autres médicaments

L'EMA et la littérature assurent que le filgotinib et son principal métabolite ne sont ni des inhibiteurs, ni des inducteurs importants de la plupart des transporteurs et enzymes impliqués dans les voies de métabolisations des médicaments couramment utilisés. Ce qui soutient la prise concomitante de filgotinib avec d'autres médicaments. (Namour et al., 2022) (EMA, 2023e)

Toutefois, le filgotinib aurait, à des doses supratherapeutiques, un effet inhibiteur sur les transporteurs de cations organiques 2 et anioniques organiques 1B1 et 1B3. Une étude de phase 2a a ainsi évalué l'impact du filgotinib sur la sécrétion tubulaire du MTX. La PC de ce dernier resta dans les normes. Une prudence reste recommandée lorsqu'il s'agit de médicaments substrats des cytochromes 1A2 et cytochromes 2B6. En effet, aucunes études in vitro ne se sont

révélées concluantes pour mettre en évidence un effet inducteur ou inhibiteur du filgotinib sur ces cytochromes. Un effet in vivo ne peut dès lors pas être exclu. (Namour et al., 2022)

6.6 Efficacité

L'efficacité du filgotinib avait été évaluée grâce à de nombreuses études cliniques. Des études de phase 2 et de phase 3 avaient été menées dans différents types de populations de patients. Celles-ci pouvaient être des patients qui présentaient une réponse insuffisante au MTX, aux biothérapies ou étant dites « MTX-naïfs ». Toutefois, les personnes à risque de développer une maladie cardiovasculaire, avec des antécédents de tumeurs malignes, une perforation intestinale, de l'IH ou une IR sévère étaient exclues. (EMA, 2020b)

6.6.1 DARWIN

Les études de phases 2, au nombre de 5, reprennent DARWIN 1, DARWIN 2 et DARWIN 3. Celles-ci étaient nécessaires pour mesurer l'efficacité du filgotinib en fonction de la dose administrée. Ces études sont des études cliniques randomisées contrôlées (RCT), double-aveugle, qui comparaient la relation dose-réponse du filgotinib avec un placebo chez des patients adultes ayant une PR modérée ou sévère avec une réponse insuffisante au MTX. Pour ces études, les doses de filgotinib variaient entre les groupes de participants, passant de 25 à 50, 100 ou 200 mg et ce durant 24 semaines. Cependant, DARWIN 1 se distinguait par le fait que le filgotinib pouvait être administré une fois ou deux fois par jour (une seule fois par jour pour DARWIN 2) et 15 à 25 mg de MTX étaient en plus administrées par semaine. L'outcome primaire était un score ACR de 20 au bout de la 12^e semaine de traitement. (EMA, 2020b)

Dans l'étude bi-thérapeutique DARWIN 1, 594 patients participaient et, étaient randomisés en sept groupes. En voici les résultats à la 12^e semaine (EMA, 2020b) :

Tableau 1 : Résultats de l'ACR 20 de l'étude DARWIN 1 à la 12e semaine

	Placebo	25mgx1 + MTX	50mgx1 + MTX	100mgx1 + MTX	200mgx1 + MTX	50mgx2 + MTX	100mgx2 + MTX
ACR 20 (%)	44,2	57,0	56,1	63,5	68,6	60,0	78,6

La relation dose-réponse semble concrète dans cette étude. En effet, plus la dose administrée augmente, plus l'outcome primaire est présent. À cela, vient s'ajouter une P-valeur < 0,05 entre le groupe placebo et les groupes 100mgx1, 200mgx1, et 100mgx2.

DARWIN 2 avait pour caractéristique d'être mono-thérapeutique. Cependant, de l'hydroxychloroquine était ajoutée à la médication de 10% des participants et réparti convenablement entre les groupes. Malgré le fait que le demandeur assurait que cet ajout n'allait pas influencer les résultats, l'EMA demanda une réanalyse des données, en particulier les outcomes de l'étude à J-120 post demande d'AMM. La réanalyse a été réalisée en excluant les données des participants ayant eu de l'hydroxychloroquine et comparant les nouveaux résultats aux anciens. (EMA, 2020b)

Dans l'étude mono-thérapeutique DARWIN 2, 283 patients participaient et étaient randomisés en quatre groupes. En voici les résultats à la 12^e semaine (EMA, 2020b) :

Tableau 2 : Résultats de l'ACR 20 de l'étude DARWIN 2 à la 12e semaine

	Placebo	50mgx1	100mgx1	200mgx1
ACR 20 (%)	29,2	66,7	65,7	72,5

De nouveau, la relation dose-réponse est observée dans cette étude clinique. De plus, il semble y avoir des similarités entre les résultats de DARWIN 1 et DARWIN 2, même avec un nombre de participants deux fois moins important dans DARWIN 2. Une P-valeur < 0,0001 sera calculée entre le groupe placebo et les autres groupes.

Pour apprécier les conclusions de cette étude, un DAS 28 en rémission ($\leq 2,6$) ou une baisse diminution observable de l'activité de la maladie ont été utilisés comme outcome secondaire. À la 12^e semaine, voici les résultats (EMA, 2020b) :

Tableau 3 : Résultats du DAS 28 < 2,6 de l'étude DARWIN 2 à la 12e semaine

	Placebo	50mgx1	100mgx1	200mgx1
DAS 28 < 2,6 (%)	13,9	23,6	27,1	44,9

Sans surprise, plus la dose augmente, plus le pourcentage d'outcome secondaire augmente. Une P-valeur < 0,05 au groupe placebo et au groupe 200mgx1 était calculée. Cependant, tous ces résultats étaient obtenus en les comparant à un placebo. La comparaison avec une molécule active ou directement avec le filgotinib en association, aurait été plus appropriée. Néanmoins, les résultats étaient considérés suffisants et permettaient de soutenir en plus l'utilisation du filgotinib seul en 2^e ligne.

Après acceptation de ces résultats par l'EMA, cette dernière aura par la suite décrétée que les doses de 100 mg et 200 mg par jour seront sélectionnées pour les études de phase 3, aussi bien

pour de la monothérapie que de la bithérapie avec le MTX. La posologie de 100 mg par jour sera surtout réservée pour l'insuffisance rénale. (EMA, 2020b)

DARWIN 3, une RCT à long terme, a quant à elle aussi observée une efficacité du filgotinib 200 mg en monothérapie par rapport à sa combinaison (sans avantages réels). (EMA, 2020b)

6.6.2 FINCH

Concernant les études de phase 3, études de supériorité par rapport au placebo et de non infériorité par rapport à l'adalimumab, étaient au nombre de quatre, FINCH 1, FINCH 2, FINCH 3 et FINCH 4. Leurs données étaient traitées en « full analysis set »⁸ via un programme informatique, additionnées à un « per protocol ». (EMA, 2020b)

FINCH 1 est une RCT, multicentrique, double-aveugle, comparant les effets du filgotinib à 100 mg ou 200 mg par jour avec des groupes contrôles prenant de l'adalimumab ou un placebo, soit quatre groupes pendant 52 semaines. Du MTX dosé entre 7,5 et 25 mg était administré en parallèle chaque semaine (l'hydroxychloroquine pouvait aussi être éventuellement administrée, avec en conséquent, une demande de réanalyse similaire à l'étude DARWIN 2). Celle-ci étudie principalement l'intérêt de l'association du filgotinib en deuxième intention. (EMA, 2020b)

En cas de réponse inférieure à l'ACR 20 après 14 semaines ou si celui-ci ne pouvait être maintenu, les schémas thérapeutiques classiques étaient appliqués pour atteindre ces critères.

Les participants de l'étude étaient des adultes atteints de PR modérée ou sévère ayant déjà reçu du MTX, mais dont la réponse était insuffisante. Comme relevé par l'EMA, un effet résiduel d'un bDMARD en cas de prise avant l'inclusion dans l'étude pouvait être observé. Les critères d'exclusion comprenaient ainsi des antécédents de prise d'agent déplétant les LyB dans les six mois ou un bDMARD de déplétions non cellulaires. (EMA, 2020b)

Au travers de tests de supériorité et de non infériorité hiérarchisés, l'objectif de FINCH 1 était d'évaluer la capacité du filgotinib comparé à l'adalimumab ou un placebo, à atteindre au minimum une réponse ACR 20 à la 12^e semaine chez des patients non répondants. Et similaire à l'étude DARWIN 2, un DAS 28 avec une baisse significative ($\leq 3,2$) à la 12^e semaine ou en rémission ($\leq 2,6$) à la 24^e semaine, étaient considérés comme des outcomes secondaires.

⁸ L'analyse est dite en « Full Analysis Set », c'est-à-dire que les participants de groupes randomisés prédéfinis vont recevoir au minimum une dose du médicament étudié et passer par au moins une évaluation de leurs résultats.

Les données de la 30^e jusque la 52^e semaine étaient aussi étudiées pour apprécier le maintien ou non des critères ACR 20. (EMA, 2020b)

Initialement, une randomisation de 1650 participants était planifiée et construite en ratio 3 : 3 : 2 : 3 dans différents pays, pour une durée de 52 semaines. Pour la réalisation des groupes, une stratification suivant la zone géographique et des critères comme la présence de FR ou d'ACPA, étaient pris en considération afin de former des groupes similaires. Finalement, 1755 participants étaient randomisés et dosés dans les groupes filgotinib 200 mg + MTX, filgotinib 100 mg + MTX, adalimumab + MTX et placebo, tous similaires entre eux et proportionnés. Les patients du groupe placebo étaient réassignés aléatoirement dans les groupes filgotinib 100 mg ou 200 mg à la 24^e semaine. (EMA, 2020b)

Au cours de l'étude FINCH 1, des tests de supériorité entre les groupes filgotinib et placebo, plus des tests de non infériorité avec l'adalimumab étaient menés. Le but était de comparer les outcomes primaires et secondaires. En voici les résultats à la semaine 12 (EMA, 2020b) :

Tableau 4 : Résultats de l'ACR 20 et DAS 28 \leq 3,2 de l'étude FINCH 1 à la 12e semaine

	Filgotinib 200 mg + MTX	Filgotinib 100 mg + MTX	Adalimumab + MTX	Placebo
ACR 20 (%)	76,6	69,8	70,8	49,9
DAS 28 \leq 3,2 (%)	49,7	38,8	43,4	23,4

Tous étaient statistiquement significatifs (P-valeur < 0,001) et démontraient la non infériorité par rapport à l'adalimumab et la supériorité par rapport au placebo. Tous, sauf le test de non infériorité du DAS 28 \leq 3,2 à la semaine 12 entre les groupes filgotinib 100 mg et adalimumab, qui présentaient une P-valeur de 0,054. (cfr Annexe 6 : Tests hiérarchisés de la supériorité du filgotinib versus placebo ou de la non infériorité versus adalimumab) (EMA, 2020b)

Concernant l'évaluation du DAS 28 à la 24^e semaine, voici les résultats (EMA, 2020b) :

Tableau 5 : Résultats du DAS 28 < 2,6 de l'étude FINCH 1 à la 24e semaine

	Filgotinib 200 mg + MTX	Filgotinib 100 mg + MTX	Adalimumab + MTX	Placebo
DAS 28 < 2,6 (%)	48,4	35,2	35,7	16,2

Les données finales de cette étude à la semaine 52 seront qu'en terme de valeur absolue de l'outcome primaire, celle-ci n'a cessé d'augmenter entre les semaines 12 et 24 pour le groupe

filgotinib 200 mg, sans diminuer entre les semaines 24 et 52. Les données étaient similaires pour le groupe filgotinib 100 mg et adalimumab. De même que la valeur absolue des outcomes n'a cessé d'augmenter jusqu'à la semaine 52 dans les 3 groupes de traitements. Les résultats sont restés assez similaires après exclusion des données des participants ayant reçu de l'hydroxychloroquine. (EMA, 2020b)

FINCH 3, une RCT en double aveugle à participants atteints de PR modéré à sévère, MTX-naïfs et à mauvais pronostic, comparait des groupes filgotinib 200 mg ou 100 mg en association avec le MTX ou filgotinib 200 mg seule par rapport à le MTX seul. Un total de 9,4 % des participants s'était vu administrer de l'hydroxychloroquine. En réponse et comme dans les études FINCH 1 et DARWIN 2, une réanalyse des résultats, en excluant ces participants, était demandée. (EMA, 2020b)

Cette étude souhaitait évaluer la supériorité des groupes filgotinib à atteindre un ACR 20 et un DAS 28 < 2,6 par rapport à le MTX seul après 24 semaines. (EMA, 2020b)

Initialement, 1249 participants étaient randomisés et dosés en proportion 2 : 1 : 1 : 2 pour une durée de 52 semaines, avec un procédé de randomisation et de stratification similaire à FINCH 1. À la semaine 24, il restait respectivement 376, 193 188 et 373 participants. (EMA, 2020b)

Des tests de supériorité étaient donc menés, afin de comparer l'efficacité des groupes filgotinib à induire les outcomes recherchés par rapport à le MTX. Voici les résultats à la semaine 24 :

Tableau 6 : Résultats de l'ACR 20 et du DAS 28 < 2,6 de l'étude FINCH 3 à la 24e semaine

	Filgotinib 200 mg + MTX	Filgotinib 100 mg + MTX	Filgotinib 200 mg seule	MTX
ACR 20 (%)	81	80,2	78,1	71,4
DAS 28 < 2,6 (%)	54,1	42,5	42,4	29,1

Les groupes filgotinib 200 mg et 100 mg en association ont démontré une supériorité par rapport à le MTX seul pour les outcomes recherchés et avec des valeurs statistiquement significatives (P-valeur < 0,05 et 0,001 pour les deux outcomes respectivement). Le groupe filgotinib seul ne présentait pas de résultats statistiquement significatifs. (EMA, 2020b)

De la semaine 24 à la 52, le nombre de rémissions est resté identique pour les groupes filgotinib en association, tandis qu'il a augmenté dans le groupe filgotinib seul et MTX seul. Mais, une légère diminution en valeur absolue du nombre d'ACR 20 a été remarquée dans chaque groupe.

L'ensemble des résultats demeurait identique après exclusion des données des participants ayant eu l'hydroxychloroquine. (EMA, 2020b)

Quant à FINCH 2, une RCT en double aveugle à participants PR présentant une réponse insuffisante aux bDMARD, comparait des groupes filgotinib 200 mg ou 100 mg associés à un DMARD par rapport à un placebo. L'étude avait pour ambition d'utiliser différents DMARDs (le MTX sera majoritairement utilisé) avec le filgotinib et supportait l'idée de l'association en troisième intention. Les outcomes étaient similaires à FINCH 1. (EMA, 2020b)

6.6.3 Conclusion des études

En ce qui concerne les études DARWIN et en réponse à la demande de réanalyse de l'EMA au jour 120, le demandeur avait comparé les résultats de ces études avec et sans les patients ayant eu de l'hydroxychloroquine. Les résultats restaient similaires entre les groupes. (EMA, 2020b)

Ces études avaient pu établir la relation dose-réponse grâce à l'obtention adéquate d'outcomes recherchés tels qu'un ACR 20, le score DAS 28, mais aussi dans la prévention des dommages structuraux et la douleur. De plus, une efficacité seule et en combinaison par rapport aux contrôles avaient été observées. Les résultats étant cliniquement significatifs, statistiquement significatifs et supportaient l'utilisation du filgotinib seul ou en association, mais pas en première ligne. (EMA, 2020b)

L'étude FINCH 1 démontre des résultats tout aussi satisfaisants. En effet, le filgotinib se révèle être supérieur par rapport au placebo et non inférieur à l'adalimumab, cela avec des résultats presque tous statistiquement et cliniquement significatifs. (EMA, 2020b)

La conclusion des études FINCH se basait également sur les résultats des tests de supériorité et non infériorité de FINCH 2 et 3. Ces dernières avaient obtenu des données de supériorité et non infériorité aussi encourageantes que FINCH 1 et ce même après réanalyse des résultats par une exclusion des participants ayant reçu l'hydroxychloroquine. (*cfr annexe 7 : Résultats des études d'efficacité de FINCH 2 semaine 12*) (EMA, 2020b)

L'EMA tirera de FINCH 1 et 2 que le filgotinib en association avec le MTX peut être envisagé en deuxième ou troisième ligne de traitement de la PR, avec un effet maintenu pendant au moins un an. La combinaison avec un DMARD autre que le MTX ne sera pas retenue compte tenu des informations recueillies. (EMA, 2020b)

Malheureusement, le manque de données et puisque la comparaison entre le MTX seul et le filgotinib en monothérapie n'a pu recueillir des résultats statistiquement significatifs via FINCH 3, l'utilisation du filgotinib seul en première ligne initialement proposée par le demandeur, ne sera pas acceptée. Toutefois, dans l'hypothèse où les données de DARWIN 2 puissent être extrapolées avec DARWIN 3 et FINCH 3, le filgotinib seul pourrait être une alternative en 2^e ligne lorsque que la combinaison avec le MTX est CI. De plus, l'association filgotinib et MTX dans les populations MTX-naïve semble avoir une meilleure efficacité et agressivité que le MTX seul dans ces premières études menées, du moins pendant les 24 premières semaines de traitement. À contrebalancer avec un risque plus élevé d'EI et de décès. Ces résultats nécessitent tout de même plus d'études et de données afin d'apprécier au mieux les effets du filgotinib, notamment à long terme et sur la prise en charge des morbidités liées à la PR. (EMA, 2020b)

Cette conclusion concernant les données recueillies par les études FINCH va dans le même sens que la conclusion de la méta-analyse de Wang Y de 2022. (Wang et al., 2022)

6.7 Sécurité

Le profil de sécurité était évalué grâce aux données recueillies par les études DARWIN et FINCH, comptant plus de 5000 participants. (EMA, 2020b)

Sur cette totalité⁹, 2911 participants avaient présenté un EI dans les groupes ayant pris du filgotinib 200 mg ou 100 mg, alors que 239 cas étaient signalés dans les groupes prenant l'adalimumab couplé au MTX, 305 cas pour les participants prenant du MTX seul et 426 autres signalements avaient été observés dans les groupes placebo. (*cfr annexe 8 : Résumé des EI dans les populations étudiées*) (EMA, 2020b)

Certains critères englobaient les EI repris. Ceux-ci devaient apparaître soit le jour de la première prise, jusqu'à 30 jours après la dernière administration du traitement, soit apparaître dans les 24h en cas de modifications du traitement. Le programme MedDRA (version 22.0) aura été la base de données pour le codage des EI rencontrés ici. (EMA, 2020b)

Dans un premier temps, une analyse des données réalisée à la 12^e semaine avait reporté 658/1403 cas d'EI pour les groupes filgotinib 200 mg, 442/995 cas pour filgotinib 100 mg,

⁹ L'analyse des résultats est notamment effectuée en « per protocol »

130/325 cas pour adalimumab – MTX, 522/1197 cas pour MTX seul ou placebo. Les nasopharyngites, nausées, céphalées, infections des voies respiratoires supérieures et urinaires étant les plus courantes. (EMA, 2020b)

Des EI d'intérêts étaient aussi recherchés durant ces études, avec notamment des *Major adverse cardiovascular event* (MACE), toutes les infections (les bénignes, les sérieuses et les particulières telles que les opportunistes), les événements thrombo-emboliques, les processus tumoraux malins et les perforations intestinales. Les prochains résultats sont systématiquement ajustés à l'exposition des participants. (EMA, 2020b)

Les MACE comptaient les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux non létaux. Un total de 19 cas avait été recensé pour les groupes filgotinib 200 mg, 13 cas pour les groupes de 100 mg. Tandis que les groupes adalimumab, MTX en monothérapie et placebo avaient obtenu respectivement 1, 2 et 3 cas. (*cfr annexe 9 : Taux d'incidence des MACE ajusté à l'exposition dans les populations étudiées*) (EMA, 2020b)

En plus des critères de base, les infections devaient avoir été observées chez minimum 3 % de la population étudiée. Ces infections reprenaient les infections des voies respiratoires supérieures, nasopharyngites, pharyngites, infections des voies urinaires, bronchites, gripes, réactivations de tuberculoses et zonas. Un total de 1074 cas avait été recensé pour les groupes filgotinib 200 mg, 648 cas pour les groupes de 100 mg. Tandis que les groupes adalimumab, MTX en monothérapie et placebo avaient obtenu 129, 157 et 167 cas respectivement. (*cfr annexe 10 : Taux d'incidence des infections ajusté à l'exposition dans les populations étudiées*) (EMA, 2020b)

Au sujet des infections sérieuses, un total de 67 cas avait été recensé pour les groupes filgotinib 200 mg, 51 cas pour les groupes de 100 mg. Tandis que les groupes adalimumab, MTX en monothérapie et placebo avaient obtenu 10, 8 et 7 cas respectivement. Parmi toutes les infections sérieuses rencontrées durant les études, la pneumonie était la plus couramment observée, avec respectivement pour chaque groupe, 13, 7, 2 et 1 cas au terme de toutes les études. (*cfr annexe 11 : Taux d'incidence des infections sérieuses ajusté à l'exposition dans les populations étudiées*) (EMA, 2020b)

Des infections d'intérêts étaient aussi reprises, comme l'herpès zoster, tuberculoses, hépatites B ou C et les infections opportunistes. Celles-ci présentaient un intérêt plus particulier. Cependant, la présence d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite B et C, faisait partie des

critères d'exclusion aux études de phase 2. L'herpès zoster se démarquera par sa forte présence dans les groupes filgotinib. (*cfr annexe 12 : Taux d'incidence d'herpès zoster ajusté à l'exposition dans les populations étudiées*) (EMA, 2020b)

Concernant les risques d'événements thrombo-emboliques (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire), ceux-ci étaient très rares avec 8 cas pour les groupes filgotinib 200 mg, 1 cas pour les groupes filgotinib 100 mg. Tandis que les groupes adalimumab – MTX, MTX seul et placebo ont observé 1, 2 et 2 cas respectivement. Les cas de perforations intestinales sont également faibles avec 3 cas recensés exclusivement dans les groupes filgotinib 200 mg (*cfr annexe 13 : Taux d'incidence des événements thrombo-emboliques ajusté à l'exposition dans les populations étudiées*). (EMA, 2020b)

Les résultats obtenus pour les cas de développement tumoraux malins présentaient un risque d'être non significatifs ou proches. Il y avait tout de même un total de 29 cas de cancer pour les groupes filgotinib, avec 9 cas au total pour les groupes contrôles. Seuls les cancers de la peau, non-mélanomes dépendants, présentaient plus de données statistiquement significatives. Un total de 9 cas sera recensé pour les groupes filgotinib, pour 1 cas chez les groupes contrôles. (*cfr annexe 14 : Taux d'incidence de développement malin ajusté à l'exposition dans les populations étudiées*). (EMA, 2020b)

La détection d'un outcome fort tel que le décès était aussi présent lors de ces études. Un total de 19 décès avait été recensé pour les groupes filgotinib 200 mg, 6 décès pour les groupes de 100 mg. Tandis que les groupes adalimumab, MTX en monothérapie et placebo avaient obtenu respectivement 1, 0 et 2 décès. Les causes des décès se trouvent en annexe. (*cfr annexe 15 – 16 : Taux d'incidence des décès ajusté à l'exposition dans les populations étudiées – Causes des différents décès recensés*) (EMA, 2020b)

Concernant les populations plus spécifiques, l'IH faible à modérée, l'IR faible, le sexe, ou encore l'âge (< 75 ans) ne semblent pas engendrer plus d'EI qu'observer précédemment, ni demander un ajustement posologique. (EMA, 2020b)

Des études précliniques menées sur des rats et des lapins ont mis en évidence l'embryolétalité et la tératogénicité après exposition à 200 mg filgotinib et moins. Des malformations squelettiques et viscérales ont aussi été observées chez le lapin. De même qu'un trouble de la fertilité au niveau de la spermatogénèse serait à prévoir. (EMA, 2020b)

6.7.1 Conclusion des études

Comme résumé dans l'annexe 8, la fréquence d'apparition des EI est similaire entre les groupes étudiés. Nonobstant, les taux d'incidences ajustés à l'exposition pour les groupes filgotinib sont inférieurs aux groupes contrôles. (EMA, 2020b)

L'incidence des MACE est plus forte pour le groupe filgotinib 100 mg. Cela aura été expliquée par le fait que certains participants de l'étude présentaient tout de même un risque accru de maladie cardiovasculaire (obésité, hypertension). En effet, l'intervalle de confiance (IC) passant par 0, les différences observées dans ce cas peuvent être imputables à autre chose que l'intervention. (EMA, 2020b)

Finalement, malgré son effet immunosuppresseur, aucune réelle différence n'aura été observée pour les risques d'infections. De plus, les résultats sont statistiquement significatifs (la vaccination pour le pneumocoque sera tout de même recommandée, ainsi qu'une recherche de tuberculose latente). Toutefois, des IC proches ou passant par 0 pour les cas d'herpès zoster sont à mentionner. (EMA, 2020b)

Les risques d'évènements thrombo-emboliques ne présenteront pas une incidence ajustée supérieure pour le filgotinib par rapport à l'adalimumab, l'EMA estimera qu'une précaution d'emploi sera simplement nécessaire et ce, malgré le nombre de cas plus important. De même pour le risque de développement de cancers et les perforations intestinales, l'IC proche ou passant par 0 tend à aller dans ce sens. (EMA, 2020b)

Outre sa mortalité relativement comparable aux autres inhibiteurs des JAK, le filgotinib, en particulier à 200 mg, présente une mortalité supérieure aux groupes contrôles. De plus, au terme de FINCH 1, malgré un risque absolu de décès certes faible, le risque relatif se voit doublé entre le filgotinib et l'adalimumab. Toutefois, cette différence serait potentiellement expliquée par le fait que le groupe adalimumab avait moins de participants, influençant ses résultats de décès obtenus durant l'étude et ainsi l'interprétation des données du filgotinib. Explication que l'EMA approuva. La présence d'IC statistiquement non significatifs pour le groupe adalimumab aura probablement joué un rôle. (EMA, 2020b)

Globalement, l'EMA considérera que le filgotinib est suffisamment sûr. Mais par manque de données de sécurité, l'EMA estimera que beaucoup d'EI, en particulier ceux d'intérêts tels que des infections sérieuses, MACE et un développement tumoral, devront être étroitement suivis grâce aux études à long terme. En effet, à l'heure actuelle, il est encore compliqué de conclure

sur les différences observées entre les groupes étudiés. Cela est notamment dû au nombre de participants restreint, des IC caduques et l'absence de relation dose-réponse pour beaucoup d'EI. De plus, compte tenu des observations précliniques, en particulier pour le défaut de spermatogénèse, les études MANTA et MANTA-RAY sont en cours afin d'évaluer au mieux ces risques pour l'homme¹⁰. (EMA, 2020b)

6.8 Balance bénéfice/risque

Grâce aux résultats des études précédemment détaillées, le filgotinib a démontré des effets bénéfiques pour les réponses cliniques attendues contre la PR, soit l'ACR 20, un DAS 28 adéquat et la prévention des dommages structuraux. Et ce avec des résultats statistiquement et cliniquement significatifs pour la majorité des cas, tout en maintenant les effets recherchés. (EMA, 2020b)

Cependant, par rapport à la proposition initiale du demandeur, la demande d'utilisation du filgotinib en combinaison avec un médicament différent du MTX, sera abandonnée. De même pour une éventuelle utilisation en première ligne. (EMA, 2020b)

Les effets bénéfiques sont à contrebalancer avec les EI observés. Le plus souvent, ceux-ci sont bénins (infections des voies respiratoires, urinaires...). Toutefois des EI et infections graves couplés à des cas de décès ont pu être observés. Cependant, afin d'apprécier le risque d'apparition de ces événements, davantage d'investigations et de résultats significatifs sont nécessaires. De même pour les observations faites en études précliniques. (EMA, 2020b)

La comité des médicaments à usage humain de l'EMA considérera que la balance bénéfice- risque du filgotinib est favorable dans l'indication modifiée du demandeur. Toutefois, le filgotinib fera l'objet d'une surveillance accrue de la pharmacovigilance. À contrario, les données fournies ne mentionnent que l'effet du filgotinib sur la PR, mais peu de choses à propos des morbidités et la morbi-mortalité qui y sont jointes. (EMA, 2020b)

¹⁰ En attendant plus de données, il a été mis en place des activités de minimisation des risques afin de limiter la gravité ou l'apparition de certains EI et désagréments. Comme pouvoir reconnaître certains symptômes, savoir où se renseigner pour les précautions d'emploi, les contre-indications, les analyses à réaliser avant, pendant traitement ou encore savoir quand contacter un professionnel de santé.

7. DISCUSSION

En plein essor depuis quelques années, des études sont toujours menées pour le filgotinib et probablement les autres inhibiteurs des JAK, prévoyant bon nombre de nouvelles données à venir. Grâce aux premières études réalisées, le filgotinib se révèle être une alternative intéressante dans la prise en charge de la PR, mais qui comme tout autre traitement, a des avantages et des inconvénients. (EMA, 2020b)

Les recommandations EULAR préconisent toujours les DMARDs et plus particulièrement le MTX en première intention dans la prise en charge de la PR. Depuis que les inhibiteurs des JAK présentent une efficacité similaire aux biothérapies, le filgotinib peut s'insérer dans les traitements de deuxième intention lorsque les DMARDs sont insuffisants ou s'il y a CI. Cependant, des précautions d'emploi et check-up médicaux seront à prendre en compte (grossesse, tuberculose latente, hypertension...).¹¹ (EMA, 2020b)

Le filgotinib n'a à l'heure actuelle pas sa place en première intention malgré des débuts de données prometteuses. Celui-ci, en combinaison avec le MTX, présente toutefois une efficacité supérieure au MTX seul. De plus, le filgotinib présente comme avantage par rapport aux biothérapies, la prise orale. (EMA, 2020b)

Un autre avantage est son faible temps de demi-vie. En effet, celui-ci est de 5-7h. Cela permet de rapidement stopper les EI éventuellement observés.

Les EI sont relativement similaires à ceux rencontrés avec les biothérapies. L'incidence par rapport aux groupes contrôles et notamment adalimumab était même inférieure. Cependant, des cas d'herpes zoster étaient présents en bien plus grande quantité pour le filgotinib qu'avec l'adalimumab. (EMA, 2020b)

Malheureusement, le filgotinib perd un peu de son intérêt de par son prix. En Belgique, pour un mois de traitement, soit 30 comprimés, le prix est de 995€. Prix qui reste dans la même gamme que les autres inhibiteurs des JAK. Tandis que l'adalimumab coûte 499€ pour les deux injections mensuelles. Les inhibiteurs des JAK ne présentent donc pas d'intérêt économique, mais un ticket modérateur à 12,10 € est à mentionner. (CBIP, 2023d) (CBIP, 2023e)

¹¹ Une de mes sources, provenant du site « EULAR.org », utile pour ce paragraphe, est devenue indisponible il y a peu.

8. CONCLUSION

Le MTX reste à ce jour le traitement de fond de premier choix dans la prise en charge de la PR, couplé le plus souvent avec un AINS ou un glucocorticoïde. Lorsque les réponses sont insuffisantes après minimum trois mois, le traitement peut varier en fonction des attentes et risques individuels. Le MTX pourrait très bien être prescrit avec un inhibiteur des JAK comme le filgotinib.

Ce dernier présente des avantages, comparé aux biothérapies de seconde ligne. Grâce à son efficacité au moins non inférieure à l'adalimumab, le filgotinib est une alternative certaine, aussi bien en combinaison avec du MTX qu'en monothérapie lorsque le MTX est non recommandé. De plus, la facilité d'administration du filgotinib par rapport aux biothérapies, augmentera très certainement la compliance. Ses EI, proche des biothérapies, peuvent rapidement être stoppés grâce à son temps de demi-vie relativement faible. (EMA, 2020b)

Le filgotinib reste néanmoins une molécule relativement jeune, demandant encore de nombreuses données épidémiologiques et études afin d'apprécier au mieux ses qualités et défauts à long terme. Parmi ses données épidémiologiques, les bénéfices du filgotinib par rapport aux morbidités et morbi-mortalités en lien avec la PR sont pour le moment que très peu étudiés. Effectivement, améliorer la qualité de vie, traiter l'inflammation et la douleur de la PR est une chose, mais subvenir aux complications, notamment systémiques, en est une autre. Et pourtant, d'un point de vue pharmaco-économique, des données prometteuses à ce sujet pourraient faciliter l'utilisation du filgotinib par les autorités sanitaires. En effet, son prix en fait un défaut majeur. Comparativement à l'adalimumab, son prix reste largement moins intéressant. Les patients peuvent toutefois profiter du traitement à un prix abordable.

9. MÉTHODOLOGIE

Les principales informations concernant le filgotinib ont été recueillies auprès de sites d'informations générales fiables comme l'agence européenne du médicament (EMA), le centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) et la ligue Européenne contre le rhumatisme (EULAR).

PubMed aura été un moteur de recherche important pour la compréhension de la PR. Mes recherches, aussi bien sur PubMed que via d'autres navigateurs, ciblaient des MeSH utiles pour ma réflexion: Rheumatoid arthritis, JAK inhibitors, mechanisms, ... Les années de publications ont été filtrées autant que possible lors de mes recherches. Pour évaluer la sécurité et l'efficacité du filgotinib, des RCT ont été sélectionnés grâce aux filtres de PubMed. Mes recherches m'auront ensuite dirigé sur les documents de l'EMA. Les sources utilisées par les articles sélectionnés, ont été autant que possible étudiées.

J'ai un maximum essayé d'élargir mon enquête sur de la littérature conseillée par des professionnels de santé. Ces documents émanaient de centres académiques et de centres dédiés à la prise en charge de la PR, provenant d'autres pays de l'Union européenne et américaine (La revue médicale suisse, l'HAS, l'ACR, British society for rheumatology, arthritis foundation,...)

10. ANNEXES

Annexe 1	Fiche HAQ
Annexe 2	Interprétation du score DAS-28 final
Annexe 3 - 3*	Recommandations françaises – Recommandations EULAR
Annexe 4	Proposition de stratégie thérapeutique de 2 ^e intention
Annexe 5	Tableau résumé des EI rencontrés à la semaine 12 durant les études
Annexe 6	Tests hiérarchisés de la supériorité du filgotinib versus placebo ou de la non infériorité versus adalimumab
Annexe 7	Résultats des études d'efficacité de FINCH 2 semaine 12
Annexe 8	Résumé des EI dans les populations étudiées
Annexe 9	Taux d'incidence des MACE ajusté à l'exposition dans les populations étudiées
Annexe 10	Taux d'incidence des infections ajusté à l'exposition dans les populations étudiées
Annexe 11	Taux d'incidence des infections sérieuses ajusté à l'exposition dans les populations étudiées
Annexe 12	Taux d'incidence d'herpès zoster ajusté à l'exposition dans les populations étudiées
Annexe 13	Taux d'incidence des événements thrombo-emboliques ajusté à l'exposition dans les populations étudiées
Annexe 14	Taux d'incidence de développement malin ajusté à l'exposition dans les populations étudiées
Annexe 15	Taux d'incidence des décès ajusté à l'exposition dans les populations étudiées
Annexe 16	Causes des différents décès recensés
Annexe 17	Attestation anti-plagiat

INDICE FONCTIONNEL : HAQ

(Health Assessment Questionnaire)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
-				
Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
-				
Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
-				
vous lever d'une chaise				
-				
vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
-				
couper votre viande				
-				
porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
-				
ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
-				
marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
-				
monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
-				
vous laver et vous sécher entièrement ?				
-				
prendre un bain ?				
-				
vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
Etes-vous capable de :				
-				
prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
-				
vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
Etes-vous capable de :				
-				
ouvrir une porte de voiture ?				
-				
dévissier le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
-				
ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
-				
faire vos courses ?				
-				
monter et descendre de voiture ?				
-				
faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

Annexe 1 : Fiche HAQ (Rhumato.info, 2012)

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,..)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....
Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :	
S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher
Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :	
Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	
Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :	
Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

Méthode de calcul :

A chaque question est allouée la note suivante :

- 0 = sans aucune difficulté
- 1 = avec quelque difficulté
- 2 = avec beaucoup de difficulté
- 3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

Références bibliographiques :

FRIES J.F., SPITZ P., KRAINES R.G., HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980, 23, 137-145.

GUILLEMIN F., BRIANCON S., POUREIL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). Rev Rhum 1991, 58, 459-465.

Annexe 1 (suite) : Fiche HAQ

Évaluation de la réponse thérapeutique entre 2 mesures du DAS 28 :

Lorsque le score du DAS 28 final est $\leq 3,2$:

- une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 $> 1,2$;
- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 $> 0,6$ et $\leq 1,2$;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 $\leq 0,6$.

Lorsque le score du DAS 28 final est $\leq 5,1$ et $> 3,2$:

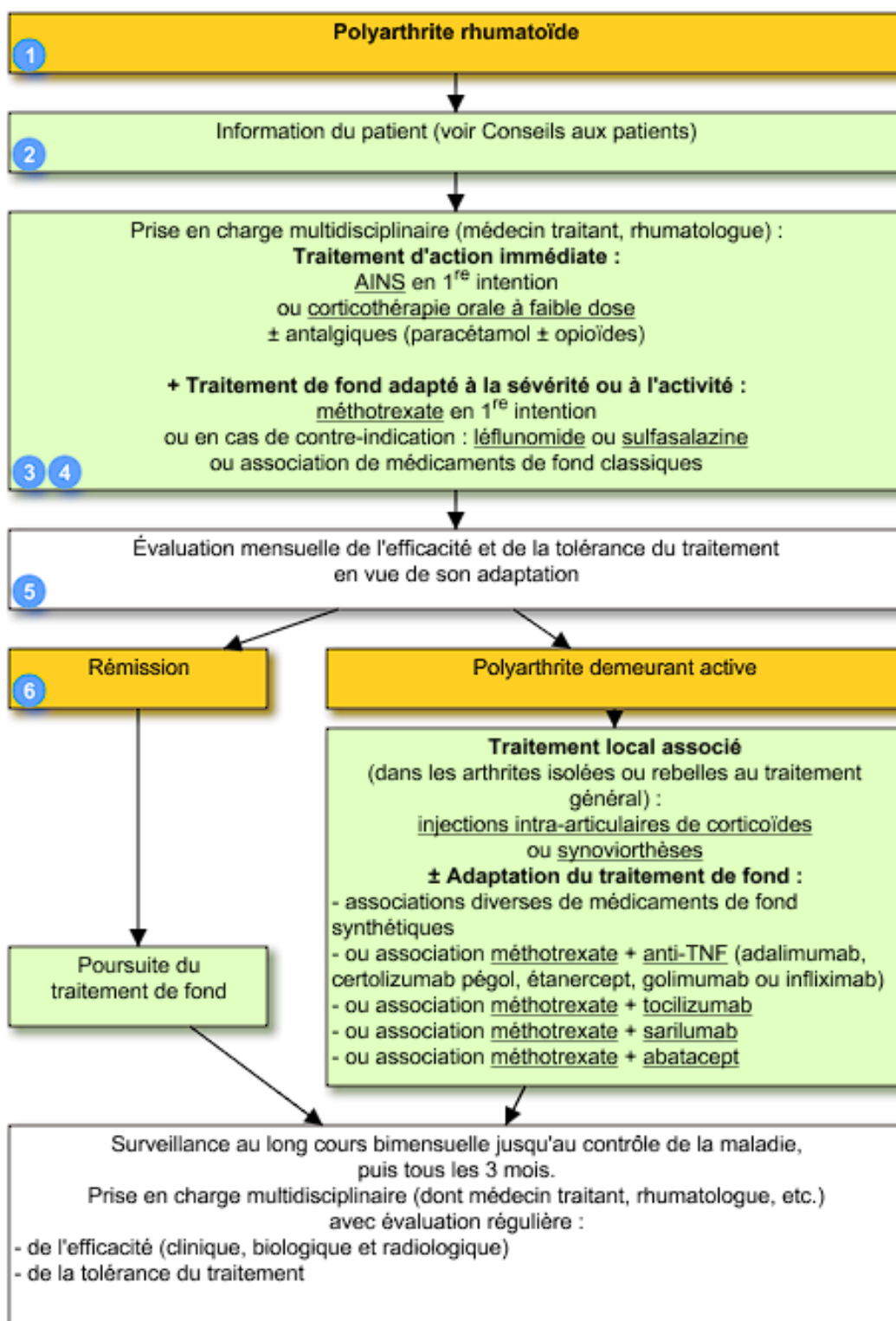
- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 $> 0,6$;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 $\leq 0,6$.

Lorsque le score du DAS 28 final est $> 5,1$:

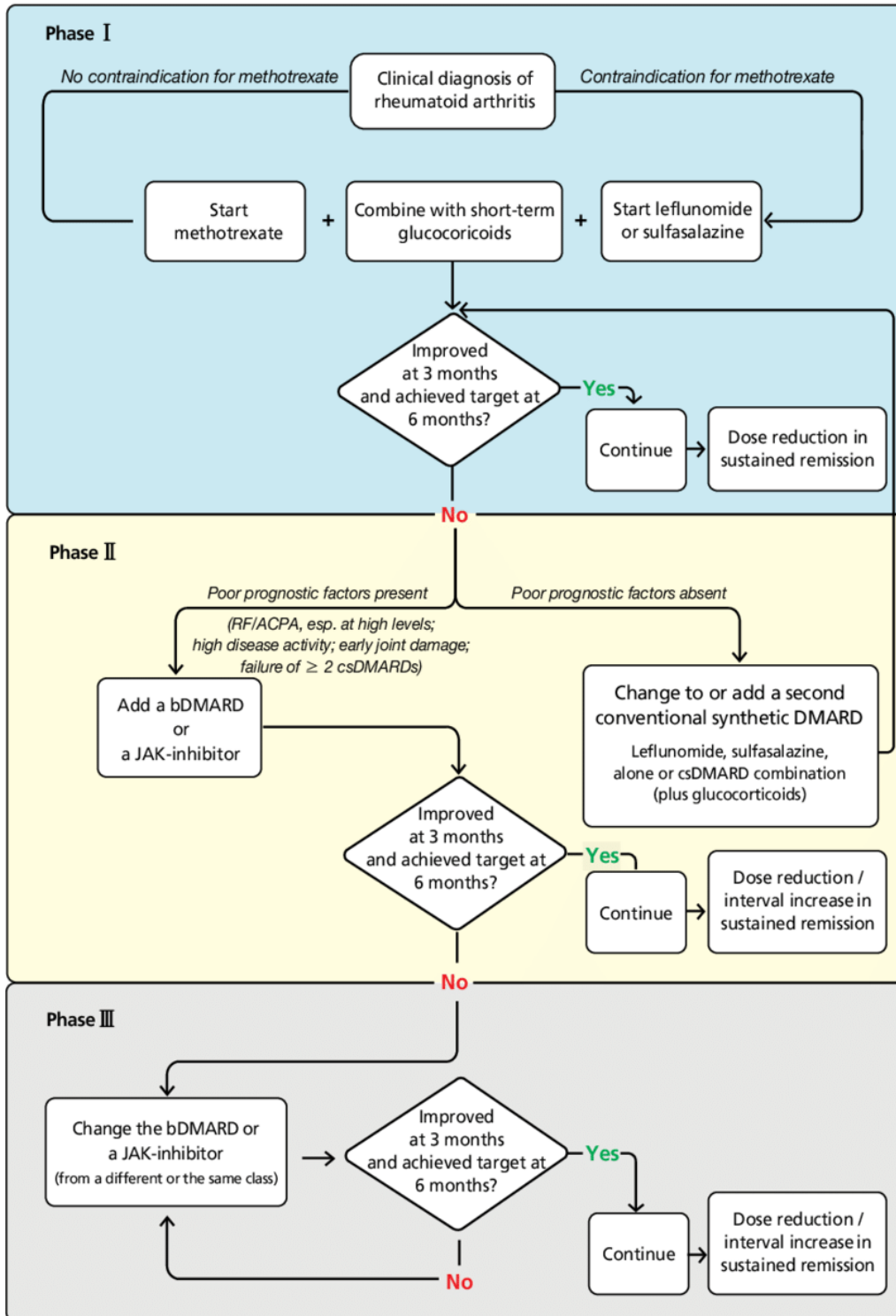
- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 $> 1,2$;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 $\leq 1,2$.

Annexe 2 : Interprétation du score DAS 28 final (Dudler et al., 2005)

Polyarthrite rhumatoïde

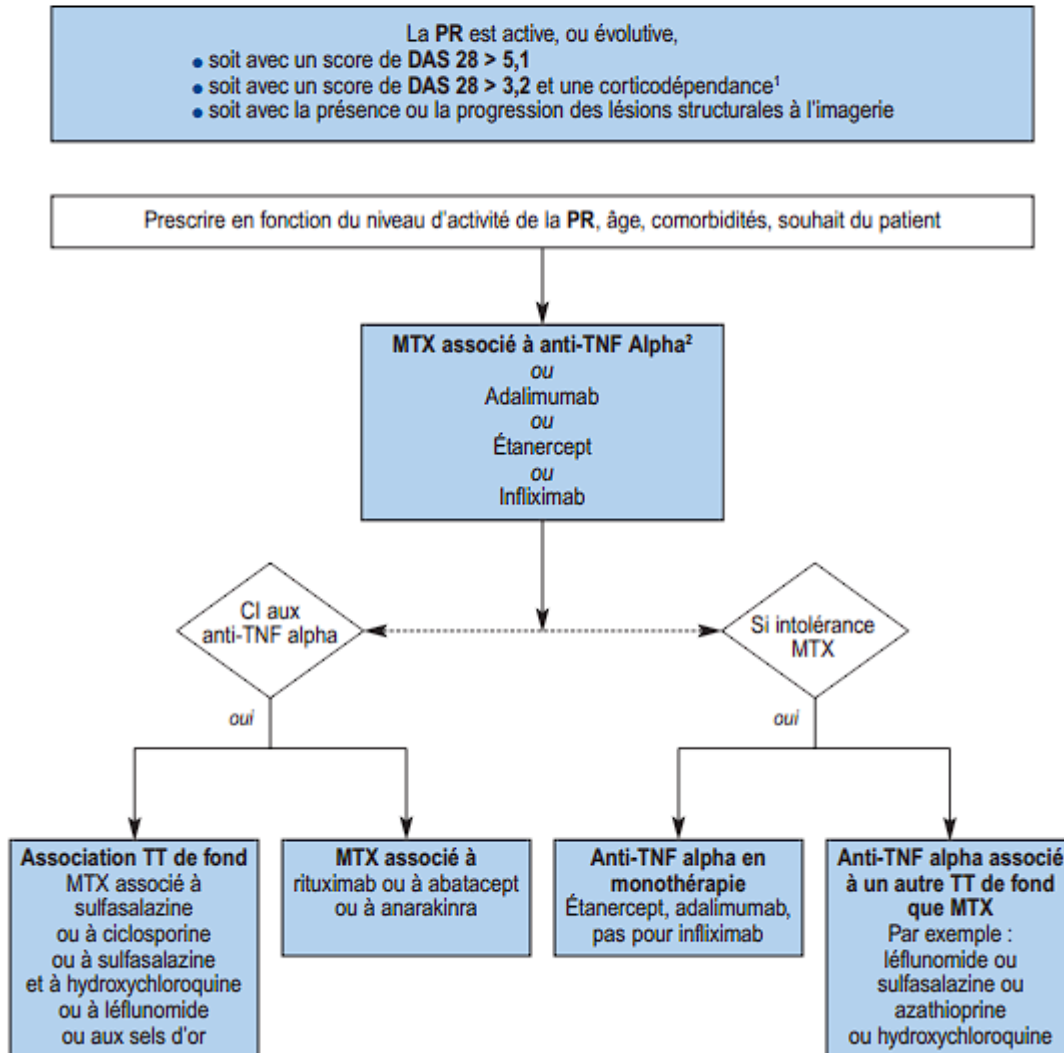


Annexe 3 : Recommandations françaises (Vidal, 2022d)



Annexe 3* : Recommendations EULAR (Smolen et al., 2020)

Proposition de stratégie thérapeutique de deuxième intention : pour un patient sous méthotrexate, insuffisant à dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois



Annexe 4 : Proposition de stratégie thérapeutique de 2^e intention (Haute Autorité de Santé, 2007b)

Preferred Term	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Placebo (N=781)
	+ csDMARDs (N=708)	Monotherapy (N=69)	Total (N=777)	+ csDMARDs (N=718)	Monotherapy (N=70)	Total (N=788)	
Number (%) of Subjects with Any Treatment-Emergent Adverse Event by Week 12	324 (45.8%)	30 (43.5%)	354 (45.6%)	301 (41.9%)	22 (31.4%)	323 (41.0%)	316 (40.5%)
Nasopharyngitis	27 (3.8%)	0	27 (3.5%)	19 (2.6%)	0	19 (2.4%)	19 (2.4%)
Upper respiratory tract infection	24 (3.4%)	2 (2.9%)	26 (3.3%)	19 (2.6%)	1 (1.4%)	20 (2.5%)	14 (1.8%)
Nausea	25 (3.5%)	2 (2.9%)	27 (3.5%)	17 (2.4%)	1 (1.4%)	18 (2.3%)	13 (1.7%)
Headache	21 (3.0%)	1 (1.4%)	22 (2.8%)	17 (2.4%)	0	17 (2.2%)	16 (2.0%)
Hypertension	16 (2.3%)	1 (1.4%)	17 (2.2%)	12 (1.7%)	0	12 (1.5%)	9 (1.2%)
Urinary tract infection	10 (1.4%)	3 (4.3%)	13 (1.7%)	11 (1.5%)	3 (4.3%)	14 (1.8%)	7 (0.9%)

Annexe 5 : Tableau résumé des EI rencontrés à la semaine 12 durant les études (EMA, 2020b)

Endpoint ^a	Time Point	Filgotinib Dose ^b	Comparator	P-value
ACR20 ^a	Week 12	200 mg	placebo	p < 0.001
DAS28(CRP) ≤ 3.2	Week 12	200 mg	placebo	p < 0.001
HAQ-DI	Week 12	200 mg	placebo	p < 0.001
DAS28(CRP) < 2.6	Week 24	200 mg	placebo	p < 0.001
ACR20	Week 12	100 mg	placebo	p < 0.001
DAS28(CRP) ≤ 3.2	Week 12	100 mg	placebo	p < 0.001
HAQ-DI	Week 12	100 mg	placebo	p < 0.001
DAS28(CRP) < 2.6	Week 24	100 mg	placebo	p < 0.001
mTSS	Week 24	200 mg	placebo	p < 0.001
mTSS	Week 24	100 mg	placebo	p < 0.001
DAS28(CRP) ≤ 3.2 ^b	Week 12	200 mg	adalimumab	p < 0.001
DAS28(CRP) ≤ 3.2 ^b	Week 12	100 mg	adalimumab	p = 0.054

Annexe 6 : Tests hiérarchisés de la supériorité du filgotinib versus placebo ou de la non infériorité versus adalimumab (EMA, 2020b)

	Filgotinib 200 mg + DMARD	Filgotinib 100 mg + DMARD	Placebo
ACR 20 (%)	66,0	57,5	31,1
DAS 28 ≤ 3,2 (%)	40,8	37,3	15,5

Annexe 7 : Résultats des études d'efficacité de FINCH 2 semaine 12

Number (%) of Subjects with Any	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX (N=325) (PYE=290.1) n (%) EAIR (95% CI)	MTX Monotherapy (N=416) (PYE=356.2) n (%) EAIR (95% CI)	Placebo (N=781) (PYE=302.4) n (%) EAIR (95% CI)
	+ csDMARDs (N=1817) (PYE=3003.3) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=450) (PYE=1044.4) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=2267) (PYE=4047.7) n (%) EAIR (95% CI)	+ csDMARDs (N=1494) (PYE=1964.7) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=153) (PYE=68.3) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=1647) (PYE=2032.9) n (%) EAIR (95% CI)			
TEAE	1412 (77.7%)	359 (79.8%)	1771 (78.1%)	1081 (72.4%)	59 (38.6%)	1140 (69.2%)	239 (73.5%)	305 (73.3%)	426 (54.5%)
	47.0 (44.6,49.5)	34.4 (30.9,38.1)	43.8 (41.7,45.8)	55.0 (51.8,58.4)	86.4 (65.8,111.5)	56.1 (52.9,59.4)	82.4 (72.3,93.5)	85.6 (76.3,95.8)	140.9 (127.8,154.9)
TEAE Related to Study Drug	656 (36.1%)	170 (37.8%)	826 (36.4%)	455 (30.5%)	23 (15.0%)	478 (29.0%)	91 (28.0%)	175 (42.1%)	126 (16.1%)
	21.8 (20.2,23.6)	16.3 (13.9,18.9)	20.4 (19.0,21.8)	23.2 (21.1,25.4)	33.7 (21.4,50.5)	23.5 (21.5,25.7)	31.4 (25.3,38.5)	49.1 (42.1,57.0)	41.7 (34.7,49.6)
TEAE with Grade 3 or Higher	260 (14.3%)	49 (10.9%)	309 (13.6%)	204 (13.7%)	2 (1.3%)	206 (12.5%)	29 (8.9%)	40 (9.6%)	44 (5.6%)
	8.7 (7.6,9.8)	4.7 (3.5,6.2)	7.6 (6.8,8.5)	10.4 (9.0,11.9)	2.9 (0.4,10.6)	10.1 (8.8,11.6)	10.0 (6.7,14.4)	11.2 (8.0,15.3)	14.6 (10.6,19.5)
TEAE Related to Study Drug with Grade 3 or Higher	107 (5.9%)	19 (4.2%)	126 (5.6%)	63 (4.2%)	1 (0.7%)	64 (3.9%)	13 (4.0%)	15 (3.6%)	16 (2.0%)
	3.6 (2.9,4.3)	1.8 (1.1,2.8)	3.1 (2.6,3.7)	3.2 (2.5,4.1)	1.5 (0.0,8.2)	3.1 (2.4,4.0)	4.5 (2.4,7.7)	4.2 (2.4,6.9)	5.3 (3.0,8.6)
TE Serious AE	198 (10.9%)	56 (12.4%)	254 (11.2%)	162 (10.8%)	4 (2.6%)	166 (10.1%)	22 (6.8%)	28 (6.7%)	31 (4.0%)
	6.6 (5.7,7.6)	5.4 (4.1,7.0)	6.3 (5.5,7.1)	8.2 (7.0,9.6)	5.9 (1.6,15.0)	8.2 (7.0,9.5)	7.6 (4.8,11.5)	7.9 (5.2,11.4)	10.3 (7.0,14.6)
TE Serious AE Related to Study Drug	69 (3.8%)	16 (3.6%)	85 (3.7%)	42 (2.8%)	1 (0.7%)	43 (2.6%)	10 (3.1%)	8 (1.9%)	5 (0.6%)
	2.3 (1.8,2.9)	1.5 (0.9,2.5)	2.1 (1.7,2.6)	2.1 (1.5,2.9)	1.5 (0.0,8.2)	2.1 (1.5,2.8)	3.4 (1.7,6.3)	2.2 (1.0,4.4)	1.7 (0.5,3.9)
TE Serious AE Leading to Death	14 (0.8%)	2 (0.4%)	16 (0.7%)	6 (0.4%)	0	6 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
	0.5 (0.3,0.8)	0.2 (0.0,0.7)	0.4 (0.2,0.6)	0.3 (0.1,0.7)	0.0 (0.0,5.4)	0.3 (0.1,0.6)	0.3 (0.0,1.9)	0.0 (0.0,1.0)	0.3 (0.0,1.8)
TE Death	11 (0.6%)	1 (0.2%)	12 (0.5%)	6 (0.4%)	0	6 (0.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
	0.4 (0.2,0.7)	0.1 (0.0,0.5)	0.3 (0.2,0.5)	0.3 (0.1,0.7)	0.0 (0.0,5.4)	0.3 (0.1,0.6)	0.3 (0.0,1.9)	0.0 (0.0,1.0)	0.3 (0.0,1.8)
All Deaths	15 (0.8%)	4 (0.9%)	19 (0.8%)	6 (0.4%)	0	6 (0.4%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)
	0.5 (0.3,0.8)	0.4 (0.1,1.0)	0.5 (0.3,0.7)	0.3 (0.1,0.7)	0.0 (0.0,5.4)	0.3 (0.1,0.6)	0.3 (0.0,1.9)	0.0 (0.0,1.0)	0.7 (0.1,2.4)
TEAE Leading to Premature Discontinuation of Study Drug	164 (9.0%)	76 (16.9%)	240 (10.6%)	85 (5.7%)	10 (6.5%)	95 (5.8%)	18 (5.5%)	25 (6.0%)	24 (3.1%)
	5.5 (4.7,6.4)	7.3 (5.7,9.1)	5.9 (5.2,6.7)	4.3 (3.5,5.3)	14.6 (7.0,26.9)	4.7 (3.8,5.7)	6.2 (3.7,9.8)	7.0 (4.5,10.4)	7.9 (5.1,11.8)
TEAE Leading to Temporary Interruption of Study Drug	492 (27.1%)	92 (20.4%)	584 (25.8%)	361 (24.2%)	6 (3.9%)	367 (22.3%)	45 (13.8%)	97 (23.3%)	72 (9.2%)
	16.4 (15.0,17.9)	8.8 (7.1,10.8)	14.4 (13.3,15.6)	18.4 (16.5,20.4)	8.8 (3.2,19.1)	18.1 (16.3,20.0)	15.5 (11.3,20.8)	27.2 (22.1,33.2)	23.8 (18.6,30.0)

AE = adverse event; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying rheumatic drug; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; MTX = methotrexate; PYE = patient-years of exposure; QD = once daily; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event
Safety Analysis Set includes subjects who received at least 1 dose of study drug of filgotinib 100 mg once daily, filgotinib 200 mg once daily, adalimumab, MTX, or placebo (with or without MTX or csDMARDs).
Adverse events were coded according to MedDRA Version 22.0.
Severity grades were defined by or converted to the CTCAE Version 4.03.
Treatment-emergent events began on or after the first dose date of filgotinib 100 mg once daily, filgotinib 200 mg once daily, adalimumab, MTX, or placebo, and no later than the earlier date of either 30 days after the last dose date, or the first dose date of the switched treatment minus 1 day.
TEAEs leading to premature discontinuation or temporary interruption of study drug included subjects from GS-US-417-0303 that were discontinued or interrupted from MTX but continued filgotinib in filgotinib 200 mg once daily or filgotinib 100 mg once daily groups.
EAIR: Exposure-adjusted incidence rate per 100 PYE. Exact Poisson method was used to calculate the 95% CI (Ulm 1990).

Annexe 8 : Résumé des EI dans les populations étudiées (EMA, 2020b)

MACE Category	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX (N=325) (PYE=290.1) n (%) EAIR (95% CI)	MTX Monotherapy (N=416) (PYE=356.2) n (%) EAIR (95% CI)	Placebo (N=781) (PYE=302.4) n (%) EAIR (95% CI)
	+ csDMARDs (N=1817) (PYE=3003.3) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=450) (PYE=1044.4) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=2267) (PYE=4047.7) n (%) EAIR (95% CI)	+ csDMARDs (N=1494) (PYE=1964.7) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=153) (PYE=68.3) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=1647) (PYE=2032.9) n (%) EAIR (95% CI)			
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)	13 (0.7%) 0.4 (0.2,0.7)	6 (1.3%) 0.6 (0.2,1.3)	19 (0.8%) 0.5 (0.3,0.7)	13 (0.9%) 0.7 (0.4,1.1)	0 0.0 (0.0,5.4)	13 (0.8%) 0.6 (0.3,1.1)	1 (0.3%) 0.3 (0.0,1.9)	2 (0.5%) 0.6 (0.1,2.0)	3 (0.4%) 1.0 (0.2,2.9)
Cardiovascular Death	5 (0.3%) 0.2 (0.1,0.4)	1 (0.2%) 0.1 (0.0,0.5)	6 (0.3%) 0.1 (0.1,0.3)	4 (0.3%) 0.2 (0.1,0.5)	0 0.0 (0.0,5.4)	4 (0.2%) 0.2 (0.1,0.5)	0 0.0 (0.0,1.3)	0 0.0 (0.0,1.0)	0 0.0 (0.0,1.2)
Non-Fatal Myocardial Infarction	2 (0.1%) 0.1 (0.0,0.2)	2 (0.4%) 0.2 (0.0,0.7)	4 (0.2%) 0.1 (0.0,0.3)	5 (0.3%) 0.3 (0.1,0.6)	0 0.0 (0.0,5.4)	5 (0.3%) 0.2 (0.1,0.6)	1 (0.3%) 0.3 (0.0,1.9)	0 0.0 (0.0,1.0)	2 (0.3%) 0.7 (0.1,2.4)
Non-Fatal Stroke	7 (0.4%) 0.2 (0.1,0.5)	3 (0.7%) 0.3 (0.1,0.8)	10 (0.4%) 0.2 (0.1,0.5)	4 (0.3%) 0.2 (0.1,0.5)	0 0.0 (0.0,5.4)	4 (0.2%) 0.2 (0.1,0.5)	0 0.0 (0.0,1.3)	2 (0.5%) 0.6 (0.1,2.0)	1 (0.1%) 0.3 (0.0,1.8)

Annexe 9 : Taux d'incidence des MACE ajusté à l'exposition dans les populations étudiées (EMA, 2020b)

Preferred Term	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX (N=325) (PYE=290.1) n (%) EAIR (95% CI)	MTX Monotherapy (N=416) (PYE=356.2) n (%) EAIR (95% CI)	Placebo (N=781) (PYE=302.4) n (%) EAIR (95% CI)
	+ csDMARDs (N=1817) (PYE=3003.3) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=450) (PYE=1044.4) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=2267) (PYE=4047.7) n (%) EAIR (95% CI)	+ csDMARDs (N=1494) (PYE=1964.7) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=153) (PYE=68.3) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=1647) (PYE=2032.9) n (%) EAIR (95% CI)			
Number (%) of Subjects with Any Treatment-Emergent Infectious Adverse Event	864 (47.6%)	210 (46.7%)	1074 (47.4%)	623 (41.7%)	25 (16.3%)	648 (39.3%)	129 (39.7%)	157 (37.7%)	167 (21.4%)
Upper respiratory tract infection	176 (9.7%) 5.9 (5.0,6.8)	48 (10.7%) 4.6 (3.4,6.1)	224 (9.9%) 5.5 (4.8,6.3)	122 (8.2%) 6.2 (5.2,7.4)	5 (3.3%) 7.3 (2.4,17.1)	127 (7.7%) 6.2 (5.2,7.4)	21 (6.5%) 7.2 (4.5,11.1)	34 (8.2%) 9.5 (6.6,13.3)	23 (2.9%) 7.6 (4.8,11.4)
Nasopharyngitis	171 (9.4%) 5.7 (4.9,6.6)	41 (9.1%) 3.9 (2.8,5.3)	212 (9.4%) 5.2 (4.6,6.0)	134 (9.0%) 6.8 (5.7,8.1)	1 (0.7%) 1.5 (0.0,8.2)	135 (8.2%) 6.6 (5.6,7.9)	24 (7.4%) 8.3 (5.3,12.3)	25 (6.0%) 7.0 (4.5,10.4)	36 (4.6%) 11.9 (8.3,16.5)
Urinary tract infection	130 (7.2%) 4.3 (3.6,5.1)	34 (7.6%) 3.3 (2.3,4.5)	164 (7.2%) 4.1 (3.5,4.7)	90 (6.0%) 4.6 (3.7,5.6)	7 (4.6%) 10.3 (4.1,21.1)	97 (5.9%) 4.8 (3.9,5.8)	17 (5.2%) 5.9 (3.4,9.4)	11 (2.6%) 3.1 (1.5,5.5)	12 (1.5%) 4.0 (2.1,6.9)
Bronchitis	109 (6.0%) 3.6 (3.0,4.4)	23 (5.1%) 2.2 (1.4,3.3)	132 (5.8%) 3.3 (2.7,3.9)	67 (4.5%) 3.4 (2.6,4.3)	2 (1.3%) 2.9 (0.4,10.6)	69 (4.2%) 3.4 (2.6,4.3)	10 (3.1%) 3.4 (1.7,6.3)	16 (3.8%) 4.5 (2.6,7.3)	24 (3.1%) 7.9 (5.1,11.8)
Influenza	62 (3.4%) 2.1 (1.6,2.6)	12 (2.7%) 1.1 (0.6,2.0)	74 (3.3%) 1.8 (1.4,2.3)	37 (2.5%) 1.9 (1.3,2.6)	2 (1.3%) 2.9 (0.4,10.6)	39 (2.4%) 1.9 (1.4,2.6)	6 (1.8%) 2.1 (0.8,4.5)	9 (2.2%) 2.5 (1.2,4.8)	12 (1.5%) 4.0 (2.1,6.9)
Pharyngitis	55 (3.0%) 1.8 (1.4,2.4)	17 (3.8%) 1.6 (0.9,2.6)	72 (3.2%) 1.8 (1.4,2.2)	27 (1.8%) 1.4 (0.9,2.0)	1 (0.7%) 1.5 (0.0,8.2)	28 (1.7%) 1.4 (0.9,2.0)	6 (1.8%) 2.1 (0.8,4.5)	8 (1.9%) 2.2 (1.0,4.4)	13 (1.7%) 4.3 (2.3,7.4)
Latent tuberculosis	48 (2.6%) 1.6 (1.2,2.1)	14 (3.1%) 1.3 (0.7,2.2)	62 (2.7%) 1.5 (1.2,2.0)	40 (2.7%) 2.0 (1.5,2.8)	2 (1.3%) 2.9 (0.4,10.6)	42 (2.6%) 2.1 (1.5,2.8)	0 0.0 (0.0,1.3)	0 0.0 (0.0,1.0)	0 0.0 (0.0,1.2)
Herpes zoster	54 (3.0%)	18 (4.0%)	72 (3.2%)	23 (1.5%)	0	23 (1.4%)	2 (0.6%)	4 (1.0%)	3 (0.4%)
Preferred Term	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX (N=325) (PYE=290.1) n (%) EAIR (95% CI)	MTX Monotherapy (N=416) (PYE=356.2) n (%) EAIR (95% CI)	Placebo (N=781) (PYE=302.4) n (%) EAIR (95% CI)
	+ csDMARDs (N=1817) (PYE=3003.3) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=450) (PYE=1044.4) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=2267) (PYE=4047.7) n (%) EAIR (95% CI)	+ csDMARDs (N=1494) (PYE=1964.7) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=153) (PYE=68.3) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=1647) (PYE=2032.9) n (%) EAIR (95% CI)			
	1.8 (1.4,2.3)	1.7 (1.0,2.7)	1.8 (1.4,2.2)	1.2 (0.7,1.8)	0.0 (0.0,5.4)	1.1 (0.7,1.7)	0.7 (0.1,2.5)	1.1 (0.3,2.9)	1.0 (0.2,2.9)

Annexe 10 : Taux d'incidence des infections ajusté à l'exposition dans les populations étudiées (EMA, 2020b)

Treatment-Emergent Adverse Event of Interest	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX (N=325) (PYE=290.1) n (%) EAIR (95% CI)	MTX Monotherapy (N=416) (PYE=356.2) n (%) EAIR (95% CI)	Placebo (N=781) (PYE=302.4) n (%) EAIR (95% CI)
	+ csDMARDs (N=1817) (PYE=3003.3) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=450) (PYE=1044.4) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=2267) (PYE=4047.7) n (%) EAIR (95% CI)	+ csDMARDs (N=1494) (PYE=1964.7) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=153) (PYE=68.3) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=1647) (PYE=2032.9) n (%) EAIR (95% CI)			
Serious Infectious Adverse Event	48 (2.6%) 1.6 (1.2,2.1)	19 (4.2%) 1.8 (1.1,2.8)	67 (3.0%) 1.7 (1.3,2.1)	48 (3.2%) 2.4 (1.8,3.2)	3 (2.0%) 4.4 (0.9,12.8)	51 (3.1%) 2.5 (1.9,3.3)	10 (3.1%) 3.4 (1.7,6.3)	8 (1.9%) 2.2 (1.0,4.4)	7 (0.9%) 2.3 (0.9,4.8)

Annexe 11 : Taux d'incidence des infections sérieuses ajusté à l'exposition dans les populations étudiées (EMA, 2020b)

Treatment-Emergent Adverse Event of Interest	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX (N=325) (PYE=290.1) n (%) EAIR (95% CI)	MTX Monotherapy (N=416) (PYE=356.2) n (%) EAIR (95% CI)	Placebo (N=781) (PYE=302.4) n (%) EAIR (95% CI)
	+ csDMARDs (N=1817) (PYE=3003.3) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=450) (PYE=1044.4) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=2267) (PYE=4047.7) n (%) EAIR (95% CI)	+ csDMARDs (N=1494) (PYE=1964.7) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=153) (PYE=68.3) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=1647) (PYE=2032.9) n (%) EAIR (95% CI)			
Herpes Zoster	56 (3.1%) 1.9 (1.4,2.4)	18 (4.0%) 1.7 (1.0,2.7)	74 (3.3%) 1.8 (1.4,2.3)	23 (1.5%) 1.2 (0.7,1.8)	0 0.0 (0.0,5.4)	23 (1.4%) 1.1 (0.7,1.7)	2 (0.6%) 0.7 (0.1,2.5)	4 (1.0%) 1.1 (0.3,2.9)	3 (0.4%) 1.0 (0.2,2.9)

Annexe 12 : Taux d'incidence d'herpès zoster ajusté à l'exposition dans les populations étudiées (EMA, 2020b)

Venous Thromboembolism (VTE)	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX (N=325) (PYE=290.1) n (%) EAIR (95% CI)	MTX Monotherapy (N=416) (PYE=356.2) n (%) EAIR (95% CI)	Placebo (N=781) (PYE=302.4) n (%) EAIR (95% CI)
	+ csDMARDs (N=1817) (PYE=3003.3) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=450) (PYE=1044.4) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=2267) (PYE=4047.7) n (%) EAIR (95% CI)	+ csDMARDs (N=1494) (PYE=1964.7) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=153) (PYE=68.3) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=1647) (PYE=2032.9) n (%) EAIR (95% CI)			
Venous Thromboembolism (VTE): DVT/PE	8 (0.4%) 0.3 (0.1,0.5)	0 0.0 (0.0,0.4)	8 (0.4%) 0.2 (0.1,0.4)	1 (<0.1%) 0.1 (0.0,0.3)	0 0.0 (0.0,5.4)	1 (<0.1%) 0.0 (0.0,0.3)	1 (0.3%) 0.3 (0.0,1.9)	2 (0.5%) 0.6 (0.1,2.0)	2 (0.3%) 0.7 (0.1,2.4)
Deep Vein Thrombosis (DVT)	6 (0.3%) 0.2 (0.1,0.4)	0 0.0 (0.0,0.4)	6 (0.3%) 0.1 (0.1,0.3)	0 0.0 (0.0,0.2)	0 0.0 (0.0,5.4)	0 0.0 (0.0,0.2)	1 (0.3%) 0.3 (0.0,1.9)	0 0.0 (0.0,1.0)	2 (0.3%) 0.7 (0.1,2.4)
Pulmonary Embolism (PE)	6 (0.3%) 0.2 (0.1,0.4)	0 0.0 (0.0,0.4)	6 (0.3%) 0.1 (0.1,0.3)	1 (<0.1%) 0.1 (0.0,0.3)	0 0.0 (0.0,5.4)	1 (<0.1%) 0.0 (0.0,0.3)	0 0.0 (0.0,1.3)	2 (0.5%) 0.6 (0.1,2.0)	0 0.0 (0.0,1.2)

Annexe 13 : Taux d'incidence des événements thrombo-emboliques ajusté à l'exposition dans les populations étudiées (EMA, 2020b)

Treatment-Emergent Adverse Event of Interest	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX (N=325) (PYE=290.1) n (%) EAIR (95% CI)	MTX Monotherapy (N=416) (PYE=356.2) n (%) EAIR (95% CI)	Placebo (N=781) (PYE=302.4) n (%) EAIR (95% CI)
	+ csDMARDs (N=1817) (PYE=3003.3) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=450) (PYE=1044.4) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=2267) (PYE=4047.7) n (%) EAIR (95% CI)	+ csDMARDs (N=1494) (PYE=1964.7) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=153) (PYE=68.3) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=1647) (PYE=2032.9) n (%) EAIR (95% CI)			
Malignancy Excluding Nonmelanoma Skin Cancer	18 (1.0%) 0.6 (0.4,0.9)	4 (0.9%) 0.4 (0.1,1.0)	22 (1.0%) 0.5 (0.3,0.8)	11 (0.7%) 0.6 (0.3,1.0)	0 0.0 (0.0,5.4)	11 (0.7%) 0.5 (0.3,1.0)	2 (0.6%) 0.7 (0.1,2.5)	4 (1.0%) 1.1 (0.3,2.9)	3 (0.4%) 1.0 (0.2,2.9)

Treatment-Emergent Adverse Event of Interest	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX (N=325) (PYE=290.1) n (%) EAIR (95% CI)	MTX Monotherapy (N=416) (PYE=356.2) n (%) EAIR (95% CI)	Placebo (N=781) (PYE=302.4) n (%) EAIR (95% CI)
	+ csDMARDs (N=1817) (PYE=3003.3) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=450) (PYE=1044.4) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=2267) (PYE=4047.7) n (%) EAIR (95% CI)	+ csDMARDs (N=1494) (PYE=1964.7) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=153) (PYE=68.3) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=1647) (PYE=2032.9) n (%) EAIR (95% CI)			
Nonmelanoma Skin Cancer	8 (0.4%) 0.3 (0.1,0.5)	1 (0.2%) 0.1 (0.0,0.5)	9 (0.4%) 0.2 (0.1,0.4)	3 (0.2%) 0.2 (0.0,0.4)	0 0.0 (0.0,5.4)	3 (0.2%) 0.1 (0.0,0.4)	0 0.0 (0.0,1.3)	1 (0.2%) 0.3 (0.0,1.6)	0 0.0 (0.0,1.2)

Annexe 14 : Taux d'incidence de développement malin ajusté à l'exposition dans les populations étudiées (EMA, 2020b)

	Filgotinib 200 mg QD			Filgotinib 100 mg QD			Adalimumab + MTX (N=325) (PYE=290.1) n (%) EAIR (95% CI)	MTX Monotherapy (N=416) (PYE=356.2) n (%) EAIR (95% CI)	Placebo (N=781) (PYE=302.4) n (%) EAIR (95% CI)
	+ csDMARDs (N=1817) (PYE=3003.3) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=450) (PYE=1044.4) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=2267) (PYE=4047.7) n (%) EAIR (95% CI)	+ csDMARDs (N=1494) (PYE=1964.7) n (%) EAIR (95% CI)	Monotherapy (N=153) (PYE=68.3) n (%) EAIR (95% CI)	Total (N=1647) (PYE=2032.9) n (%) EAIR (95% CI)			
All Deaths	15 (0.83%)	4 (0.89%)	19 (0.84%)	6 (0.40%)	0	6 (0.36%)	1 (0.31%)	0	2 (0.26%)
Death	0.5 (0.3,0.8)	0.4 (0.1,1.0)	0.5 (0.3,0.7)	0.3 (0.1,0.7)	0.0 (0.0,5.4)	0.3 (0.1,0.6)	0.3 (0.0,1.9)	0.0 (0.0,1.0)	0.7 (0.1,2.4)

Annexe 15 : Taux d'incidence des décès ajusté à l'exposition dans les populations étudiées (EMA, 2020b)

Study	Treatment Group	Day of Last Dose of Study Drug^a	Day of Death^a	Cause of Death^b
Deaths due to Cardiovascular Disease				
GLPG0634-CL-205	Filgotinib 100 mg BID	915 ^c	919 ^c	Pulmonary embolism and deep vein thrombosis (positively adjudicated as CV death)
GS-US-417-0301	Placebo to Filgotinib 200 mg QD	205	224	Acute deep vein thrombosis (positively adjudicated as CV death)
GS-US-417-0303	Filgotinib 200 mg QD	211 ^d	279	Unknown – likely cardiac related (positively adjudicated as CV death)
GS-US-417-0303	Filgotinib 200 mg QD	7	7	Lupus myocardopathy (positively adjudicated as CV death)
GS-US-417-0304	Filgotinib 200 mg QD	258	268	Initial: ischemic stroke; secondary: sepsis; direct: heart failure (positively adjudicated as CV death)
GS-US-417-0304	Filgotinib 200 mg QD	104	104	Exudative pericarditis with thrombosis of inferior vena cava and left brachiocephalic vein (positively adjudicated as CV death)
GS-US-417-0304	Filgotinib 200 mg QD	7	Not available	Stroke (positively adjudicated as CV death)
GS-US-417-0301	Filgotinib 100 mg QD	13	14	Myocardial infarction (positively adjudicated as CV death)
GS-US-417-0303	Filgotinib 100 mg QD	306	318	Subarachnoid hemorrhage of the left middle cerebral artery (positively adjudicated as CV death)
GS-US-417-0304	Filgotinib 100 mg QD	132	132	Cardiac arrest (positively adjudicated as CV death)
GS-US-417-0304	Filgotinib 100 mg QD	92	117	Cardiorespiratory failure (unable to adjudicate)
GS-US-417-0304	Filgotinib 200 mg QD	499	499	Acute myocardial infarction (positively adjudicated as CV death)

Annexe 16 : Causes des différents décès recensés (EMA, 2020b)

Study	Treatment Group	Day of Last Dose of Study Drug ^a	Day of Death ^a	Cause of Death ^b
Deaths due to Infections				
GLPG0634-CL-205	Filgotinib 200 mg QD	586 ^c	588 ^c	Pneumonia
GS-US-417-0301	Filgotinib 200 mg QD	25	30	Septic shock secondary to multisegmental pneumonia
GS-US-417-0301	Filgotinib 200 mg QD	110	123	Septic shock
GS-US-417-0304	Filgotinib 200 mg QD	186	189	Refractory septic shock
GLPG0634-CL-203	Filgotinib 100 mg BID	83	105	Pneumonia and septic shock
GLPG0634-CL-205	Filgotinib 100 mg BID	496 ^c	507 ^c	Meningococcal meningitis
GS-US-417-0301	Adalimumab	271	284	Sepsis
GS-US-417-0301	Placebo to Filgotinib 100 mg QD	360	368	Varicella
GS-US-417-0301	Placebo	27	84	Septic shock
GS-US-417-0304	Filgotinib 200 mg QD	422	468	Worsening of <i>Staphylococcus aureus</i> sepsis and severe dysphagia^e
Deaths due to Malignancies				
GLPG0634-CL-205	Filgotinib 200 mg QD	Unspecified; between 736 and 765 ^c	790 ^c	Non-Hodgkin's lymphoma
GLPG0634-CL-205	Filgotinib 200 mg QD	260 ^c	626 ^c	Non-Hodgkin's lymphoma
GS-US-417-0304	Filgotinib 200 mg QD	237	237	Metastatic adenocarcinoma of the lung
GLPG0634-CL-205	Filgotinib 100 mg BID	1395^c	1406^c	Metastatic leiomyosarcoma of cutaneous origin
GS-US-417-0304	Filgotinib 200 mg QD	223	237	Heart failure due to pericardial effusion due to neoplasm^f
GS-US-417-0304	Filgotinib 200 mg QD	545	637	Squamous cell carcinoma of the esophagus
GS-US-417-0304	Filgotinib 100 mg QD	214	241	Acute left ventricular failure due to malignant peritoneal neoplasm and ovarian cancer^g
Deaths due to Other Reasons				
GS-US-417-0301	Filgotinib 200 mg QD	182	234	Alveolitis
GS-US-417-0303	Filgotinib 200 mg QD	266	274	Atypical interstitial pneumonia
GS-US-417-0301	Placebo	8	14	Toxicity to various agents
Additional Deaths after the Subject had Left the Study				
GLPG0634-CL-205	Filgotinib 200 mg QD	930	~6 months after last dose	"Death" (see further information below)
GS-US-417-0301	Placebo	28	~18 months after study discontinuation	Fatal malignant glioma (see further information below)
GS-US-417-0303	MTX	191	~18 months after study discontinuation	Small cell lung cancer (see further information below)

Annexe 16 (suite) : Causes des différents décès recensés (EMA, 2020b)

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

..... GRONDIN SIRON

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 :

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : PRISE EN CHARGE DE L'ADULTE & INTÉRÊT DU FILGOTINIB, DERNIER INHIBITEUR DES

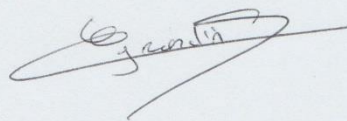
Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer

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.

SANUS KINASE
DE DEUXIÈME
GÉNÉRATION

Fait à ... PERWÉZ, le 31.10.2023...

Signature de l'Etudiant,



11. BIBLIOGRAPHIE

- Allan Gibofsky, M.D., 2014. *Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: A Synopsis. Improving Clinical and Managed Care Outcomes in Rheumatoid Arthritis: New Guidelines, Therapies, and 20.*
- Alpizar-Rodriguez, D., Mueller, R.B., Möller, B., Dudler, J., Ciurea, A., Zufferey, P., Kyburz, D., Walker, U.A., von Mühlénen, I., Roux-Lombard, P., Mahler, M., Lamacchia, C., Courvoisier, D.S., Gabay, C., Finckh, A., 2017. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 56, 1579–1585. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex239>
- Arthritis Foundation, 2021. *Rheumatoid Arthritis: Symptoms, Diagnosis, and Treatment | Arthritis Foundation [WWW Document].* URL <https://www.arthritis.org/diseases/rheumatoid-arthritis> (accessed 1.30.23).
- Biron, 2023a. *HLA B27 - Glossaire | Laboratoire, radiologie, sommeil et génétique | Biron [WWW Document].* URL <https://www.biron.com/fr/glossaire/hla-b27/> (accessed 1.29.23).
- Biron, 2023b. *Facteur Rhumatoïde - Glossaire | Laboratoire, radiologie, sommeil et génétique | Biron [WWW Document].* URL <https://www.biron.com/fr/glossaire/facteur-rhumatoide/> (accessed 1.29.23).
- Breedveld, F.C., 2000. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 59, 841–849. <https://doi.org/10.1136/ard.59.11.841>
- CBIP, 2023a. 5.4 Corticostéroïdes. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/> (accessed 1.30.23).
- CBIP, 2023b. Méthotrexate. 9.2 : Arthrite chronique. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/> (accessed 1.30.23).
- CBIP, 2023c. Hydroxychloroquine. 9.2 : Arthrite chronique. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/> (accessed 1.30.23).
- CBIP, 2023d. Inhibiteurs de protéines kinases. 12.3.2 : Médicaments des maladies immunitaires chroniques. 12.3 : Immunomodulateurs [WWW Document]. URL <https://www.cbip.be/fr/start> (accessed 1.30.23).
- CBIP, 2023e. Adalimumab. 12.3.2.1 : Inhibiteurs du TNF. 12.3.2 : Médicaments des maladies immunitaires chroniques. 12.3 : Immunomodulateurs [WWW Document]. URL <https://www.cbip.be/fr/start> (accessed 1.30.23).
- CBIP, D., 2023. Sulfasalazine. 3.7 : Affections inflammatoires du tube digestif. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/> (accessed 1.30.23).
- Drugbank, 2021. Filgotinib [WWW Document]. URL <https://go.drugbank.com/drugs/DB14845> (accessed 1.30.23).
- Dudler, J., Berner, I., Theumann, N., 2005. Evaluation clinique d'une polyarthrite rhumatoïde en pratique quotidienne [WWW Document]. *Revue Medicale Suisse*. URL <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-10/evaluation-clinique-d-une-polyarthrite-rhumatoide-en-pratique-quotidienne> (accessed 1.30.23).
- EMA, 2023a. Humira, INN-adalimumab [WWW Document]. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_fr.pdf https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=25817&view=pvt&vmp_group=39586 (accessed 1.30.23).
- EMA, 2023b. Orencia, INN-abatacept [WWW Document]. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_fr.pdf https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=12179&trade_family=20180 (accessed 1.30.23).
- EMA, 2023c. RoActemra, INN-tocilizumab [WWW Document]. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=12310&trade_family=23580 (accessed 1.30.23).
- EMA, 2023d. MabThera, INN-rituximab [WWW Document]. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf https://www.cbip.be/fr/chapters/14?frag=13201&trade_family=16147 (accessed 1.30.23).
- EMA, 2023e. Jyseleca, INN-filgotinib [WWW Document]. URL <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product->

- information_fr.pdf https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=8901746&view=pvt&vmp_group=43893 (accessed 1.30.23).
- EMA, 2023f. OLUMIANT, INN-baricitinib [WWW Document]. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_fr.pdf https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=28407&trade_family=37986 (accessed 1.30.23).
- EMA, 2020a. Jyseleca [WWW Document]. European Medicines Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jyseleca> (accessed 1.29.23).
- EMA, 2020b. Jyseleca, INN-filgotinib [WWW Document]. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf (accessed 1.30.23).
- EMA, 2019. Rinvoq [WWW Document]. European Medicines Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq> (accessed 1.29.23).
- EMA, 2018. Olumiant [WWW Document]. European Medicines Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant> (accessed 1.29.23).
- Fariha, S., 2015. Dmards [WWW Document]. URL <https://www.slideshare.net/farihashikoh/dmards-49058716/9> (accessed 1.30.23).
- Ferrao, R., Lupardus, P.J., 2017. The Janus Kinase (JAK) FERM and SH2 Domains: Bringing Specificity to JAK–Receptor Interactions. *Front. Endocrinol.* 8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00071>
- Figus, F.A., Piga, M., Azzolin, I., McConnell, R., Iagnocco, A., 2021. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmunity Reviews* 20, 102776. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102776>
- Finckh, A., 2017. Prise en charge d'une polyarthrite débutante. *Revue Médicale Suisse* 13, 192–195. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2017.13.547.0192>
- Fraenkel, L., Bathon, J.M., England, B.R., St.Clair, E.W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K.D., Genovese, M., Huston, K.K., Kerr, G., Kremer, J., Nakamura, M.C., Russell, L.A., Singh, J.A., Smith, B.J., Sparks, J.A., Venkatachalam, S., Weinblatt, M.E., Al-Gibbawi, M., Baker, J.F., Barbour, K.E., Barton, J.L., Cappelli, L., Chamseddine, F., George, M., Johnson, S.R., Kahale, L., Karam, B.S., Khamis, A.M., Navarro-Millán, I., Mirza, R., Schwab, P., Singh, N., Turgunbaev, M., Turner, A.S., Yaacoub, S., Akl, E.A., 2021. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 73, 924–939. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- Frank, J., Peer-Reviewed, M.D., 2021. Rheumatoid Arthritis (RA) Diagnosis | Arthritis-health [WWW Document]. URL <https://www.arthritis-health.com/types/rheumatoid/rheumatoid-arthritis-ra-diagnosis> (accessed 1.30.23).
- Friedman, B., Cronstein, B., 2019. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 86, 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004>
- Grassi, W., Angelis, R.D., Lamanna, G., Cervini, C., 1998. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology* 27, S18–S24. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(98\)00038-2](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(98)00038-2)
- Guo, Q., Wang, Y., Xu, D., Nossent, J., Pavlos, N.J., Xu, J., 2018. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* 6, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
- Haute Autorité de Santé, 2014. Salazopyrine 500 mg comprimé commission de transparence avis [WWW Document]. URL https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12975_SALAZOPYRINE_Avis%201_RI_CT12975.pdf (accessed 1.30.23).
- Haute Autorité de Santé, 2007a. prdiagnostic_prise_en_charge_initiale_-_recommandations_2007_11_30__15_10_8_320.pdf [WWW Document]. URL https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prdiagnostic_prise_en_charge_initiale_-_recommandations_2007_11_30__15_10_8_320.pdf (accessed 1.30.23).
- Haute Autorité de Santé, 2007b. polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf [WWW Document]. URL https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf (accessed 1.30.23).

- Hu, X., Li, J., Fu, M., Zhao, X., Wang, W., 2021a. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Sig Transduct Target Ther* 6, 1–33. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
- Hu, X., Li, J., Fu, M., Zhao, X., Wang, W., 2021b. Table 3 Mutation or overexpression of JAK/STAT at different diseases.
- John Hopkins Arthritis Center, 2023. Rheumatoid Arthritis Treatment Options. Johns Hopkins Arthritis Center. URL <https://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/ra-treatment/> (accessed 1.30.23).
- Karlson, E.W., Chang, S.-C., Cui, J., Chibnik, L.B., Fraser, P.A., Vivo, I.D., Costenbader, K.H., 2010. Gene–environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 69, 54–60. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.102962>
- Littlejohn, E.A., Monrad, S.U., 2018. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice, Rheumatology* 45, 237–255. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010>
- Malemud, C.J., 2018. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal* 10, 117–127. <https://doi.org/10.1177/1759720X18776224>
- Namour, F., Anderson, K., Nelson, C., Tasset, C., 2022. Filgotinib: A Clinical Pharmacology Review. *Clin Pharmacokinet* 61, 819–832. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01129-y>
- Niamane, R., 2012. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde [WWW Document]. URL <http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1699-evaluation-de-la-polyarthrite-rhumatoide> (accessed 1.30.23).
- Pazmino, S., Stouten, V., Verschueren, P., Mamouris, P., Westhovens, R., Vlam, K. de, Bertrand, D., Elst, K.V. der, Vaes, B., Cock, D.D., 2019. SAT0593 INCIDENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS, PSORIATIC ARTHRITIS AND SPONDYLOARTHRITIS AND THEIR ASSOCIATED COMORBIDITIES IN A BELGIAN GP REGISTRY. *Annals of the Rheumatic Diseases* 78, 1389–1391. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.4620>
- Pfizer, 2017. XELJANZ® (tofacitinib citrate) Receives Marketing Authorisation in the European Union for the Treatment of Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis (RA) | Pfizer [WWW Document]. URL https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/xeljanz_tofacitinib_citrate_receives_marketing_authorisation_in_the_european_union_for_the_treatment_of_moderate_to_severe_active_rheumatoid_arthritis_ra (accessed 1.29.23).
- Rhumato.info, 2012. HAQ [WWW Document]. URL <http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/161-polyarthrite-rhumatoide/1684-haq> (accessed 1.30.23).
- Rockland Immunochemicals, 2023. STAT Signaling Antibodies | Rockland [WWW Document]. URL <https://www.rockland.com/resources/stat-signaling-antibodies/> (accessed 1.30.23).
- SaintLuc, 2023. Service de rhumatologie - Clinique de la polyarthrite rhumatoïde [WWW Document]. Cliniques universitaires Saint-Luc. URL <https://www.saintluc.be/fr/rhumatologie-clinique-polyarthrite-rhumatoide> (accessed 1.29.23).
- Smolen, J.S., Landewé, R.B.M., Bijlsma, J.W.J., Burmester, G.R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I.B., Sepriano, A., van Vollenhoven, R.F., de Wit, M., Aletaha, D., Aringer, M., Askling, J., Balsa, A., Boers, M., den Broeder, A.A., Buch, M.H., Buttgereit, F., Caporali, R., Cardiel, M.H., De Cock, D., Codreanu, C., Cutolo, M., Edwards, C.J., van Eijk-Hustings, Y., Emery, P., Finckh, A., Gossec, L., Gottenberg, J.-E., Hetland, M.L., Huizinga, T.W.J., Koloumas, M., Li, Z., Mariette, X., Müller-Ladner, U., Mysler, E.F., da Silva, J.A.P., Poór, G., Pope, J.E., Rubbert-Roth, A., Ruysse-Witrand, A., Saag, K.G., Strangfeld, A., Takeuchi, T., Voshaar, M., Westhovens, R., van der Heijde, D., 2020. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 79, 685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
- Sparks, J.A., 2019. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 170, ITC1. <https://doi.org/10.7326/AITC201901010>
- Straub, R.H., 2007. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocr Rev* 28, 521–574. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>
- Tiwari, V., Jandu, J.S., Bergman, M.J., 2022. Rheumatoid Factor, StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- URML Normandie, 2018. polyarthrite-rhumatoide-cours.pdf [WWW Document]. URL <https://www.urml-normandie.org/wp-content/uploads/2018/04/polyarthrite-rhumatoide-cours.pdf> (accessed 1.29.23).

- Van Meer, A., 2014. Rheumatoid arthritis | McMaster Pathophysiology Review [WWW Document]. URL <http://www.pathophys.org/ra/> (accessed 1.29.23).
- Vanhoutte, F., Mazur, M., Voloshyn, O., Stanislavchuk, M., Van der Aa, A., Namour, F., Galien, R., Meuleners, L., van 't Klooster, G., 2017. Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Filgotinib, a Selective JAK-1 Inhibitor, After Short-Term Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of Two Randomized Phase IIa Trials. *Arthritis & Rheumatology* 69, 1949–1959. <https://doi.org/10.1002/art.40186>
- Vidal, 2022a. Comment soigne-t-on la polyarthrite rhumatoïde ? [WWW Document]. VIDAL. URL <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/soigner.html> (accessed 1.30.23).
- Vidal, 2022b. Les médicaments de la crise de polyarthrite [WWW Document]. VIDAL. URL <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/medicaments-crise.html> (accessed 1.30.23).
- Vidal, 2022c. Les traitements de fond de la polyarthrite [WWW Document]. VIDAL. URL <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/traitement-fond.html> (accessed 1.30.23).
- Vidal, 2022d. Recommandations Polyarthrite rhumatoïde [WWW Document]. VIDAL. URL <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/polyarthrite-rhumatoide-1481.html> (accessed 1.30.23).
- Wang, Y., Yu, L., Ma, D., Lu, L., Liu, B., Liu, Z., Ren, J., Chu, T., Pan, L., 2022. Efficacy and safety of filgotinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): a meta-analysis of randomized controlled trials [WWW Document]. URL <https://www.arprheumatology.com/section.php?id=1585> (accessed 1.30.23).

12. ICONOGRAPHIE

Figure 1 : Incidence de la PR, l'arthrite psoriasique et la spondylarthrite pour 1000 habitants par année (Pazmino et al., 2019).....	8
Figure 2 : Mécanisme physiopathologique de l'érosion du cartilage et des os (Fariha, 2015)	10
Figure 3 : Critères ACR - EULAR de la PR (Finckh, 2017).....	11
Figure 4 : Possibles déformations des doigts de la PR (Sparks, 2019).....	13
Figure 5 : Schéma des 28 articulations évaluées dans le DAS 28 (Dudler et al., 2005).....	16
Figure 6 : Structure de la JAK1 (Hu et al., 2021a).....	24
Figure 7 : Schéma de la voie de signalisation JAK/STAT (Rockland Immunochemicals, 2023)	25
Figure 8 : Niveaux sériques de biomarqueurs de l'inflammation après un traitement de quatre semaines à différents dosages (Vanhoutte et al., 2017).....	29
Tableau 1 : Résultats de l'ACR 20 de l'étude DARWIN 1 à la 12e semaine	32
Tableau 2 : Résultats de l'ACR 20 de l'étude DARWIN 2 à la 12e semaine	33
Tableau 3 : Résultats du DAS 28 < 2,6 de l'étude DARWIN 2 à la 12e semaine	33
Tableau 4 : Résultats de l'ACR 20 et DAS 28 ≤ 3,2 de l'étude FINCH 1 à la 12e semaine ...	35
Tableau 5 : Résultats du DAS 28 < 2,6 de l'étude FINCH 1 à la 24e semaine.....	35
Tableau 6 : Résultats de l'ACR 20 et du DAS 28 < 2,6 de l'étude FINCH 3 à la 24e semaine	36

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique auto-immune encore mal comprise. Non-prise en charge, la polyarthrite rhumatoïde et ses nombreuses complications peuvent fortement impacter la qualité de vie des patients. Malheureusement, celle-ci reste incurable, voir dans certains cas difficilement contrôlables, malgré la myriade de traitements disponibles sur le marché. C'est pourquoi, la découverte de nouvelles molécules aptes à sa prise en charge présente un intérêt particulier. D'autant plus qu'il s'agit de la maladie inflammatoire chronique auto-immune la plus fréquente, avec une prévalence en Belgique de 0,5 %.

Les antirhumatismes modificateurs de la maladie comprennent la méthotrexate, le gold standard dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Toutefois, l'arsenal thérapeutique a récemment inclus dans ses rangs le filgotinib, dernier inhibiteur des Janus Kinases de 2^e génération utilisé en traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Celui-ci, comme les autres membres de cette classe de médicaments, va agir sur la voie de signalisation JAK/STAT mais de manière bien plus spécifique.

Grâce aux données recueillies par des études de phases 2 DARWIN et 3 FINCH, le filgotinib s'est, entre autres, révélé être aussi efficace que l'adalimumab, avec des effets indésirables similaires et possiblement moins fréquents. De plus, celui-ci présente une facilité d'emploi grâce à sa prise orale et un temps de demi-vie plus court.

Ainsi, comme les antirhumatismes modificateurs de la maladie biologiques, l'Agence européenne des médicaments a approuvé l'utilisation du filgotinib en deuxième intention seul ou en association avec la méthotrexate.

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory autoimmune disease poorly understood. Left untreated, rheumatoid arthritis and its many complications can have a major impact on patients' quality of life. Unfortunately, this disease remains incurable, and in some cases difficult to control, despite the myriad of treatments available on the market. This is why the discovery of new molecules suitable for its treatment is of particular interest. Especially since it is the most common chronic inflammatory autoimmune disease, with a prevalence in Belgium of 0,5 %.

Disease-modifying antirheumatic drugs include methotrexate, the gold standard in the management of rheumatoid arthritis. However, the therapeutic arsenal has recently included in its ranks filgotinib, the latest second generation Janus Kinase inhibitor used in disease-modifying treatment for rheumatoid arthritis. This, like the other members of this class of drugs, will act on the JAK/STAT signaling pathway but in a much more specific way.

Based on data from phase 2 DARWIN and 3 FINCH studies, filgotinib has, among other things, been shown to be as effective as adalimumab, with similar and possibly less frequent adverse effects. In addition, filgotinib is easier to use thanks to its oral intake and has a shorter half-life time.

Thus, like biological disease-modifying antirheumatic drugs, the European Medicines Agency has approved the use of filgotinib as a second-line therapy alone or in combination with methotrexate.

Université de Namur | Faculté de Médecine | Département de Pharmacie
Rue de Bruxelles, 61 | 5000 Namur | Belgique

www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie