

Université de Lille
Année Universitaire 2022/2023.
Faculté de Pharmacie de Lille

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le Jeudi 9 Février 2023
Par Mme Lucie LE BLANC**

**La place des inhibiteurs de Janus Kinases dans la
polyarthrite rhumatoïde**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Docteur Emmanuel HERMANN, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Julie DEMARET
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier – CHU de Lille,
Faculté de pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) :

Monsieur le Docteur Nicolas K. KAMBIA, Maître de conférences des Universités,
Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Monsieur le Docteur Pierre WALKOWIAK, Docteur en pharmacie, Pharmacien
d'officine, Valenciennes

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	-------------

M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Remerciements :

A Madame Julie Demaret,

Merci d'avoir accepté de m'accompagner pour l'élaboration de cette thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et l'aide que vous m'avez apportée tout au long de ce travail.

A Monsieur Emmanuel Hermann,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury, je vous remercie d'avoir pris le temps de lire et juger ce travail.

A Monsieur Nicolas K. Kambia,

Merci d'avoir accepté de figurer dans mon jury de thèse et de juger ce travail.

A Monsieur Pierre Walkowiak,

Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse, de prendre ce temps pour moi, merci de m'avoir montré tous les versants du métier de pharmacien d'officine, merci pour tous les bons moments passés.

A mes parents et à l'ensemble de ma famille,

Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études. Merci de m'avoir permis de faire ce parcours.

A ma sœur, Elsa,

Merci pour ton soutien ! Même si tu ne peux pas être là ce soir, je sais que le cœur y est. Je suis fière de ton parcours !

A toute l'équipe de la pharmacie de la Fontaine à Valenciennes,

Merci pour votre confiance et tout ce que vous m'avez appris. Merci pour tous les bons moments passés dans votre officine qui ont renforcé mon amour du métier.

A Madame Valérie Béthouart et à toute l'équipe de la pharmacie du Centre à Saint Pol,

Merci de m'avoir accueillie dans votre équipe durant mes années étudiantes.

A mes amis de la fac et du lycée : Ophélie, Camille, Charlotte, Lucie, Alice, Claire et Gauthier, merci pour les bons moments !

A Marc, merci pour ton soutien sans faille et ta présence quotidienne !

Table des matières

Introduction.....	20
I) La polyarthrite rhumatoïde : physiopathologie, diagnostic, sémiologie et évolution	21
A- Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	21
1. Immunophysiologie de la polyarthrite rhumatoïde :	21
2. Causes et origines probables de la PR.....	23
a) Terrain génétique	24
b) Environnement	24
1- Le tabac	24
2- La pollution de l'air	24
3- L'alimentation.....	25
4- Les infections	25
5- Les hormones	25
6- Le microbiote.....	26
B- Diagnostic de la PR	27
1. La clinique.....	27
2. Les critères de diagnostic	28
3. Les marqueurs biologiques.....	29
a) Le syndrome inflammatoire.....	29
b) Les autoanticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) :	29
c) Le facteur rhumatoïde (FR)	30
4. Signes d'imagerie.....	31
5. Diagnostic différentiel	31
C- Les signes cliniques de la PR :	32
1. Les signes ostéo-articulaires :	32
2. Différence entre une articulation saine et une articulation polyarthritique.....	36
3. Les manifestations extra-articulaires	37
4. Le score DAS (disease activity score) 28 :	39
II) Prise en charge médicamenteuse de la polyarthrite rhumatoïde	40
A- Traitements symptomatiques.....	41
1. Les anti – inflammatoires	41
2. Les corticoïdes	42
3. Les opioïdes faibles et autres antalgiques.....	42
B- Traitements de fond	42
1. Les traitements de fond conventionnels (csDMARD)	42
2. Les traitements de fond biologiques (bDMARD) et biosimilaires (bsDMARD)	51

a)	Rappel sur les anticorps monoclonaux :.....	51
1-	Généralités.....	51
2-	Mode d'action des anticorps monoclonaux :.....	52
b)	La terminologie des anticorps (49).....	53
c)	Les anti – TNF	54
d)	Les analogues du CTLA – 4.....	58
e)	Les anti - CD20.....	60
f)	Les anti IL – 1	63
g)	Les anti IL – 6	64
3.	Les traitements de fonds ciblés (tsDMARD)	66
C-	Les traitements non médicamenteux.....	67
III)	La place des inhibiteurs de JAK	67
A-	Mécanisme d'action.....	67
1.	De la voie JAK-STAT	67
2.	Des inhibiteurs de JAK.....	70
B-	Avantages de l'utilisation des inhibiteurs de JAK en thérapeutique	71
C-	Les molécules sur le marché en France dans la polyarthrite rhumatoïde.....	72
1.	Principales caractéristiques des molécules sur le marché français :	72
a)	Tofacitinib (XELJANZ®)	72
b)	Baricitinib (OLUMIANT®).....	74
c)	Upadacitinib (RINVOQ®)	76
d)	Filgotinib (JYSELECA®) :.....	78
e)	Résumé des caractéristiques des anti – JAK dans la PR :.....	80
2.	Classifications des inhibiteurs de JAK (polyarthrite et autres pathologies)	80
D-	Pour quels patients ?	81
E-	Effets indésirables ?.....	82
1.	Risque infectieux	82
2.	Tumeurs malignes	82
3.	Problèmes cardiovasculaires.....	82
4.	Hypercholestérolémie	83
5.	Troubles digestifs	83
6.	Troubles hépatiques.....	83
7.	Troubles oculaires	84
F-	Précautions d'emploi des anti – JAK.....	84
1.	Etude post - autorisation ORALSURV	84
a)	Contexte	84

b) Méthode	85
c) Résultats	85
d) Conclusion	86
2. Retour d'information sur la réévaluation des inhibiteurs de JAK	86
G- Quel avenir pour les inhibiteurs de JAK ?	87
H- Rôle du pharmacien d'officine	88
1. Bon usage du médicament (BUM)	88
2. Gestion des effets indésirables	88
IV) La place grandissante des inhibiteurs de JAK dans d'autres pathologies :	89
A- Rhumatologie	89
1. Rhumatisme psoriasique	89
2. Spondylarthrite ankylosante	89
3. Artérite juvénile idiopathique	90
B- Gastroentérologie (Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn)	90
C- Oncologie	91
1. Polyglobulie de Vaquez	91
2. Myélofibrose	91
D- Dermatologie	92
1. Dermate atopique	92
2. Vitiligo	92
E- COronaVirus Disease – 19 (COVID – 19)	93
Conclusion	94

Liste des illustrations :

Figure 1 : Physiopathologie de la PR

Figure 2 : Evolution d'une articulation au cours de la PR

Figure 3 : Rôle du microbiote dans la PR

Figure 4 : Critères ACR/EULAR

Figure 5 : Transformation de l'arginine en citrulline par la PAD

Figure 6 : Déformation ulnaire en coup de vent

Figure 7 : Déformation en col de cygne

Figure 8 : Déformation en boutonnière

Figure 9 : Déformation en maillet

Figure 10 : Déformation du pouce en Z

Figure 11 : Articulation saine vs polyarthritique

Figure 12 : Score DAS 28

Figure 13 : Articulations concernées par la PR

Figure 14 : Arbre décisionnel dans la prise en charge de la PR

Figure 15 : Représentation chimique du MTX

Figure 16 : Représentation chimique Léflunomide

Figure 17 : Représentation chimique Sulfasalazine

Figure 18 : Représentation chimique de l'Hydroxychloroquine

Figure 19 : Structure d'une immunoglobuline

Figure 20 : Représentation des anticorps en fonction de leur origine

Figure 21 : Mécanisme d'action de l'Infliximab

Figure 22 : Mécanisme d'action de l'Etanercept

Figure 23 : Mécanisme d'action Abatacept

Figure 24 : Mécanisme d'action du Rituximab

Figure 25 : Représentation chimique de l'Anakinra

Figure 26 : Mécanisme d'action de la voie JAK / STAT

Figure 27 : Interleukines mises en jeu par la voie JAK / STAT et fonctions biologiques

Figure 28 : Mécanisme d'action des anti JAK

Figure 29 : Représentation chimique du Tofacitinib

Figure 30 : Représentation chimique du Baricitinib

Figure 31 : Représentation chimique de l'Upadacitinib

Figure 32 : Représentation chimique du Filgotinib

Liste des abréviations :

5 – ASA : l'acide-5-aminosalicylique

ACPA : Auto – Anticorps des protéines Citrullinées

ACR : Collège Américain de Rhumatologie

ADCC : Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARN : Acide RiboNucléique

ATP : Adénosine Tri Phosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVK : Anti – Vitamine K

bDMARD(s) : Biological Disease Modifying Anti – Rheumatic

COVID – 19 : COronaVirus Disease 19

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes

CPK : Créatine PhosphoKinase

CRP : Protéine C Réactive

csDMARD(s) : Conventional Synthetic Disease Modifying Anti – Rheumatic

CV : cardiovasculaire

DA : Dermatite Atopique

DAS : Disease Activity Score

EULAR : ligue européenne contre le rhumatisme

FDA : Food and Drugs administration

FDR : Facteur De Risque

FR : facteur rhumatoïde

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

HDL : High Density Lipoprotein

HLA : Human Leucocyte Antigen

IL : interleukine

J : Jour
JAK : Janus Kinase
L : Litre
Lct T ou B : Lymphocyte T ou B
LDL : Low Density Lipoprotein
LED : Lupus Erythémateux disséminé
LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive
LI : Libération Immédiate
LP : Libération Prolongée
mg : Milligramme
mm : Millimètre
MTX : Méthotrexate
PAD : Peptidyl Arginine Deiminase
PNN : Polynucléaire Neutrophile
PR : polyarthrite rhumatoïde
RCH : Rectocolite Hémorragique
ROR : Rougeole – Oreillons – Rubéole
SpA : Spondylarhtite Ankylosante
SSZ : Sulfazalazine
TNF : Tumor Necrosis Factor
tsDMARD(s) : Targeted Synthetic Disease Modifying Anti – Rheumatic
UMP : Uridine Monphosphate
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS : vitesse de sédimentation

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Différence entre une articulation saine et une articulation polyarthritique.

Tableau 2 : Nomenclature des anticorps monoclonaux en fonction de leur origine.

Tableau 3 : Nomenclature des anticorps monoclonaux en fonction de leur cible.

Tableau 4 : Caractéristiques des différents anti – TNF indiqués dans la PR en France.

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la forme la plus fréquente de rhumatismes inflammatoires. Sa prévalence moyenne dans la population générale est de l'ordre de 0,3 à 0,8% chez l'adulte ce qui représente environ 400 000 personnes atteintes en France et près de 2 millions dans le monde. Il s'agit d'une maladie auto-immune systémique d'origine multifactorielle, l'étiologie précise de la PR est encore mal connue.

Pour la prise en charge de la PR, on distingue les traitements symptomatiques qui visent à soulager les symptômes de la maladie (la douleur notamment) des traitements de fond qui visent à ralentir sa progression. Il existe plusieurs types de traitements de fond : les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD), les traitements de fond biologiques (bDMARD), les traitements de fond biosimilaires (bsDMARD) et enfin les traitements de fond synthétiques ciblés (tsDMARD). L'émergence dans les années 2000 des traitements de fond biologiques (bDMARD) a permis d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients polyarthritiques. Les bDMARD comprennent les anti Tumor Necrosis Factor (TNF), les anti – interleukines 6 (IL-6) et les anti-CD20.

Plus récemment, de nouveaux traitements de fond de la PR ont vu le jour : les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK). Ils arrivent pour l'instant en troisième ligne de traitement dans la prise en charge de la PR. Les anti-JAK agissent par inhibition d'une ou plusieurs kinases qui participent à la voie d'activation cellulaire de la PR.

Ce traitement présente des avantages importants par rapport aux bDMARD, notamment une prise par voie orale une à deux fois par jour (demi-vie courte). Le risque infectieux ou le risque de cancérogénèse est similaire à celui des médicaments biologiques. Un autre avantage que l'on peut remarquer est un coût de production moins important par rapport aux biothérapies.

Dans ce manuscrit, nous aborderons dans un premier temps la physiopathologie de la PR puis la prise en charge actuelle et nous traiterons en particulier le mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK, leur place dans la stratégie thérapeutique de la PR et leur réévaluation actuelle. Enfin, nous évoquerons les autres indications des inhibiteurs de JAK en dehors de la PR.

I) La polyarthrite rhumatoïde : physiopathologie, diagnostic, sémiologie et évolution

La polyarthrite rhumatoïde appartient à la famille des rhumatismes inflammatoires, sa prévalence en population générale en France est de l'ordre de 0,3 à 0,8%, ce qui représente environ 400 000 personnes malades.(1) Environ 5 200 personnes sont diagnostiquées chaque année en France. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent.

Dans la majorité des cas, elle débute aux alentours de 50 ans mais il existe des formes juvéniles (qui peuvent débiter avant l'âge de 16 ans) et des formes tardives (qui surviennent après 65 ans).

La PR est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, le sex ratio est de 3 :1. Cette différence entre les sexes s'atténue progressivement pour disparaître après 70 ans. (2)

A- Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

1. Immunophysiologie de la polyarthrite rhumatoïde :

Le mécanisme de déclenchement d'une PR est multifactoriel et n'est pas totalement élucidé, mais les scientifiques s'accordent sur un état inflammatoire chronique de la membrane synoviale. La membrane synoviale est la membrane qui tapisse l'intérieur de la capsule articulaire. Cette capsule contient un liquide lubrifiant, la synovie, qui permet le glissement des surfaces articulaires.

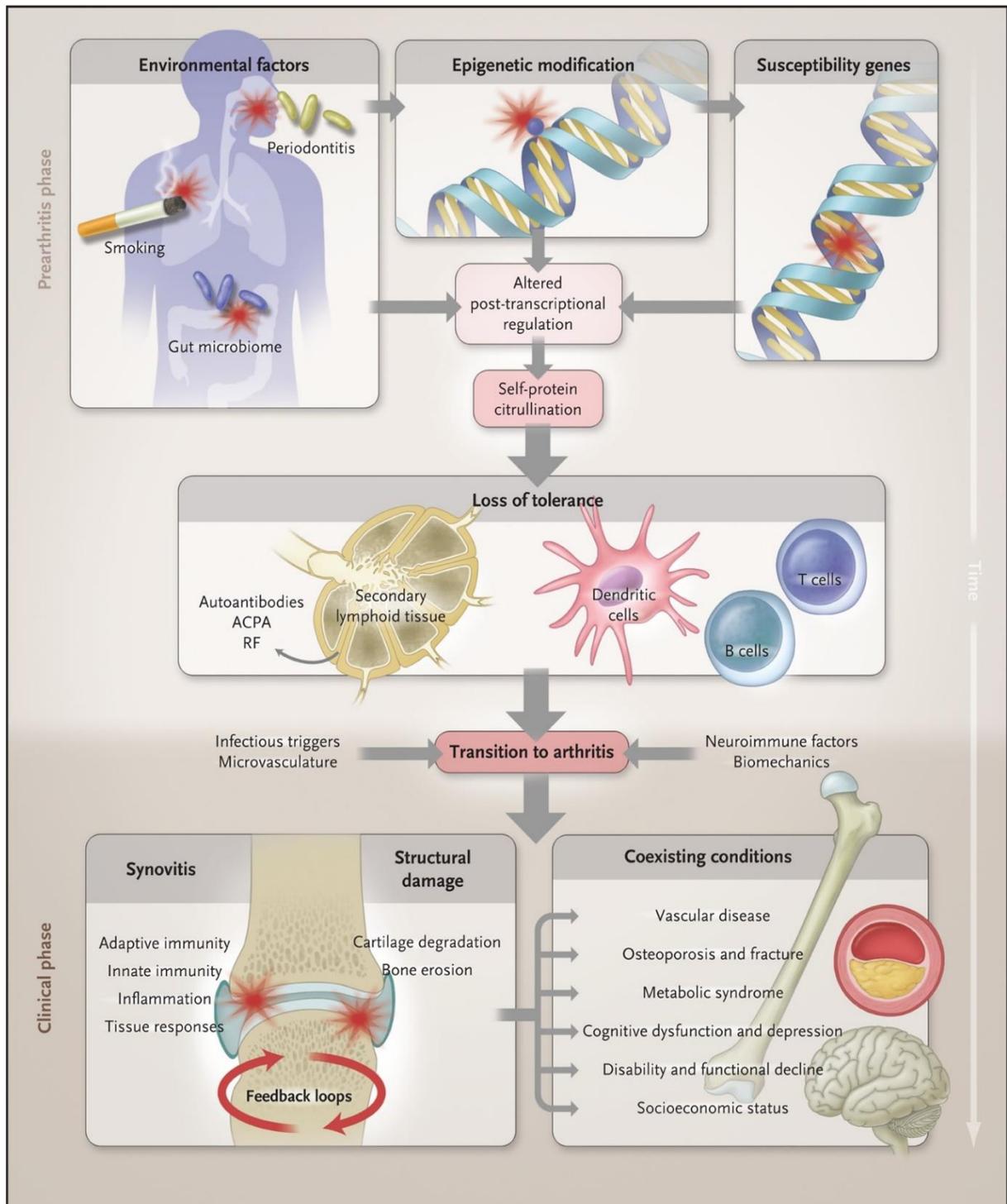


Figure 1 : Physiopathologie de la PR (3)

Plusieurs facteurs, comme l'environnement, la génétique ou encore les facteurs hormonaux interviennent dans le déclenchement de la maladie comme le suggère la figure 1 (4). Ces facteurs réunis sont à l'origine de modifications post – traductionnelles défailtantes, c'est le cas de la citrullination. La citrullination est un mécanisme biologique normalement observé chez l'individu sain, cette modification

post – traductionnelle intervient dans plusieurs processus physiologiques comme la division cellulaire ou l'apoptose. Dans la PR, il y a trop de citrullination, ce qui induit la production d'auto anticorps anti protéines citrullinées (ACPA). (Le mécanisme sera détaillé dans la suite du manuscrit).

Aussi, on observe l'activation d'une réponse immunitaire innée et adaptative incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée dans la membrane synoviale. La membrane synoviale ainsi enflammée permet le recrutement de lymphocytes T (LcT), l'activation des lymphocytes B et la production de cytokines pro – inflammatoires. À l'origine du déclenchement d'une réaction immunitaire incontrôlée. En situation physiologique la membrane synoviale contient peu de cellules. A l'inverse, la membrane synoviale d'un patient polyarthritique contient de nombreuses cellules immunitaires, notamment des lymphocytes T CD4+, des lymphocytes B et des macrophages (5) L'infiltration des leucocytes dans la synovie favorise la sécrétion par les monocytes et les macrophages de cytokines pro – inflammatoires (TNF α) qui activent la maturation des pré – ostéoclastes en ostéoclastes, ce qui provoque une érosion osseuse, comme on peut le voir sur la figure 2. (6) La membrane synoviale s'épaissit jusqu'à la formation d'un pannus. (7)

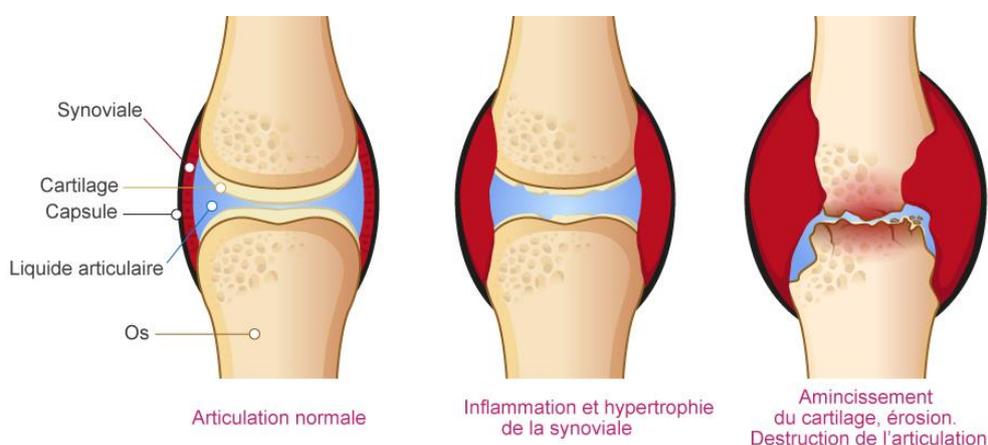


Figure 2 : Evolution de l'articulation au cours de la PR (8)

2. Causes et origines probables de la PR

Les origines de la PR sont nombreuses et encore mal élucidées. (3)

a) Terrain génétique

Les nombreuses études réalisées à ce sujet montrent qu'il y a une composante génétique importante dans la survenue de la PR. Ainsi, on estime que les facteurs génétiques peuvent expliquer 50 à 60% du risque de développer une PR.(9) Plusieurs marqueurs génétiques probablement à l'origine de la PR ont été étudiés. Chez la majorité des patients atteints de PR, le gène HLA-DRB1, également appelé « l'épitope partagé », présente des modifications structurales qui permettent aux cellules présentatrices d'antigènes de fixer les antigènes, ce qui augmente leur affinité pour les protéines citrullinées. La présence d'un épitope partagé n'est ni indispensable ni suffisante au développement de la PR chez un individu donné. Cette constatation permet de suggérer que d'autres facteurs génétiques qui ne dépendent pas du HLA sont impliqués dans la prédisposition de la PR. (10)

b) Environnement

Les causes exactes de développement d'une PR chez un individu ne sont pas encore totalement élucidées, la PR est une maladie multifactorielle. (11)

1- Le tabac

Le tabac est un facteur de risque (FDR) de développement de la PR qui a été largement étudié. Les résultats des études ont montré que le tabagisme augmente le risque de déclarer une PR séropositive (PR présentant des auto – anticorps anti protéines citrullinées (ACPA) ou facteur rhumatoïde (FR) positif). Le risque est d'autant plus important que la personne fume beaucoup et depuis longtemps.

Le mécanisme pouvant expliquer cette augmentation de l'incidence de la maladie chez les fumeurs est que le tabac modifierait la citrullination des protéines pulmonaires ce qui est responsable de la production anticorps antipeptides citrullinés chez des individus prédisposés génétiquement. (7)

2- La pollution de l'air

Les polluants de l'air semblent être impliqués dans l'apparition d'une PR. En effet, c'est ce que laisse penser l'étude publiée par Adami et al. L'incidence de la PR est plus élevée dans les zones urbaines et péri-urbaines. Les particules de silice ont fait

l'objet de plusieurs études qui concluent à l'augmentation du risque de déclarer une PR en cas d'exposition répétée aux particules de silice. D'autres sources de contamination atmosphérique ont été étudiées comme les solvants organiques ou encore les pesticides mais les résultats sont plus contrastés. (12)

3- L'alimentation

Une étude souligne qu'une consommation modérée d'alcool pourrait constituer un facteur protecteur de la PR. (13) L'alcool aurait un effet anti-inflammatoire qui protège de l'apparition d'une PR. Dans les dernières années, différentes études soulignent un rôle important de l'alimentation dans le développement et l'évolution de la maladie. Il n'existe pas de consensus officiel mais plusieurs études mettent en avant les bienfaits d'une alimentation riche en aliments « antiinflammatoires et antioxydants » pour limiter l'évolution de la maladie. (14) Aucune preuve d'un quelconque bénéfice d'une alimentation « anti – inflammatoire » n'a été démontrée à ce jour.

4- Les infections

Les maladies infectieuses virales ont largement été étudiées afin d'établir un lien de causalité avec la PR, mais les résultats obtenus pour les infections virales sont peu concluants (virus d'Epstein-Barr, les Herpesvirus ou encore le Parvovirus B19). Plus récemment, les scientifiques se sont intéressés aux micro - organismes d'origine bactérienne et notamment à *Porphyromonas gingivalis* qui est à l'origine de parodontites. Il existe un lien entre la parodontite à *Porphyromonas gingivalis* et le développement ultérieur d'une PR, ainsi qu'entre la sévérité de la parodontite et celle de la PR. On observe plus fréquemment des anticorps dirigés contre *Porphyromonas gingivalis*, dans le sang de patient atteints de PR que chez des personnes non malades. En somme cela signifie qu'une infection à *Porphyromonas gingivalis* chez des patients prédisposés génétiquement peut être à l'origine de l'apparition de la maladie polyarthritique. (15)

5- Les hormones

La PR touche majoritairement les femmes. Pour rappel le sex ratio est 3 : 1, les chercheurs ont essayé de trouver la cause de ce déséquilibre homme-femme. Plusieurs observations suggèrent qu'il y a un lien entre la survenue d'une PR et les

facteurs hormonaux. Le risque semble augmenter chez les femmes qui présentent des cycles menstruels irréguliers ou encore chez les jeunes filles qui ont été menstruées tôt.(16) De manière générale, ces observations mettent en évidence un rôle non négligeable des facteurs hormonaux dans la survenue d'une PR.

6- Le microbiote

Le microbiote semble également jouer un rôle dans l'apparition de la PR. Plusieurs équipes ont mis en évidence que le développement de la PR pourrait être associé à un déséquilibre de la flore intestinale. (17) En effet, une équipe de recherche Londonienne a établi un lien entre la qualité du microbiote et l'inflammation des articulations. Les déséquilibres de la flore sont dans la majeure partie des cas liés à des infections d'origine bactérienne ou virale. Le mécanisme mis en œuvre pouvant expliquer l'augmentation de l'incidence de la PR en présence d'un microbiote spécifique est encore flou. Plusieurs hypothèses ont été étudiées mais celle qui semble la plus plausible serait liée à l'affaiblissement de la paroi intestinale provoqué par les bactéries. Claudia Mauri et al. (18) expliquent qu'en temps normal la paroi intestinale constitue une barrière de protection contre les bactéries pathogènes. Lorsque le microbiote est déséquilibré (dysbiose) à la suite d'une infection, l'épaisseur de la paroi intestinale diminue et donc son rôle de barrière s'affaiblit comme le montre la figure 3 ci – dessous. Ce qui a pour conséquence d'activer les cellules immunitaires responsables de la réaction inflammatoire.

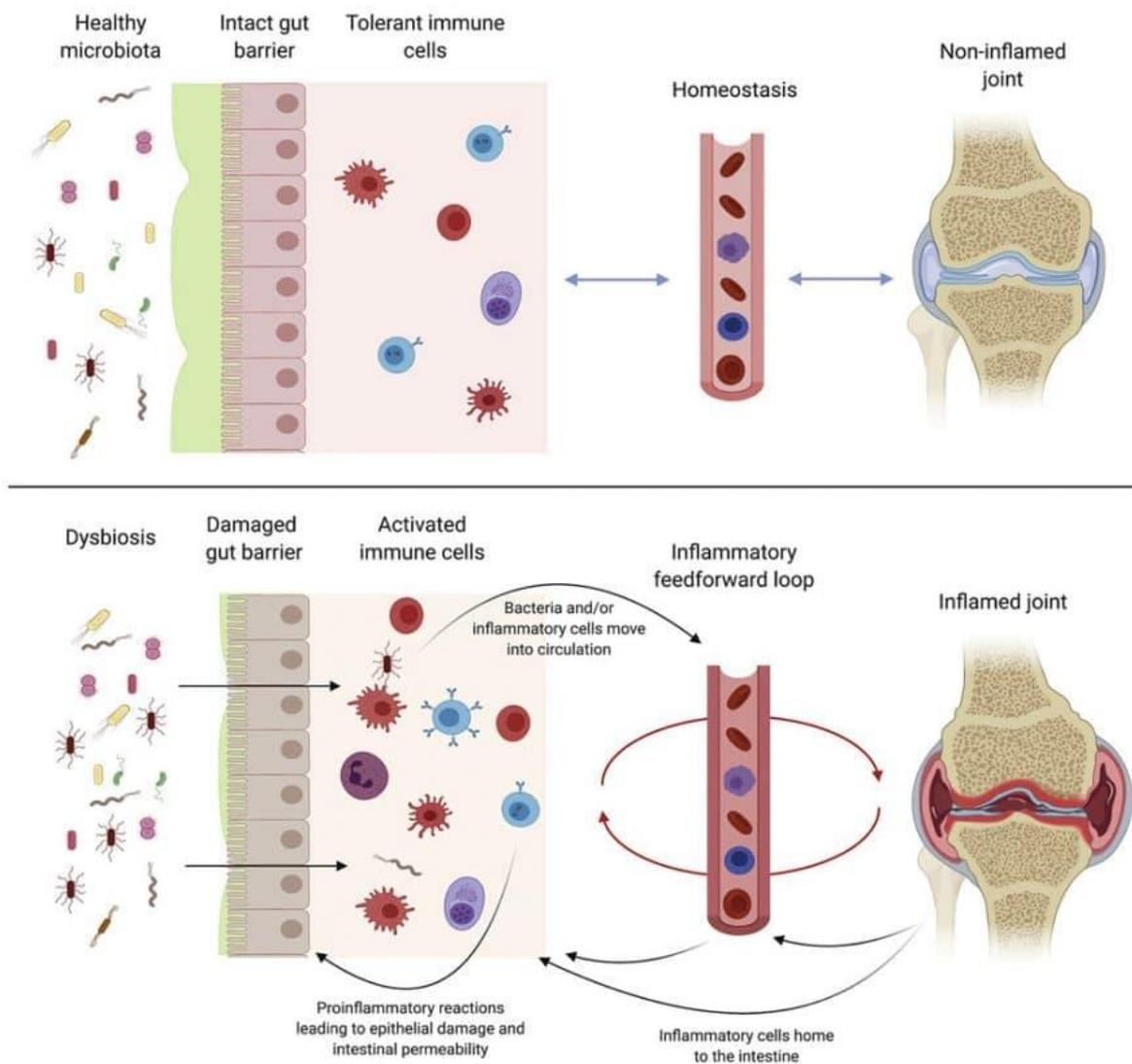


Figure 3 : Rôle du microbiote dans la PR (18)

B- Diagnostic de la PR

1. La clinique

Les signes cliniques évocateurs d'une PR sont des douleurs et gonflements articulaires inflammatoires qui évoluent depuis au moins 6 semaines. Les articulations principalement touchées sont les articulations métacarpophalangiennes, les interphalangiennes, les métatarsophalangiennes et l'articulation du poignet. Un autre signe clinique assez évocateur d'une PR est la chronologie des douleurs. En effet, la PR commence le plus souvent par un enraidissement et un gonflement

douloureux des articulations, des poignets, des mains et les doigts. Généralement, les symptômes sont plus présents en fin de nuit et le matin.

2. Les critères de diagnostic

La PR est une maladie qui est souvent sous-diagnostiquée ce qui entraîne un retard de prise en charge et une perte de chance pour les patients. Pour pallier ce retard de diagnostic, le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) et la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) ont établi en 2009, un formulaire qui permet d'aider les médecins au diagnostic de PR. Il s'agit des critères ACR/EULAR (19) qui ne s'adressent pas uniquement à la PR mais aussi au Lupus Erythémateux Disséminé

Population cible: patients avec – au moins 1 articulation atteinte de synovite clinique (tuméfaction) – avec une synovite qui n'est pas expliquée par une autre maladie	Score
A. Atteinte articulaire (articulation sensible/tuméfiée)	
• 1 grande articulation	0
• 2-10 grandes articulations	1
• 1-3 petite(s) articulation(s)	2
• 4-10 petites articulations	3
• > 10 articulations (au moins 1 petite)	4
B. Sérologie	
• Facteur rhumatoïde (FR)/anticorps anti-peptides citrullinés cycliques (anti-CCP) négatifs	0
• FR/anti-CCP faiblement positif	2
• FR/anti-CCP fortement positif	3
C. Réactif de phase aiguë	
• CRP et vitesse de sédimentation dans la norme	0
• CRP/vitesse de sédimentation élevée(s)	1
D. Durée des symptômes	
• < 6 semaines	0
• > 6 semaines	1
Polyarthrite rhumatoïde définie: score $\geq 6/10$. Grosses articulations: épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles. Petites articulations: articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, métatarso-phalangiennes II à V, interphalangiennes du pouce, poignets.	

(LED) ou à la sclérodermie.

Figure 4: Critères ACR/EULAR (20)

Les critères ACR / EULAR permettent d'établir un score qui permet de confirmer l'origine des symptômes. Comme le montre la figure 4 ci - dessus, dans la PR, un score obtenu supérieur à 6/10 permet de confirmer le diagnostic de PR (la clinique,

les marqueurs biologiques et l'imagerie doivent avoir été définis au préalable, ces critères seront abordés dans la suite du manuscrit).

3. Les marqueurs biologiques

a) Le syndrome inflammatoire

La PR est une maladie inflammatoire chronique. L'analyse du bilan biologique permet de mettre en évidence une augmentation de la CRP (protéine C réactive) et de la VS (vitesse de sédimentation) chez la majorité des patients atteints de PR. A noter que la présence d'un syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique de la PR. De plus l'absence de syndrome inflammatoire biologique ne permet pas d'exclure le diagnostic de PR.

Pour rappel, la CRP est un marqueur de l'inflammation, elle est synthétisée sous la dépendance de l'interleukine-6 (IL-6) dans les hépatocytes, les lymphocytes T, les cellules NK et les macrophages. Son rôle physiologique est de permettre l'activation de la voie classique du complément, la mobilisation et l'activation des leucocytes et la stimulation de la phagocytose. Les valeurs usuelles de la CRP sont inférieures à 5 milligrammes par litre (mg/L).

La VS est un examen hématologique qui correspond à la vitesse à laquelle les hématies sédimentent dans un tube placé à la verticale. Les normes de la VS sont calculées à 1 et 2 heures, la VS 1^{ère} heure doit être inférieure à 7mm et la VS 2^{ème} heure inférieure à 20 millimètres (mm).

De plus, un hémogramme pourra être réalisé, on pourra observer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN), une thrombocytose et une anémie légère ou modérée.

b) Les auto - anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) :

Les ACPA sont la conséquence immunologique de l'excès de citrullination (qui sera détaillée dans le prochain paragraphe de ce manuscrit) qu'on observe dans la PR. L'organisme se défend en produisant des auto-anticorps dirigés contre les protéines citrullinées. Les ACPA sont intéressants pour le diagnostic de la PR. Lorsqu'ils sont positifs, les ACPA permettent de prédire avec une spécificité de 95% le diagnostic de PR mais ils peuvent aussi être présents dans d'autres maladies inflammatoires comme le rhumatisme psoriasique. (19) L'absence d'ACPA n'élimine pas le

diagnostic de PR. Ces anticorps permettent de prédire le caractère persistant et érosif au niveau osseux et articulaire de la maladie. (20) Les ACPA peuvent apparaître plusieurs mois à plusieurs années avant le diagnostic de la maladie. Les ACPA sont actuellement détectés avec un test ELISA.

La citrullination (ou désamination, perte d'un résidu amine) est une modification post – traductionnelle qui intervient dans de nombreux processus cellulaires physiologiques comme la régulation cellulaire, la différenciation terminale, le développement embryonnaire, mais la citrullination intervient également dans des mécanismes physiopathologiques comme c'est le cas dans la PR. La citrullination est la transformation enzymatique des résidus arginine en résidus citrulline sous l'action enzymatique d'une peptidyl-arginine désaminase (PAD) comme le montre la figure 5 ci - dessous. Cette modification d'arginine en citrulline entraîne des changements dans la charge et le poids moléculaire, ce qui a un impact sur l'immunogénicité des protéines mais aussi sur leur conformation. La citrullination des protéines enclenche la réaction inflammatoire, ce qui permet la production d'auto – anticorps anti – protéines citrullinées. La cible majeure des ACPA dans le tissu synovial des patients atteints de PR est la fibrine (mais il en existe d'autres comme la vimentine, l'alpha enolase par exemple). (21)

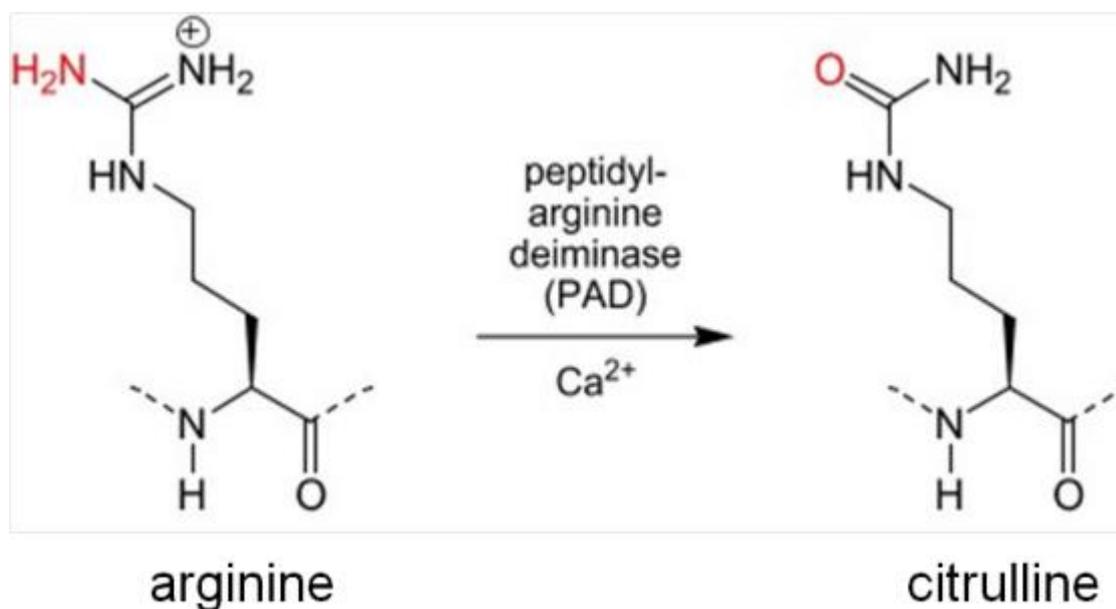


Figure 5 : Transformation de l'arginine en citrulline par la PAD(22)

c)Le facteur rhumatoïde (FR)

Le dosage du facteur rhumatoïde est un examen diagnostique largement utilisé en cas de suspicion de PR. Le test réalisé permet de mesurer le taux de FR dans le sang. Le FR est un autoanticorps qui induit l'inflammation et cause des dommages au niveau des articulations. Le plus souvent le FR est une immunoglobuline IgM dirigée contre le fragment Fc des IgG. Le FR est détecté chez près de 80% des patients atteints de PR mais il n'est pas totalement spécifique de la PR, il peut être retrouvé dans d'autres pathologies auto-immunes comme dans le syndrome de Gougerot-Sjögren ou dans le Lupus systémique. Le FR peut aussi être positif en cas de maladies infectieuses.

Comme pour les ACPA, l'absence de FR n'exclut pas le diagnostic de PR, environ 20% des polyarthritiques ont un FR négatif.

Les méthodes de dosage du FR sont multiples, on peut utiliser la technique de Waaler Rose ou le Latex. Quel que soit le test utilisé, en général le seuil de positivité est d'environ 20 UI/ml (Unité Internationale par millilitre). (23)

4. Signes d'imagerie

Les radiographies doivent être demandées systématiquement afin de confirmer une polyarthrite débutante, le rhumatologue demandera des radiographies des mains et des poignets de face, des pieds de face et de trois quarts ainsi que des clichés des articulations douloureuses de face et de profil. Les radiographies permettent de mettre en évidence de façon précoce des lésions osseuses caractéristiques d'une PR.

Une échographie articulaire est souvent proposée afin d'écarter une synovite ou une ténosynovite et afin d'évaluer l'activité de la maladie. (24)

5. Diagnostic différentiel

En médecine, le diagnostic différentiel consiste à écarter les pathologies responsables des mêmes signes cliniques. Dans le cas de la PR, il est notamment nécessaire que les gonflements articulaires ne puissent pas être expliqués par une autre maladie. En effet, les gonflements articulaires retrouvés dans la PR peuvent aussi s'observer au cours de rhumatisme psoriasique, de connectivites comme la maladie de Gougerot – Sjögren, le lupus ou certaines formes de spondylarthrite. (25)

C- Les signes cliniques de la PR :

1. Les signes ostéo-articulaires :

Dans 70 à 80 % des cas, les symptômes (26) sont des acroarthrites bilatérales à peu près symétriques, sans manifestations extra-articulaires ou systémiques, qui évoluent de façon chronique, sont caractérisées par :

- Des atteintes localisées des poignets, aux articulations métacarpophalangiennes et aux articulations interphalangiennes proximales (AIPP), les articulations métatarsophalangiennes et aux chevilles. (le rachis axial est épargné par la PR car il n'y a pas de synovie entre les vertèbres hors l'Atlas et l'Axis).
- Des douleurs articulaires inflammatoires qui sont marquées par des réveils en fin de nuit et des raideurs matinales qui durent plus de trente minutes.
- Des gonflements articulaires qui traduisent la présence d'une synovite et/ou d'un épanchement liquidien intra-articulaire qui est souvent responsable de la limitation de la mobilité articulaire.

Remarque : les articulations interphalangiennes distales sont le plus souvent respectées au cours de la PR, contrairement à ce qui peut être observé au cours de l'arthrose, la goutte ou du rhumatisme psoriasique.

Les gonflements articulaires sont dans un premier temps réversibles, ils traduisent la présence d'une synovite et/ou d'un épanchement intra-articulaire et peuvent évoluer vers des déformations ostéoarticulaires irréversibles uniquement en l'absence de prise en charge thérapeutique. Ces déformations osseuses et articulaires sont de plus en plus rares avec les avancées thérapeutiques de ces dernières années.

Les déformations concernent principalement les mains et les doigts, on pourra citer notamment :

- La déformation ulnaire en « coup de vent » :

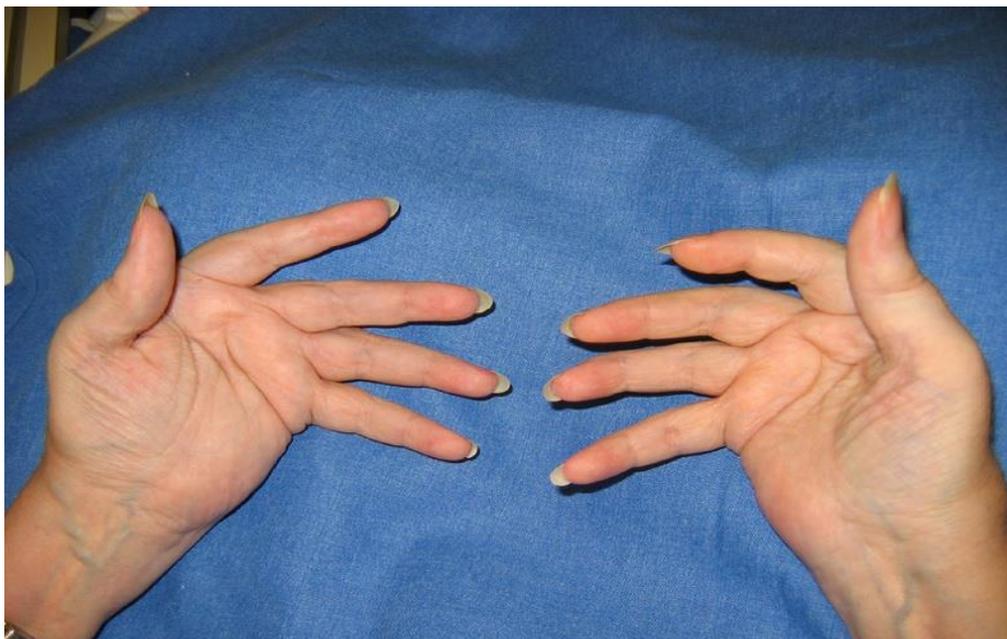


Figure 6 : Déformation ulnaire en coup de vent (24)

La déformation ulnaire en coup de vent (Figure 6) se manifeste par le glissement des os du carpe le long de la pente articulaire. Le poignet adopte une inclinaison radiale et les doigts forment un coup de vent en compensation. (27)

- La déformation en « col de cygne » (principalement l'index et le majeur) :



Figure 7: Déformation en col de cygne (24)

Cette déformation (Figure 7) comporte une hyperextension de l'articulation interphalangienne proximale et une flexion de l'articulation interphalangienne

distale. L'index et le majeur sont les doigts les plus touchés par cette déformation.
(27)

- La déformation en boutonnière



Figure 8 : Déformation en boutonnière (24)

La déformation (Figure 8) en boutonnière s'accompagne d'une hyperextension de l'articulation métacarpo-phalangienne, une flexion de l'articulation interphalangienne proximale. Généralement la déformation est souple dans un premier temps puis s'enraidit peu à peu. (27)

- La déformation en « maillet »



Figure 9 : Déformation en maillet (24)

Cette déformation (Figure 9) correspond à la déformation par flexion de l'articulation interphalangienne distale. (27)

- La déformation du pouce en Z (cet aspect n'est pas spécifique de la PR)



Figure 10 : Déformation du pouce en Z (28)

Cette déformation (Figure 10) se caractérise par une flexion de l'interphalangienne proximale et par une hyperextension de l'articulation métacarpo-phalangienne.

D'autres formes de PR existent et peuvent représenter de 20 à 30% des PR, on peut notamment citer :

- La forme monoarticulaire
- La forme palindromique
- La forme rhizomélisque
- La forme polyarthritique aigue fébrile
- La forme arthralgique

2. Différence entre une articulation saine et une articulation polyarthritique.

Tableau 1 :

Dans une articulation saine, il y a du cartilage, la membrane synoviale qui permet d'unir les extrémités osseuses	Dans une articulation polyarthritique, la membrane synoviale est enflammée, on parle dans ce cas de synovite. Les cellules inflammatoires (monocytes, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes et PNN) vont s'agglutiner jusqu'à former un pannus. Ce pannus inflammatoire va finir par détruire les structures alentours (le cartilage puis l'os). Les ligaments et les tendons peuvent également se rompre.
---	--

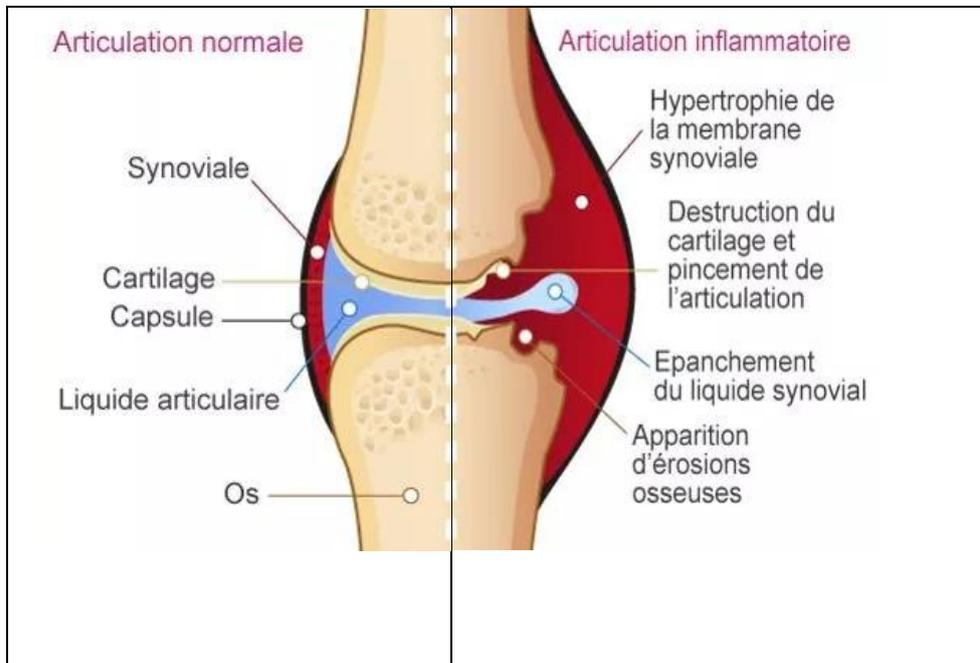


Figure 11 : Articulation saine vs polyarthritique (29)

3. Les manifestations extra-articulaires :

Les manifestations extra – articulaires désignent les manifestations qui s’observent en dehors de l’articulation. Ces manifestations sont inconstantes, elles constituent souvent un facteur de gravité pour l’évolution de la maladie et peuvent, dans certains cas, menacer le pronostic vital.

Les nodules rhumatoïdes :

Il s’agit de nodules sous-cutanés, fermes et non douloureux qui apparaissent après plusieurs années d’évolution de la maladie pour 10 à 20% des patients (le plus souvent chez les patients qui ont le FR et/ou des ACPA positifs). Ils doivent systématiquement être recherchés au niveau de la face postérieure de l’avant-bras, au niveau du coude, au niveau de la face dorsale des doigts ou encore devant le tendon calcanéen. (30)

Les bursites :

Il s’agit de bourses séreuses comme des petits coussins au niveau des articulations pour permettre aux tendons de coulisser. Il faut toujours écarter la cause infectieuse en cas de bursite, c’est assez fréquent chez les gens qui travaillent à genou

notamment. Elles sont souvent localisées au niveau sous-acromiale, rétrocalcanéennes, trochantériennes ou prérotuliennes.

Les ténosynovites :

Elles sont localisées au niveau de l'extenseur ulnaire du carpe, c'est un signe très évocateur d'une polyarthrite rhumatoïde. Les patients qui souffrent de ténosynovites se plaignent de rencontrer des difficultés pour fermer complètement la main. Ces évènements sont très souvent accompagnés d'un syndrome du canal carpien.

Les manifestations pleuropulmonaires :

Ces manifestations sont souvent sous estimées car elles sont le plus souvent asymptomatiques mais elles sont présentes chez environ 10% des patients. Ces manifestations pleuropulmonaires sont diverses, il peut s'agir de pleurésies rhumatoïdes, de bronchiolites, de pneumopathies et surtout de pneumopathies interstitielles diffuses (manifestation pleuropulmonaire la plus fréquente chez le patient PR). Les manifestations pleuropulmonaires sont le plus souvent présentes chez le patient fumeur atteint de PR qui présente des nodules rhumatoïdes et une forte positivité du FR et/ou des ACPA.

Les manifestations cardiaques :

L'atteinte cardiaque au cours d'une PR est principalement représentée par des péricardites. Lors d'une PR on observe une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire (CV). Cette augmentation du risque CV est la conséquence du nombre de facteurs de risques de la PR qui sont aussi des facteurs de risque CV, c'est le cas du tabac ou encore du diabète de type 2. L'augmentation de la morbi-mortalité est aussi une conséquence de l'inflammation chronique. L'inflammation chronique n'est pas sans conséquence pour le système cardiovasculaire, chez les polyarthritiques on observe une accélération des phénomènes d'athérosclérose.
(31)

Les manifestations oculaires :

Elles sont plus ou moins graves et peuvent survenir au cours d'une PR avancée, on peut citer la scléromalacie perforante mais aussi des sclérites et des épisclérites.

La vascularite rhumatoïde :

Elle est relativement rare, elle concerne les PR anciennes principalement chez les hommes fumeurs qui présentent une positivité du FR et/ou ACPA.

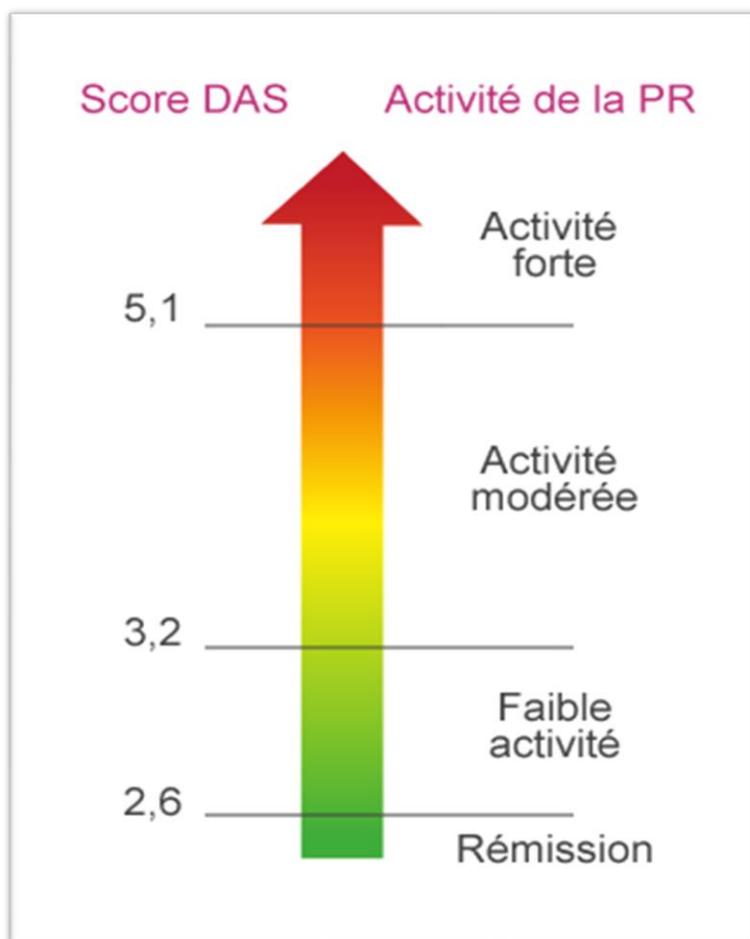
Les autres manifestations péri-ostéo-articulaires :

La lésion la plus fréquente est l'atteinte des glandes muqueuses, en particulier les glandes salivaires et lacrymales (syndrome de Gougerot-Sjögren) la thyroïde (thyroïdite de Hashimoto) ou le pancréas (diabète).

4. Le score DAS (disease activity score) 28 :

Le score DAS 28 est un score proposé par les rhumatologues aux patients atteints de PR pour évaluer l'activité de la maladie et la réponse pharmacologique des traitements.

Le score DAS 28 est une simplification du score DAS, il peut être comparé à une « photo instantanée » de la maladie à un instant T. Il consiste au référencement du nombre d'articulations douloureuses (sur les 28 à prendre en compte pour le calcul du score (Figure 13)), du nombre d'articulations enflées (observation par le médecin), le ressenti du patient (allant de 0 – pas de retentissement de la PR sur la qualité de vie à 100 – retentissement maximum de la PR sur la qualité de vie). D'autres marqueurs biologiques sont à



prendre en compte, comme la CRP ou la VS pour le calcul du DAS28

(Figure 12 : Score DAS 28) (31)

En fonction du score obtenu (Figure 12) :

- DAS28 < 2,6 → PR en rémission
- 2,6 < DAS28 < 3,2 → PR de faible activité
- 3,2 < DAS28 < 5,1 → PR d'activité modérée
- DAS28 > 5,1 → PR de forte activité

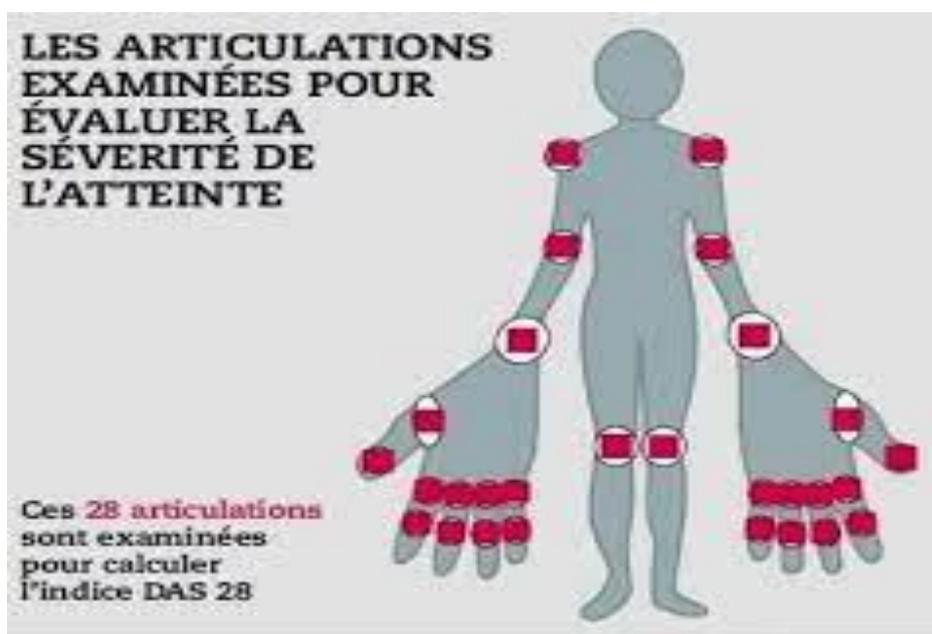


Figure 13 : Articulations concernées par la PR (32)

II) Prise en charge médicamenteuse de la polyarthrite rhumatoïde

Les traitements médicamenteux de la PR ont beaucoup évolué ces dernières années. Face au diagnostic d'une PR, le médecin généraliste ou rhumatologue dispose d'un arbre décisionnel élaboré par la Haute Autorité de Santé (HAS). La figure 14 ci – dessous se lit de haut en bas avec les recommandations formulées par la HAS selon les spécificités du patient. (33)

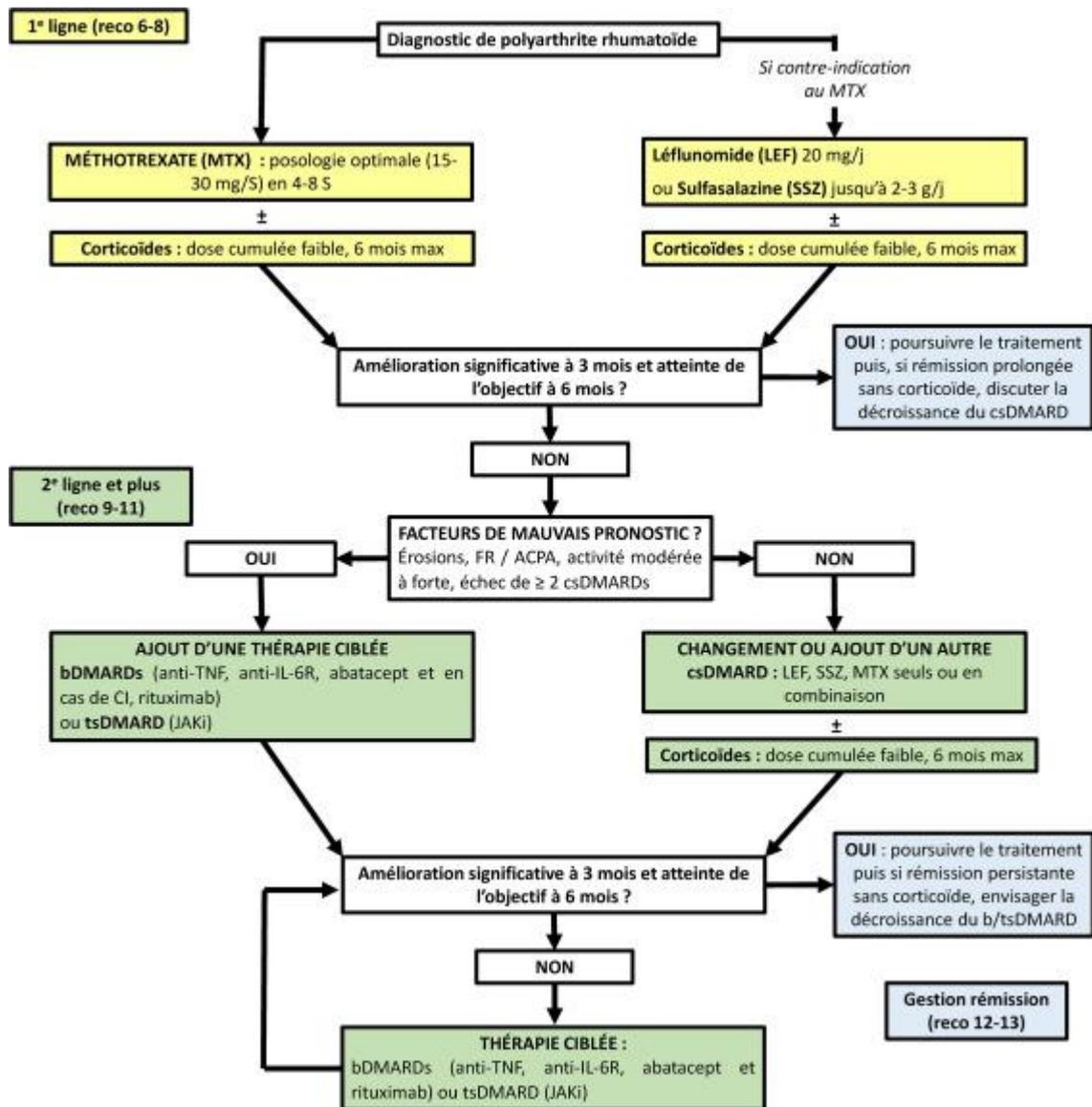


Figure 14 : Arbre décisionnel dans la prise en charge de la PR (33)

A-Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques de la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas spécifiques, ils visent à soulager les douleurs et/ou l'inflammation engendrées par la maladie.

1. Les anti – inflammatoires

Les anti – inflammatoires sont utilisés dans la PR pour leur effet antalgique et anti – inflammatoire. Lors du traitement par Anti – Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), on observe une diminution des gonflements articulaires et des douleurs. Dans tous les cas, la prescription d'AINS devra respecter les règles de bon usage des AINS.

2. Les corticoïdes

En l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie à faible dose (par voie orale ou par voie injectable) pourra être proposée. Cette corticothérapie devra être utilisée sur une période n'excédant pas 6 mois puis devra être progressivement arrêtée. Dans la majorité des cas, le traitement par corticoïdes est proposé par voie orale en une seule prise par jour, généralement le matin. Les molécules utilisées sont la Prednisone, la Prednisolone ou encore la Méthylprednisolone.

Par ailleurs, des infiltrations intra-articulaires de glucocorticoïdes peuvent être proposées par le rhumatologue. L'intérêt de ces infiltrations est de soulager localement les symptômes de l'inflammation articulaire.

3. Les opioïdes faibles et autres antalgiques

Pour la prise en charge de la douleur, le rhumatologue peut être amené à prescrire des antalgiques de palier 1 (ou 2). En effet, dans le cas d'un patient qui ne serait pas soulagé par une corticothérapie, le médecin pourra proposer en plus la mise en place d'un antalgique (comme le Paracétamol (palier 1), la Codéine (palier 2) ou le Tramadol (palier 2)).

B-Traitements de fond

Dans les pays anglosaxons, les traitements de fond de la PR sont regroupés sous le terme générique de DMARD (abréviation en anglais de *Disease Modifying Anti – Rheumatic*). On distingue 3 types de DMARD dans la prise en charge de la PR, les *Conventional Synthetic* DMARD (csDMARD), les *Biological* DMARD (bDMARD) et les *Targeted Synthetic* DMARD (tsDMARD).

1. Les traitements de fond conventionnels (csDMARD)

→ Le Méthotrexate (MTX) :

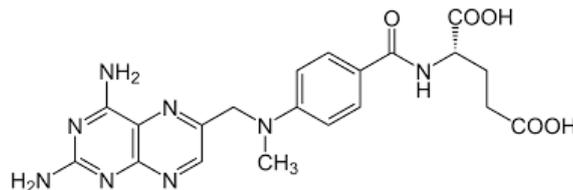


Figure 15 : Représentation chimique du MTX (34)

Le MTX est le traitement de fond de première intention de la PR depuis les années 1980. La posologie d'initiation d'emblée sera définie par le rhumatologue, elle est d'au moins 10mg/semaine, l'objectif est d'atteindre une posologie optimale et efficace, généralement entre 15 et 30mg/semaine, en 4 à 8 semaines. La posologie optimale sera définie en fonction de la tolérance, de l'efficacité et du profil du patient. Dans un premier temps, le Méthotrexate est proposé per os, mais en cas d'efficacité jugée insuffisante ou d'intolérance, le rhumatologue pourra proposer la voie sous-cutanée. La question qui se pose avec l'utilisation du Méthotrexate est celle de son utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres traitements de fond.

Plusieurs études se sont penchées sur le sujet et notamment sur la triple association Méthotrexate + Sulfasalazine + Hydroxychloroquine (méta-analyse Cochrane, étude tREACH ou encore l'étude TEAR (35)), les résultats de ces études concluent qu'il n'y a pas d'intérêt clinique à la triple association. De plus, la triple association peut être mal tolérée par le patient (mauvaise tolérance, diminution de l'observance à cause de l'augmentation du nombre de médicaments). Ainsi, les recommandations actuelles préconisent d'initier le Méthotrexate en monothérapie en première intention en cas de PR active.

Mécanisme d'action : Le MTX est un analogue structural de l'acide folique (Figure 15) et un inhibiteur de la dihydrofolate réductase qui transforme l'acide folique en acide folinique. (36)

Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses :

L'administration du Méthotrexate (oral ou parentéral) s'effectue de manière hebdomadaire. En novembre 2016, l'ANSM alerte les professionnels de santé sur la survenue de plusieurs décès de patients suite à la prise de Méthotrexate tous les jours et non une fois par semaine. Lors de la dispensation du MTX, il est important de rappeler que la prise (ou l'injection) se fait une fois par semaine et demander le jour de l'administration. Cette étape lors de la dispensation qui peut paraître anodine au comptoir a pour objectif de veiller au bon usage du médicament (BUM)

Lors de la dispensation du MTX, le pharmacien d'officine également doit veiller à l'absence de contre – indication avec d'autres traitements, notamment : la vaccination anti-amarielle (recommandée pour les personnes voyageant dans des

zones endémiques de fièvre jaune, nom de spécialité du vaccin contre la fièvre jaune – Stamaril ®), les autres vaccins vivants atténués (comme par exemple le vaccin Rougeole – Oreillons – Rubéole (ROR) – M-MRvaxPro ® ou Priorix ® ou encore celui contre la Varicelle -Varilrix ®). Le Triméthoprime seul ou en association (BACTRIM ®) est également contre-indiqué.

Afin de limiter la déplétion folique et les effets secondaires du Méthotrexate sur le foie, l'administration d'Acide folique est recommandée. La prise d'acide folique 5mg s'effectue à distance de celle du MTX, généralement entre 24 à 48h après l'administration du MTX. (37)

Principaux effets indésirables :

- Toxicité hépatique : élévation des transaminases (Alanine AminoTransérase (ALAT) et Aspartate AminoTransférase (ASAT))
- Toxicité hématologique : thrombopénie, leucopénie voire pancytopenie
- Alopécie, nausées et vomissements, diarrhées, troubles neurologiques ...

Contre-indications au MTX :

- Hypersensibilité au principe actif
- Troubles hépatiques graves
- Alcoolisme
- Troubles rénaux graves
- Certaines infections graves comme la Tuberculose, le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou encore des syndromes d'immunodéficience
- Ulcères de la cavité buccale
- Grossesse, allaitement

Spécialités disponibles sur le marché en France : (38)

- IMETH® / NOVATREX® : 12 ou 24 comprimés (cps) de 2,5mg et 10 cps de 10mg

- IMETH® injectable / IZIXATE ® / METOJECT® / NORDIMET® : seringue ou stylo préremplis à 7,5mg ; 10mg ; 12,5mg ; 15mg ; 17,5mg ; 20mg ; 22,5mg ; 25mg ; 27,5mg ou 30mg.
- PREXATE® : seringue préremplie à 7,5mg ; 10mg ; 12,5mg ; 15mg ; 17,5mg ; 20mg ou 20mg

Conditions de prescription :

Rien de particulier

→ **Le Léflunomide :**

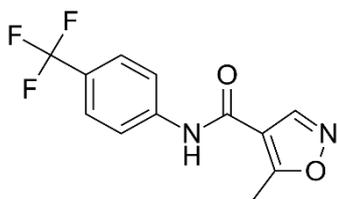


Figure 16 : Représentation chimique du Léflunomide (39)

Le Léflunomide est un traitement de fond de première ligne de la PR qui est indiqué en cas de contre-indication ou de réponse pharmacologique insuffisante au MTX. Le traitement par Léflunomide est généralement initié par une dose de charge de 100 mg pendant 3 jours, puis la dose d'entretien est instaurée en fonction de l'activité de la maladie, le plus souvent elle varie entre 10 et 20mg de Léflunomide une fois par jour. Il est important d'informer le patient que les premiers effets thérapeutiques arrivent au bout de 4 à 6 semaines de traitement et l'efficacité maximale est obtenue au bout de 4-5 mois.

Mécanisme d'action : Le Léflunomide est une prodrogue métabolisée en un métabolite actif qui inhibe la dihydro-orotate déshydrogénase, enzyme nécessaire à la synthèse de l'uridine monophosphate (UMP) (monomère constituant l'Acide Ribonucléique (ARN)). Le déficit en UMP active l'expression de la protéine p53 ce qui induit un arrêt de la division cellulaire des lymphocytes activés.

Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses :

Le Léflunomide a une toxicité hépatique et hématologique importantes, l'administration simultanée de traitements ayant une toxicité similaire n'est pas recommandée. Les paramètres hépatiques doivent être contrôlés avant et pendant toute la durée du traitement. Si les taux d'ALAT sont 2 à 3 fois supérieurs à la norme, une diminution de posologie voire un arrêt du traitement sera envisagé. Du fait de sa toxicité hépatique importante, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours du traitement par Léflunomide.

Le Léflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse car il présente un effet tératogène avéré. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement. Pour les femmes chez qui une contraception efficace jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement n'est pas envisageable, il existe un protocole de « washout » qui permet de réduire ce délai post traitement sous contraceptif à 11 jours. Le protocole de washout consiste en l'administration soit de 8 grammes de Colestyramine (3 fois dans la journée pendant 11 jours) ou soit de 50 grammes de charbon activé (4 fois par jour pendant 11 jours). Au-delà des 11 jours du protocole de washout post traitement par Léflunomide, et une vérification de 2 taux résiduels négatifs, une grossesse pourra être envisagée.

Certains médicaments sont déconseillés au cours du traitement par Léflunomide, comme par exemple les autres traitements de fond de la PR, la Colestyramine ou encore le Charbon activé, les vaccins vivants ou encore l'alcool.

Principaux effets indésirables :

- Hépatotoxicité (augmentation ALAT/ASAT)
- Leucopénie, anémie, thrombopénie
- Réactions allergiques légères
- Augmentation de la CPK
- Paresthésie, céphalées, étourdissements
- Troubles digestifs
- Hypertension modérée
- Augmentation du risque infectieux
- Tératogène

Contre – indications au Léflunomide :

- Hypersensibilité au principe actif
- Insuffisance rénale ou hépatique
- Trouble hématologique
- Infection
- Immunodépression
- Grossesse, allaitement

Spécialités disponibles sur le marché en France : (40)

- ARAVA (Léflunomide) ® : 30 comprimés de 10mg ou 20mg, ou 3 comprimés de 100mg (pour initiation de traitement → dose de charge)

Conditions de prescription :

Médicament à prescription réservée à certains spécialistes (rhumatologues et internistes) et faisant l'objet d'une surveillance particulière pendant le traitement.

→ La Sulfasalazine : (SSZ)

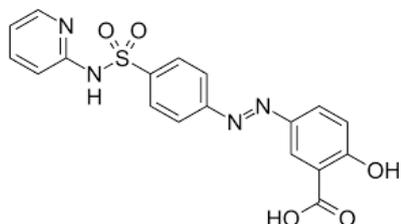


Figure 17 : Représentation chimique de la Sulfasalazine (41)

La Sulfasalazine est un traitement de fond de la PR, sa mise en place est généralement discutée en cas d'intolérance et/ou d'inefficacité au MTX.

Posologie : 2g / jour. L'augmentation de posologie se fait progressivement par paliers successifs de 500mg par semaine, la dose pleine est atteinte au bout de 4 semaines. Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, de préférence après les repas, et ne doivent être ni cassés ni écrasés.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de la SSZ est encore mal connu, la SSZ aurait des propriétés anti – inflammatoires, immunosuppressives et bactéricides. Après ingestion par voie orale, la SSZ a une mauvaise biodisponibilité par voie orale, elle est mal absorbée.

La petite partie absorbée du médicament se retrouve dans le colon où elle va subir l'action des bactéries intestinales qui vont induire la scission de la molécule en 2 parties, d'une part l'acide-5-aminosalicylique (5-ASA) et d'autre part la Sulfapyridine.

Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses :

Du fait de son effet immunosuppresseur, plusieurs infections graves associées (comme une septicémie ou encore une pneumonie) ont été rapportées. L'administration de SSZ devra être interrompue si le patient présente une infection grave.

Avant l'instauration du traitement, un hémogramme devra être réalisé (leucocytes, thrombocytes, transaminases, et fonction rénale principalement). Pendant les trois premiers mois de traitement, un hémogramme de contrôle sera fait toutes les deux semaines puis tous les mois au cours du premier trimestre. Au-delà de cette période d'instauration de traitement, l'hémogramme de contrôle est poursuivi tous les trois mois. Une diminution de posologie pourra être proposée chez l'insuffisant rénal.

Le patient doit être alerté qu'un mal de gorge, une fièvre inexplicée, un purpura ou un ictère peuvent faire suspecter une myélosuppression ou une toxicité hépatique. Dans ces différentes situations, il faut orienter le patient vers un médecin dans les plus brefs délais.

L'association de la SSZ avec les Anti - Vitamines K (AVK), les sulfamides hypoglycémiantes ou encore la Digoxine doit faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

Principaux effets indésirables :

- Leucopénie
- Perte d'appétit
- Carence en folates
- Coloration brune des urines
- Dyspepsie, nausées
- Purpura
- Oligospermie
- Fièvre

Contre-indications :

- Hypersensibilité aux salicylés
- Déficit en G6PD (Glucose-6-phosphate déshydrogénase)
- Grossesse / allaitement

Spécialités disponibles sur le marché en France : (42)

- SALAZOPYRINE® (Sulfasalazine) : 100 comprimés enrobés de 500mg à délitement intestinal lent

Conditions de prescription :

Rien de particulier

→ L'hydroxychloroquine et Chloroquine :

L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse aussi utilisé comme traitement de fond dans la PR.

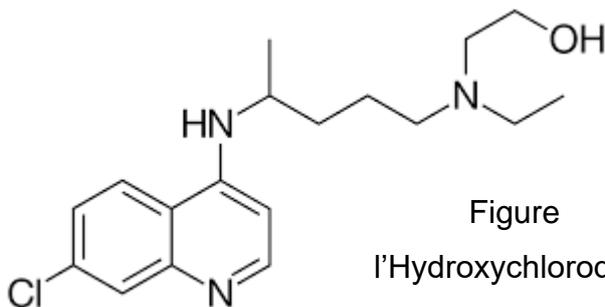


Figure 18: Représentation chimique de l'Hydroxychloroquine (43)

Posologie :

En traitement d'attaque, la posologie recommandée est de 2 à 3 comprimés par jour à répartir sur 2 ou 3 prises. En période d'entretien, la posologie peut être diminuée à 1 à 2 comprimés.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action est mal connu mais l'Hydroxychloroquine possède des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires. (44)

Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses :

Lors de l'initiation de traitement, plusieurs paramètres devront être vérifiés par le médecin. En raison du risque majoré de rétinopathie, il conviendra de rechercher une anomalie ophtalmologique pré – existante avant l'instauration du traitement ou au cours des premières semaines après sa mise en place. L'hypoglycémie est un effet indésirable assez fréquent avec l'Hydroxychloroquine, le médicament doit être utilisé avec vigilance chez les patients diabétiques. L'hydroxychloroquine allonge le segment QT, le médicament devra donc être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'un allongement du QT congénital. Par ailleurs l'association de l'Hydroxychloroquine avec un médicament connu pour allonger le segment QT est déconseillée.

Principaux effets – indésirables :

- Vision floue (dose – dépendante), rétinopathie
- Douleur abdominale, nausées
- Prurit, éruption cutanée
- Hypoglycémie
- Cardiomyopathie
- Allongement de l'intervalle QT
- Céphalées
- Troubles de l'humeur
- Anorexie

Contre – indications

- Hypersensibilité au principe actif
- Rétinopathies
- Allaitement
- Enfant de moins de 6 ans

- Médicaments allongeant le QT : Citalopram, Escitalopram, Hydroxyzine, Dompéridone, Pipéraquline.

Spécialités disponibles sur le marché en France(45) :

- Chloroquine (NIVAQUINE®)
- Hydroxychloroquine (PLAQUENIL®)

2. Les traitements de fond biologiques (bDMARD) et biosimilaires (bsDMARD)

a) Rappel sur les anticorps monoclonaux :

1-Généralités

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines (46). Les anticorps sont capables de se lier de manière spécifique à l'antigène, dans ce cas il se forme ce que l'on appelle un complexe immun. Les anticorps ciblent différents types de protéines impliquant des modes d'action variables.

Pour rappel, une immunoglobuline est composée de 2 chaînes légères et de 2 chaînes lourdes.

Il existe 2 types de chaîne légères (L), les chaînes kappa (κ) ou psi (ψ) (47).

Les chaînes lourdes (H) présentent 5 sous types différents α , μ , ϵ , et δ , γ . Le sous type de la chaîne lourde détermine le type d'immunoglobulines → sous type α : IgA, sous type μ : IgM, sous type ϵ : IgE, sous type δ : IgD, sous type γ : IgG.

Structure de base d'une immunoglobuline

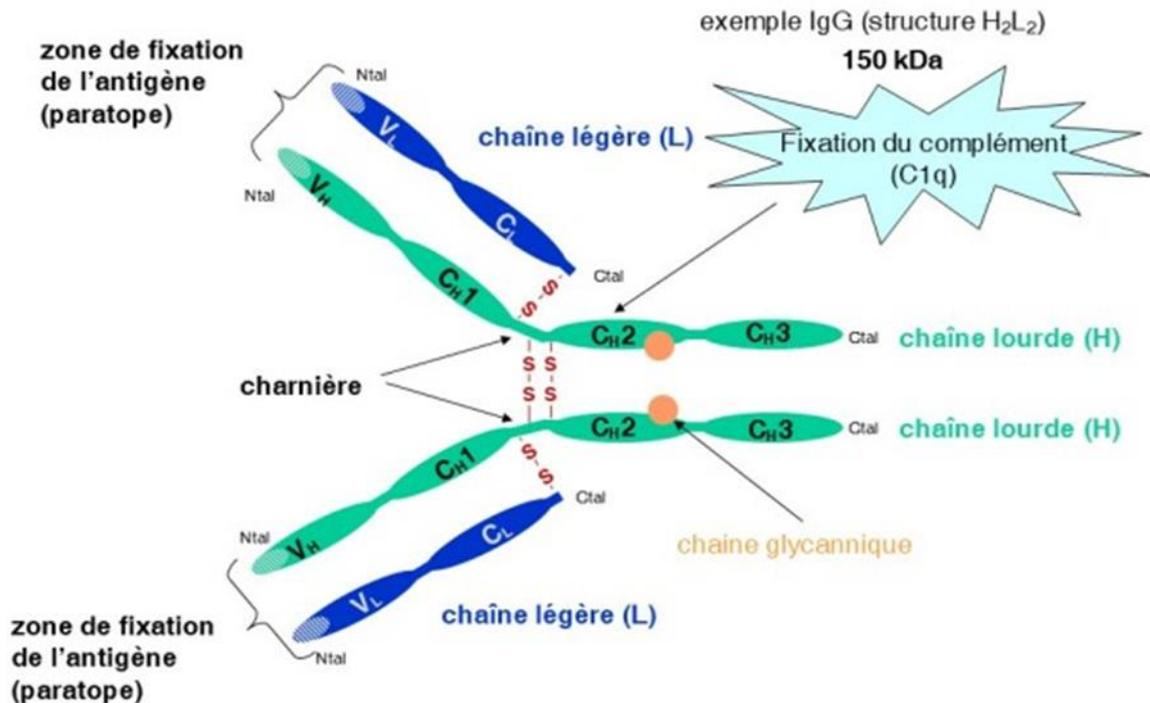


Figure 19: Structure d'une immunoglobuline (47)

2-Mode d'action des anticorps monoclonaux :

Les immunoglobulines peuvent agir via un mode d'action double : un mécanisme dépendant de la région Fc (Fragment constant) et un mécanisme dépendant de la région Fab (Fragment antigen – binding) (48).

Les anticorps monoclonaux peuvent être regroupés en fonction de leur cible antigénique comme les ligands (cytokines, protéines, médicaments), les récepteurs ou les protéines membranaires.

La liaison de la région Fab à sa cible permet le plus souvent l'antagonisme pharmacologique. On peut citer par exemple la liaison du Bévacizumab au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui bloque la liaison du VEGF à ses récepteurs tyrosine kinase et empêche la cascade de transduction intracellulaire. Dans certains rares exemples, la liaison avec la région Fab de l'anticorps induit une activation cellulaire.

Le fragment Fc permet quant à lui une réponse effectrice de l'anticorps. Le rôle de cette réponse effectrice de la région Fc est d'activer la voie classique du

complément, d'induire une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et enfin de recruter des cellules de l'immunité comme les monocytes, les neutrophiles et les cellules NK (natural killer) ce qui permet l'induction d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). (48)

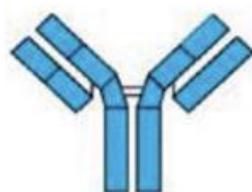
b) La terminologie des anticorps (49)

En thérapeutique, seules les IgG sont utilisées.

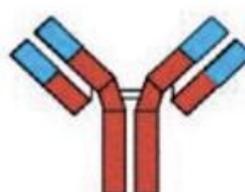
Une nomenclature internationale des anticorps a été mise en place afin de faciliter la détermination de l'origine et de la cible des anticorps, comme détaillé dans les tableaux 2 et 3 et la figure 20 ci – dessous. (50)

Tableau 2 : Nomenclature des anticorps monoclonaux en fonction de leur origine :

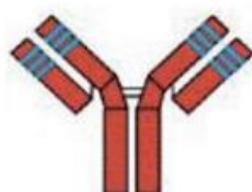
Type d'anticorps	Suffixe	% humains	Antigénicité	Quelques exemples
Murins	Momab	0	+++	
Chimériques	Ximab	60 – 70	+	Infliximab (REMICADE®) Rituximab (MABTHERA®)
Humanisés	Zumab	>90	+/- 0	Trastuzumab (HERCEPTIN®) Bévacizumab (AVASTIN®)
Humains	Mumab	100	+/- 0	Adalimumab (HUMIRA®)



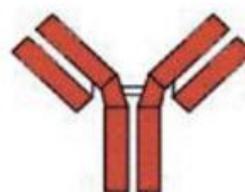
Souris



Chimère



Humanisé



Humain

Figure 20 : Représentation des anticorps en fonction de leur origine(51)

Nomenclature des anticorps monoclonaux en fonction de leur cible : (49) Tableau 3

Préfixe	Cible	Exemple(s)
CI-XX-MAB	Cardiovasculaire	Bevacizumab
LI-XX-MAB	Immunité	Omalizumab
KI-XX-MAB	Interleukine	Canakinumab
VI-XX-MAB	Virus	Palivizumab
TU-XX-MAB	Tumeur	Trastuzumab

c) Les anti – TNF

En 1984 , les gènes codant le Tumor Necrosis Factor (TNF) α et l'interleukine 1 ont été séquencés. (52) Le rôle du TNF α et de IL-1 dans le mécanisme inflammatoire et la destruction cellulaire a été mis en évidence grâce à des modèles expérimentaux. En effet des souris transgéniques qui surexpriment le TNF α étaient atteintes d'une inflammation et d'une destruction des articulations. Cette découverte a permis de définir le TNF α et l'IL-1 comme des cibles thérapeutiques nouvelles dans les pathologies inflammatoires chroniques. L'infliximab a été le premier anticorps monoclonal utilisé en thérapeutique, dans un premier temps pour la PR en association avec le Méthotrexate.

A vérifier avant l'instauration du traitement :

Lors de l'instauration du traitement par anti – TNF, un certain nombre de points devront être vérifiés par le médecin initiateur du traitement afin de prévenir la survenue d'effets indésirables. Ce bilan initial comportera des sérologies pour écarter la présence d'une maladie infectieuse, c'est le cas par exemple de l'hépatite B, C et du VIH. D'autres sérologies peuvent être demandées au patient s'il est dans un environnement particulièrement exposé. La recherche d'une tuberculose latente ou active est primordiale lors de l'instauration du nouveau traitement par anti – TNF. Lors de l'investigation d'une tuberculose le patient devra réaliser un test à la Tuberculine (Tubertest ®) ou un test de quantification de la production d'interferon gamma (Quantiferon®). Une radiographie thoracique peut également être proposée.(53) L'absence d'antécédent récent de cancer (<5 ans) devra également

être écartée face à l'augmentation du risque de carcinomes et lymphomes lors du traitement. Le médecin devra également vérifier que le calendrier vaccinal a été respecté par le patient avant l'instauration du traitement. Pour ce qui est des vaccins vivants atténués, ils peuvent être réalisés au plus tard 3 mois avant l'instauration du traitement (ils sont contre-indiqués pendant toute la durée traitement du fait de leur immunogénicité). Pour rappel, les vaccins vivants atténués sont par exemple le vaccin Rougeole – Oreillons – Rubéole (ROR), celui de la varicelle /zona, celui de la fièvre jaune ou encore celui de la dengue. Par ailleurs, chez les femmes, un test de grossesse devra être effectué (la grossesse constitue une CI à l'initiation du traitement).

Mécanisme d'action :

Il existe deux mécanismes d'action des anticorps monoclonaux qui permettent de neutraliser le TNF α , soit en le neutralisant directement après formation d'un complexe qui inhibe l'activité du TNF α (c'est le cas de l'Infliximab) ou soit en mimant sa cible, le TNF Récepteur. (54)

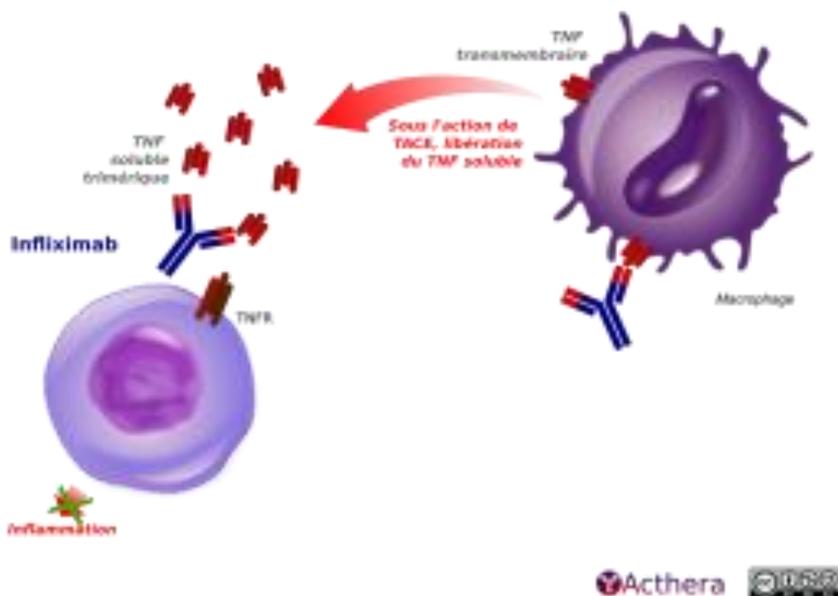


Figure 21 : Mécanisme d'action de l'Infliximab (55) qui agit par neutralisation directe du TNF α .

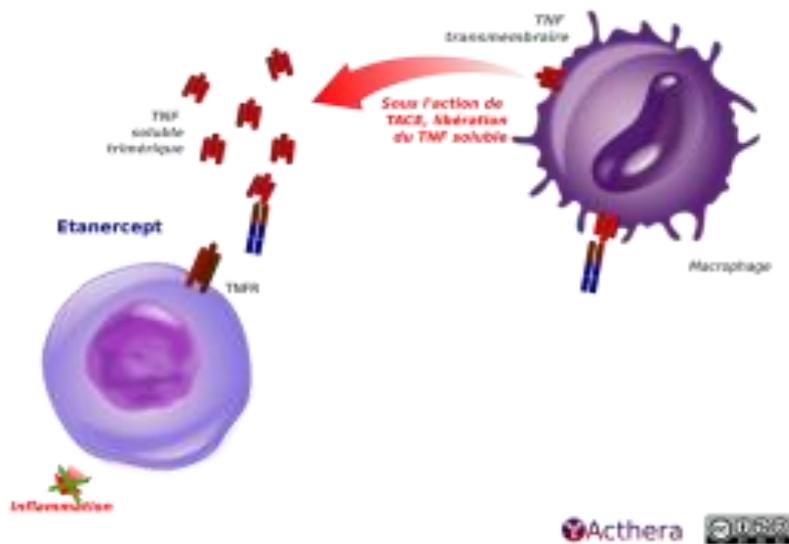


Figure 22 : Mécanisme d'action de l'Etanercept (55) qui est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs, ce qui provoque un blocage des

réponses cellulaires induites et stoppe la réaction inflammatoire.

Conditions de prescriptions des anti – TNF :

Les anti – TNF sont des médicaments d'exception dont la prescription initiale et les renouvellements sont réservés à certains spécialistes hospitaliers. (56)

Le tableau (tableau 4) ci-dessous résume les caractéristiques des anti – TNF et leurs biosimilaires sur le marché en France.

Substance active	Biomédicament	Biosimilaire(s)	Effets indésirables	Contre – indications	Interactions médicamenteuses
Infliximab	REMICADE ®	FLIXIMAB ® INFLECTRA® REMSIMA ® ZESSLY®	- Infections bactériennes (infections respiratoires hautes principalement)	- Hypersensibilité à la substance	- Anakinra (immunomodulateur anti IL-1) → majoration du risque infectieux et neutropénies.
Etanercept	ENBREL®	BENEPALI ® ERELZI ® NEPEXTO®	- Syndromes démyélinisants	- Infections neurologiques (à discuter au cas par cas avec le rhumatologue et le neurologue)	- Abatacept (immunosuppresseur anti lymphocytaire)→ majoration du risque infectieux
Adalimumab	HUMIRA ®	AMGEVITA ® AMSPARITY ® HUKYNDRA ® HULIO ® HYRIMOZ ® IDACIO ® IMRALDI® YUFLYMA®	- Tumeurs solides et lymphomes	- Tumeurs malignes (à discuter au cas par cas avec le rhumatologue et l'oncologue)	- Traitements de fonds conventionnels → bonne efficacité et association souvent proposée en clinique mais augmentation des EI, risque de mauvaise observance.
Golimumab	SIMPONI ®	/	- Réactions au site d'injection	- Insuffisance cardiaque	
Certolizumab pégol	CIMZIA ®	/	- Dépression et insomnie	- Grossesse et allaitement	

Tableau 4 : Caractéristiques des différents anti – TNF indiqués dans la PR en France

L'activation complète des lymphocytes T est conditionnée par la transmission de deux signaux transmis par les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Dans un premier temps, le récepteur du lymphocyte T devra reconnaître l'antigène spécifique, puis un signal de costimulation devra être transmis. A la surface de la CPA, des molécules CD80 et CD86 sont exprimées, et sur le lymphocyte T on retrouve la molécule CD28 exprimée en surface.

Mécanisme d'action :

L'Abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA – 4). L'Abatacept agit en se fixant sur les molécules CD80 et CD86 des CPA, il les masque et les empêche d'agir avec le CD28 présent à la surface du lymphocyte comme l'on peut le voir sur la figure 23 ci – dessous T. L'Abatacept est ainsi un inhibiteur de l'activation des lymphocytes T et prévient des conséquences de cette activation. (57)

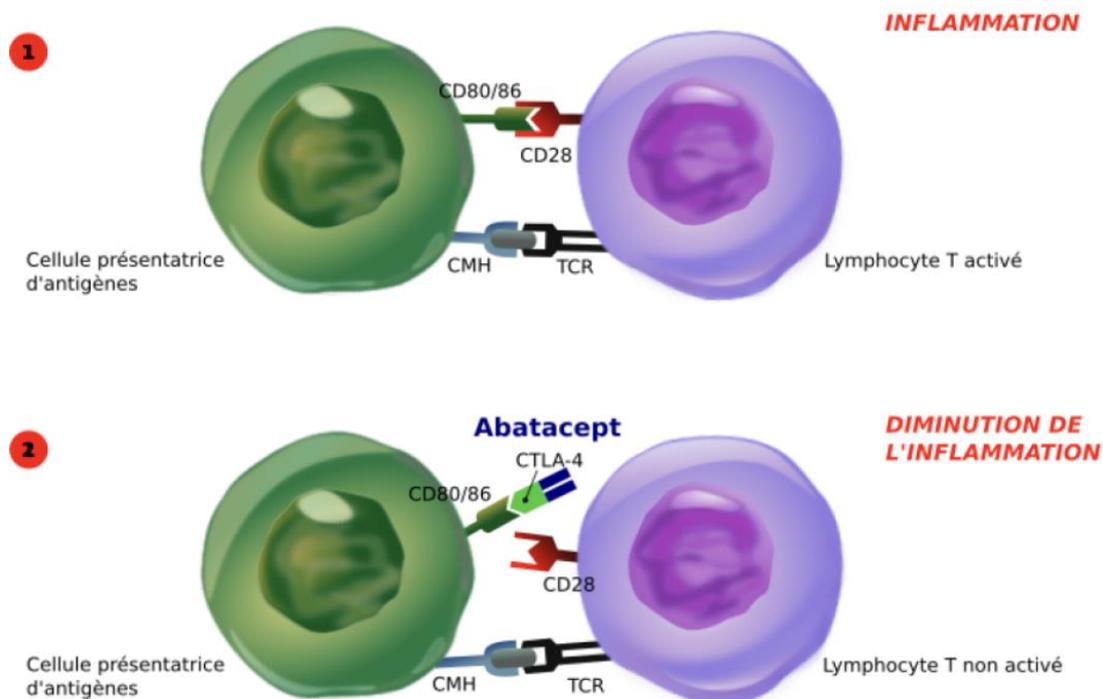


Figure 23 : Mécanisme d'action de l'Abatacept (57)

Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses :

Comme tous les médicaments qui affectent le système immunitaire, l'Abatacept peut altérer les défenses de l'organisme vis-à-vis des infections, des tumeurs malignes et aussi avoir une influence sur la réponse aux vaccinations. Plusieurs cas d'infections graves ont été rapportés avec l'Abatacept. Ainsi, il convient lors de l'instauration du traitement de vérifier que le patient ne souffre pas d'infections actives, latentes et /ou récurrentes. Les précautions à prendre avant et pendant le traitement sont les mêmes qu'évoquées avec les anti – TNF. Par ailleurs, les patients traités par Abatacept peuvent être vaccinés sauf s'il s'agit de vaccins vivants atténués. En effet, les vaccins vivants ne peuvent être administrés lors du traitement par Abatacept ou dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement. Par précaution, les vaccinations à réaliser conformément aux recommandations du calendrier vaccinal devront être effectuées avant l'initiation du traitement par Abatacept. En l'absence d'études suffisamment nombreuses, l'Abatacept ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante sauf si l'état clinique de la patiente ne laisse pas d'autre alternative. En ce qui concerne le risque carcinogène de l'Abatacept, des études ont été réalisées chez la souris, une augmentation du nombre de lymphomes et de tumeurs mammaires a été rapportées. A ce jour, la signification clinique de cette étude n'est pas connue. Après sa mise sur le marché, des cas de cancers cutanés non mélaniques ont été rapportés. Il convient, pour les patients traités par Abatacept, d'effectuer un examen régulier de la peau par un médecin. (58)

Principaux effets indésirables :

- Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, infections urinaires, infections herpétiques
- Fatigue, asthénie
- Réactions au point d'injection
- Lymphome, tumeur maligne du poumon, carcinome basocellulaire
- Céphalées, sensations vertigineuses
- Hypertension, augmentation de la pression artérielle
- Toux
- Douleurs abdominales, diarrhées, nausées, dyspepsie
- Augmentation des transaminases

Contre – indications :

- Hypersensibilité à la substance
- Infections sévères

Spécialités disponibles sur le marché en France :

- Abatacept 250mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV
- Abatacept (ORENCIA®), seringue pour injection sous - cutanée de 50mg; 87,5mg; 125mg
- Abatacept (ORENCIA®), stylo pour injection sous – cutanée de 125mg.

Conditions de prescription :

Abatacept 250mg sous forme de poudre à diluer pour injection IV est un médicament réservé à l'usage hospitalier.

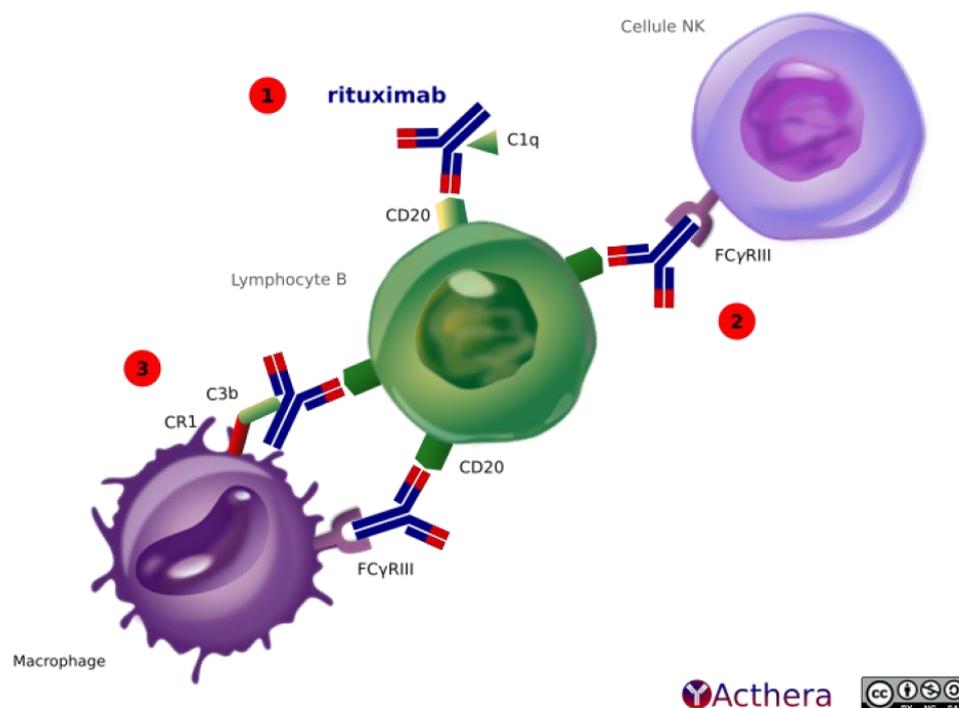
Les autres formes d'Abatacept (ORENCIA®) sont des médicaments d'exceptions dont la prescription initiale et les renouvellements sont réservés à certains spécialistes hospitaliers, à savoir les rhumatologues, les pédiatres, les médecins internistes et les dermatologues. (59)

e) Les anti-CD20

→ **Le Rituximab**

Le Rituximab est un anticorps monoclonal qui cible le CD20. Il se place dans l'arsenal thérapeutique de la PR, pour les PR sévères ou après échec au Méthotrexate ou à un anti – TNF.

Mécanisme d'action : Le Rituximab agit par fixation de l'anticorps monoclonal sur le CD20 (Figure 24). Cette fixation déclenche l'activation du complément et forme un



complexe d'attaque membranaire ce qui provoque la lyse de la cellule. (60)

Figure 24 : Mécanisme d'action du Rituximab (61)

Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses :

Plusieurs cas de leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP), une infection rare du cerveau provoquée par le virus John Cunningham (JC), ont été rapportés après l'utilisation du Rituximab. Lors de l'administration du traitement par Rituximab, le patient doit recevoir une carte de surveillance qui mentionnent ces informations concernant l'augmentation potentielle du risque infectieux et des sérologies régulières à réaliser. (62) Comme pour toute initiation d'anticorps monoclonal, le patient fera l'objet d'une surveillance préalable par rapport au risque infectieux et carcinogène. A l'heure actuelle, il existe peu de données concernant les interactions entre le Rituximab et les autres médicaments. (63)

Principaux effets indésirables :

- Infections bactériennes et virales
- Neutropénie, leucopénie, thrombopénie
- Nausées
- Prurit, rash
- Alopécie
- Asthénie, fièvre, céphalées
- Diminution des taux d'IgG

Contre – indications :

- Infections sévères et/ou évolutives
- Lymphomes non hodgkiniens
- Leucémie lymphoïde chronique
- Déficit immunitaire sévère
- Hypersensibilité à la substance
- Insuffisance cardiaque sévère

Spécialités disponibles sur le marché en France :

- Rituximab (MABTHERA®) 100mg, 500mg sol diluer pour perfusion
- Rituximab (MABTHERA®) 1400mg sol pour injection sous cutanée
- Rituximab (RIXATHON®) 100mg, 500mg sol diluer pour perfusion
- Rituximab (RUXIENCE®) 100mg, 500mg sol diluer pour perfusion
- Rituximab (TRUXIMA®) 100mg, 500mg sol diluer pour perfusion

Conditions de prescription :

Le Rituximab est un médicament biologique inscrit sur la liste 1. Il s'agit d'un médicament qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Sa prescription doit se faire en milieu hospitalier, ainsi que la première administration du médicament. La prescription est réservée aux médecins spécialistes des maladies du sang, en hématologie, en rhumatologie, en médecine interne, en néphrologie, en pédiatrie ou en dermatologie. Le MABTHERA® (et autres molécules contenant du Rituximab) n'est pas disponible en officine et fait l'objet d'une rétrocession à l'hôpital.

f) Les anti IL-1

→ **L'anakinra (KINERET®)**

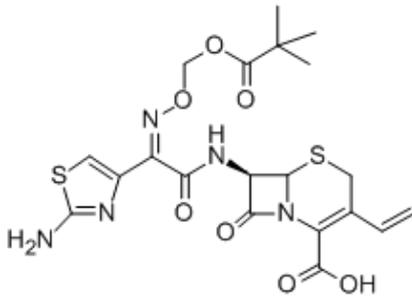


Figure 25 : Représentation chimique de l'Anakinra (64)

L'IL-1 β est une cytokine pro inflammatoire qui est produite sous forme de précurseur par les monocytes, macrophages et neutrophiles. Cette cytokine intervient dans la médiation de la réponse inflammatoire, dans la prolifération cellulaire, l'apoptose et la différenciation. (65)

Mécanisme d'action :

L'anakinra agit par neutralisation de l'activité biologique de l'interleukine 1 α et 1 β par inhibition compétitive de la liaison de l'IL1 avec son récepteur. (66)

Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses :

Le risque d'évènements indésirables majeurs concerne principalement le risque d'infections graves. Avant et au cours du traitement par Anakinra, le patient devra être vigilant aux signes annonciateurs d'une infection et devra consulter si nécessaire son médecin sans délai. Le traitement par Anakinra est principalement éliminé par le rein, en l'occurrence avant la mise en place du traitement et régulièrement pendant le traitement la fonction rénale du patient devra être explorée. Par principe de précaution, en l'absence d'étude réalisée sur le sujet, les vaccins vivants atténués ne devront être administrés chez les patients suivant un traitement par Anakinra. Pour l'heure, aucune étude d'interaction entre l'Anakinra et d'autres médicaments n'a été effectuée. (67)

Effets indésirables :

- Augmentation de la cholestérolémie

- Réaction au site d'injection
- Céphalées
- Infections graves
- Neutropénie, thrombopénie

Contre – indications :

- Hypersensibilité à la substance
- Neutropénie

Spécialités disponibles sur le marché en France :

- Anakinra (KINERET®) 100mg/0,67ml sol inj en seringue préremplie

Conditions de prescription :

L'anakinra (KINERET®) est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière réservée à certains spécialistes. Les spécialistes autorisés à prescrire le KINERET ® sont les anesthésistes – réanimateurs, les dermatologues, les infectiologues, les pédiatres, les rhumatologues, les pneumologues et les médecins de médecine d'urgence. Les renouvellements d'ordonnances peuvent être réalisés par des spécialistes de ville sur présentation simultanée de la prescription initiale hospitalière. (68)

g) Les anti IL-6

→ Tocilizumab (ROACTEMRA ®) et Sarilumab (KEVZARA®)

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé et le Sarilumab est un anticorps monoclonal humain. Ces anticorps sont dirigés contre les récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine – 6 humaine.

Mécanisme d'action :

Le Tocilizumab et le Sarilumab agissent par liaison spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6. Pour rappel, l'IL 6 est une cytokine pro –

inflammatoire produites par de nombreuses cellules comme les lymphocytes T et B ou les monocytes. L'interleukine 6 intervient dans de nombreux processus physiologiques, comme l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines ou encore l'activation des lymphocytes T. Le rôle de l'interleukine 6 a été mis en évidence dans les pathologies inflammatoires comme la PR. (69)

Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses :

Comme lors de l'administration d'autres anticorps monoclonaux, le Tocilizumab présente un risque majoré d'infections potentiellement graves pour le patient. Le traitement par Tocilizumab ne doit pas être instauré chez les patients atteints d'affections actives graves. Les médecins instaurant un traitement par Tocilizumab devront prendre toutes les précautions chez les patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes. En effet, plusieurs cas de réactivation virale (Tuberculose latente ou hépatite B) ont été démontrés lors du traitement par Tocilizumab. Des complications de diverticulites ont été rapportées chez les patients sous traitement. Le patient devra être informé en amont des signes annonciateurs d'une diverticulite compliquée, comme une douleur abdominale associée à un trouble du transit inexplicable avec fièvre. Le patient devra consulter sans délai un médecin à l'apparition de cette symptomatologie. Le Tocilizumab présente une toxicité hépatique importante, une surveillance des marqueurs hépatiques (ALAT, ASAT...) devra être observée régulièrement. Un suivi de la NFS devra être effectué régulièrement pour prévenir et diagnostiquer d'éventuels troubles hématologiques (comme une diminution des neutrophiles et des plaquettes). Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par Tocilizumab par principe de précaution (sécurité clinique non établie). (70)

Effets indésirables :

- Infections des voies respiratoires supérieures
- Hypercholestérolémie
- Réaction au niveau du site d'injection
- Leucopénie, neutropénie
- Céphalées, vertiges
- Toux, dyspnées

- Diverticulite

Contre – indications :

Les seules contre – indications repérées sont les infections graves actives ou latentes et l'hypersensibilité à la substance.

Spécialités disponibles sur le marché en France :

- ROACTEMRA ® (Tocilizumab) 162mg sol inj en seringue préremplie
- ROACTEMRA ® (Tocilizumab ®) 162mg sol inj en stylo prérempli
- ROACTEMRA ® (Tocilizumab) 20mg/ml sol diluée pour perfusion
- KEVZARA ® (Sarilumab) 150mg sol inj en seringue préremplie
- KEVZARA ® (Sarilumab) 150mg sol inj stylo prérempli
- KEVZARA ® (Sarilumab) 200mg sol inj en seringue préremplie
- KEVZARA ® (Sarilumab) 200mg sol inj stylo prérempli

Conditions de prescription :

ROACTEMRA ® est un médicament d'exception inscrit sur liste 1. Ce médicament est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription est réservée à certains spécialistes (médecins internistes et rhumatologie). Il s'agit d'un médicament qui nécessite une surveillance particulière tout au long du traitement. (71)

Comme le ROACTEMRA ®, le KEVZARA ® est un médicament d'exception soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. Sa prescription est réservée à certains spécialistes et nécessite une surveillance particulière au cours du traitement. (72)

3-Les traitements de fonds ciblés (tsDMARD)

Les traitements de fonds ciblés sont représentés par les inhibiteurs de Janus Kinases que nous évoquerons en détail dans la suite de notre manuscrit.

C-Les traitements non médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse dans la PR s'inscrit dans une démarche de prise en charge globale et pluridisciplinaire du patient. Ces méthodes constituent un complément aux traitements médicamenteux et/ou chirurgical mais ne s'y substituent pas. La réadaptation fonctionnelle est proposée aux patients atteints de PR. Elle a pour objectif de limiter ou prévenir les déformations, d'entretenir la mobilité des articulations et éviter l'enraidissement.

D'autres modalités de prises en charge peuvent être proposées aux patients comme la kinésithérapie, un aménagement dans l'environnement personnel, une prise en charge psychologique. Il existe par ailleurs des orthèses pour les patients atteints de PR. Ces orthèses visent à soulager les douleurs, à améliorer la stabilité articulaire et à limiter l'inflammation.

Des programmes d'éducation thérapeutiques sont proposés dans la majorité de hôpitaux pour les patients polyarthritiques afin de mieux appréhender la maladie.
(45)

III)La place des inhibiteurs de JAK

A-Mécanisme d'action

1. De la voie JAK-STAT

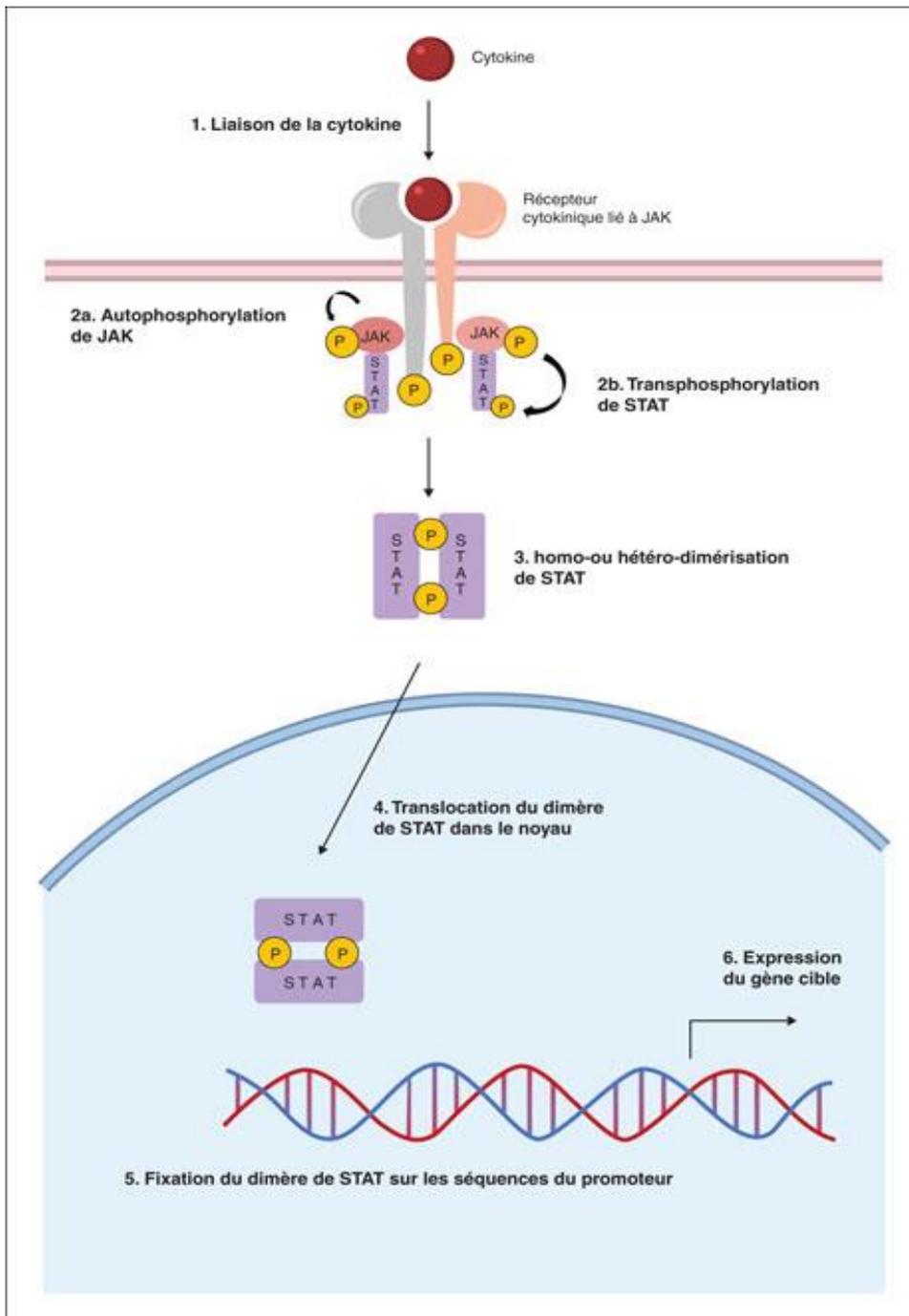


Figure 26 : Mécanisme d'action de la voie JAK / STAT (73)

Les Janus kinases sont des enzymes qui possèdent une activité tyrosine kinase intracellulaire. Il existe quatre JAK : JAK 1, JAK 2, JAK 3 et Tyrosine Kinase (TYK) 2. Ces 4 JAK ont des rôles physiologiques bien distincts :

- JAK 1 joue un rôle dans la médiation des signaux des cytokines inflammatoires.
- JAK 2 intervient dans la médiation de la myélopoïèse et de l'érythropoïèse

- JAK 3 participe à la médiation de la lymphopoïèse et de l'homéostasie immune
- TYR 2 joue un rôle dans l'inflammation

L'activation des JAK implique la liaison entre une cytokine et son récepteur qui ne possède pas d'activité tyrosine kinase propre mais qui est liée à une JAK. La JAK une fois activée va subir une autophosphorylation, puis le facteur de transcription STAT subit une phosphorylation des chaînes de récepteurs cytokiniques, ce qui permet sa dimérisation. Sous cette forme dimérisée le facteur STAT peut traverser la membrane nucléaire. Le dimère STAT une fois dans le noyau va se fixer sur l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) au niveau des régions promotrices et ainsi activer la transcription de gènes cibles comme le montre la figure 26. (74)

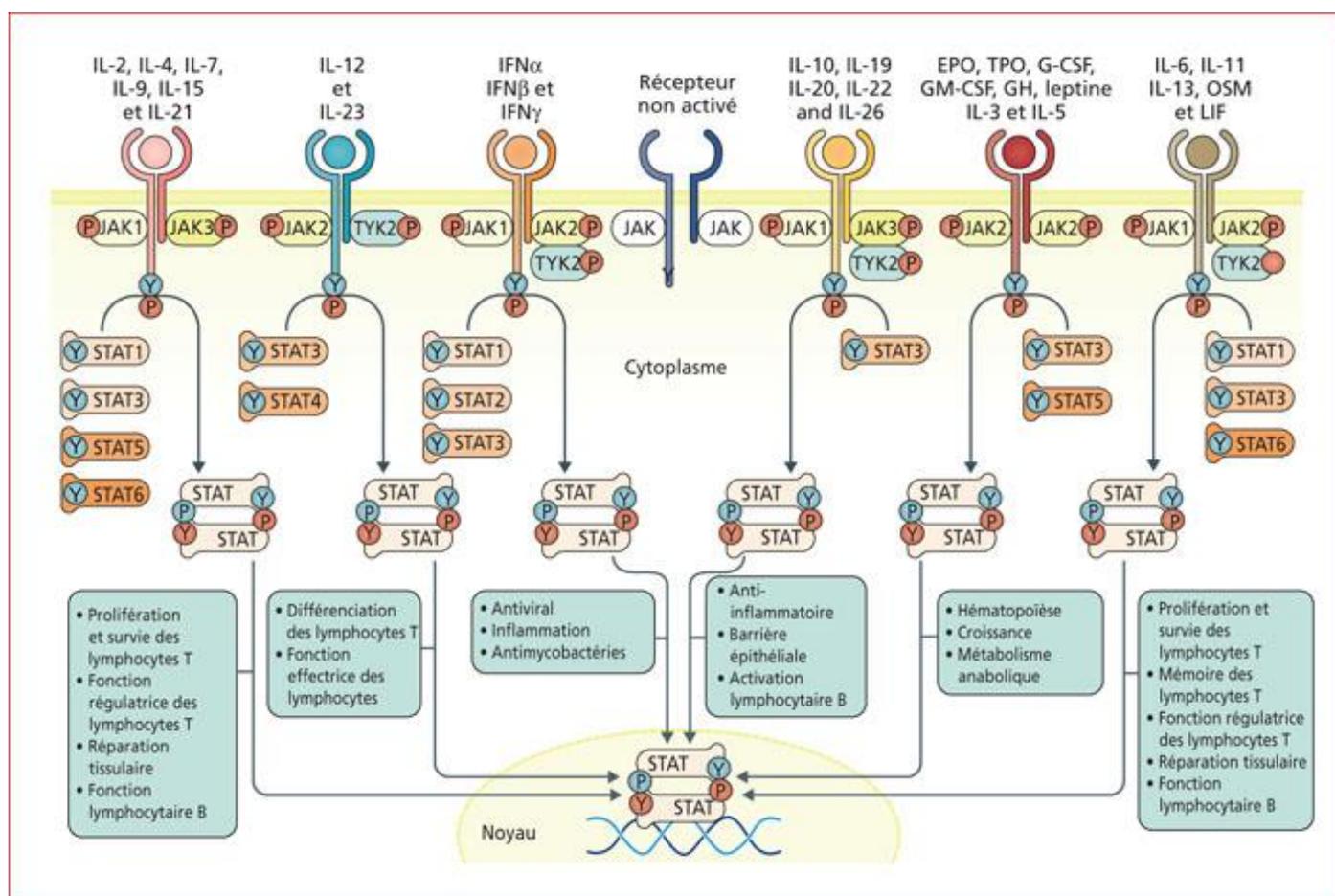


Figure 27 : Interleukines mises en jeu par la voie JAK / STAT et fonctions biologiques

(75)

En l'occurrence, la voie JAK-STAT est à l'origine de la transduction du signal qui permet la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, c'est le cas par exemple du TNF α .

La voie de signalisation JAK – STAT est empruntée par plusieurs interleukines (IL – 1, IL – 2 et IL – 6) qui vont permettre l'activation de différentes voies JAK – STAT (Figure 27). Cette diversité de voies JAK – STAT est à l'origine des rôles biologiques multiples attribués à cette voie de signalisation. Parmi les rôles biologiques principaux, on peut notamment citer un rôle dans la prolifération des lymphocytes, un rôle dans l'hématopoïèse et dans les mécanismes de l'inflammation. (76)

2. Des inhibiteurs de JAK

Les inhibiteurs de JAK agissent précocement sur la transduction du signal en bloquant l'action des cytokines pro – inflammatoires. En effet, ils agissent par liaison inhibitrice au domaine kinase de JAK ce qui empêche son activation ainsi que la phosphorylation de STAT et sa translocation dans le noyau. Il en résulte le blocage de la production de cytokines pro – inflammatoires normalement produites en l'absence de blocage de la voie. L'activation des récepteurs de cytokines exprimés par les lymphocytes T et B est conditionnée par la phosphorylation des protéines STAT. Ainsi, le mécanisme d'action des anti JAK se divise en 3 grandes étapes, dans un premier temps il y a une sélection de la voie JAK – STAT, puis une inhibition de la phosphorylation du STAT et enfin une modulation de l'expression des gènes et cytokines pro – inflammatoires. (Figure 28)

La signature immunologique de la PR implique de nombreuses cytokines, comme l'IL – 1 et l'IL – 6 par exemple, qui interviennent dans la voie JAK – STAT. C'est pour cette raison que les anti – JAK ont rapidement été pressentis comme traitement de fond dans la PR. (77)

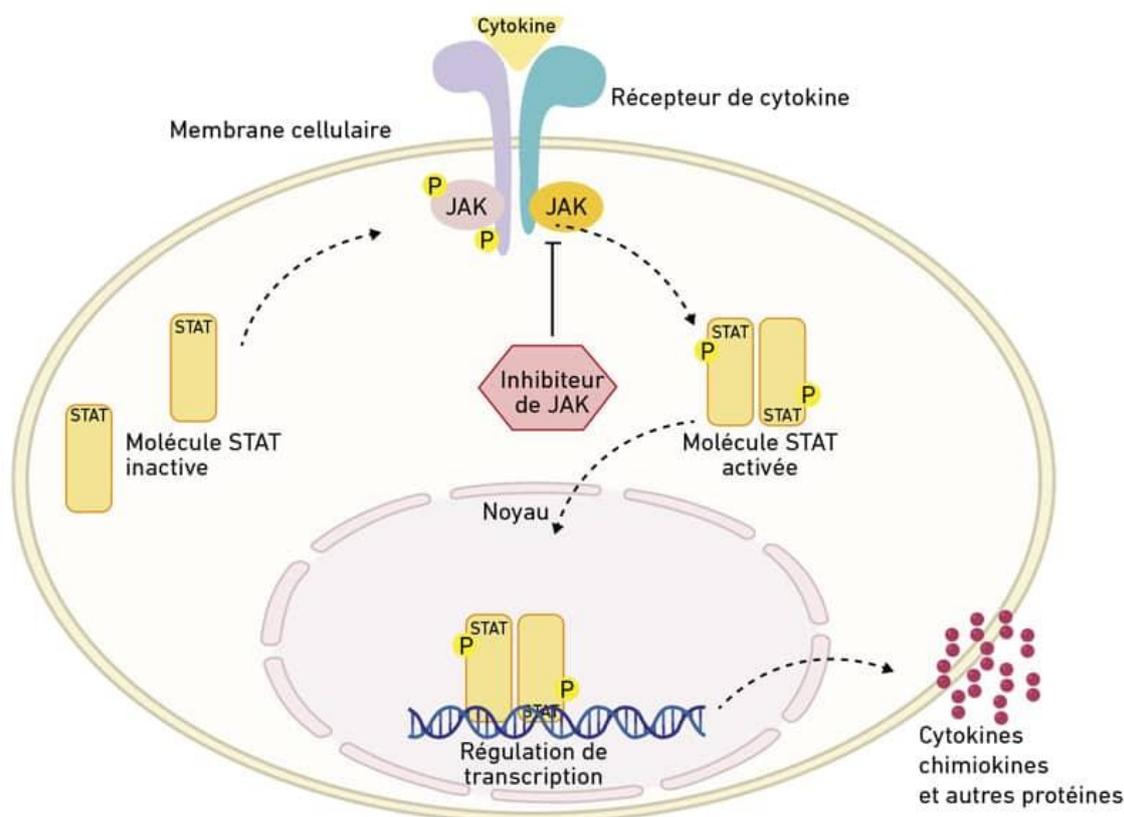


Figure 28 : Mécanisme d'action des anti JAK (78)

B-Avantages de l'utilisation des inhibiteurs de JAK en thérapeutique

Lors des essais cliniques en vue de leur commercialisation, les anti – JAK se sont démarqués des biothérapies grâce à plusieurs critères. Le coût de production des anti – JAK est moins élevé que celui des biothérapies. Les anti – JAK ne sont pas des anticorps monoclonaux, ils ne sont pas immunogènes, c'est – à – dire que leur administration dans l'organisme n'engendre pas de réaction immunitaire vis – à – vis du médicament administré.

Le second avantage réside dans la voie d'administration du médicament. En effet, les anti – JAK sont des petites molécules pouvant être administrées par voie orale alors que les biothérapies sont des molécules beaucoup plus grosses et nécessitent donc une administration par voie parentérale. La forme comprimé est un avantage pour le patient et permet une meilleure observance du traitement. La taille

moléculaire des anti – JAK implique que leur cible biologique soit intracellulaire, ce qui constitue une différence vis – à – vis des biothérapies qui à cause de leur taille ont une cible biologique extracellulaire.

Les modalités de conservation du médicament sont souvent évoquées dans la liste des avantages des anti – JAK par rapport aux biothérapies. En effet, les anti – JAK se conservent à température ambiante (forme comprimé) alors que les biothérapies sont des médicaments de la chaîne du froid, ce qui est un atout considérable, notamment pour les personnes qui voyagent.

C-Les molécules sur le marché en France dans la polyarthrite rhumatoïde

1. Principales caractéristiques des molécules sur le marché français :

a) *Tofacitinib (XELJANZ®)*

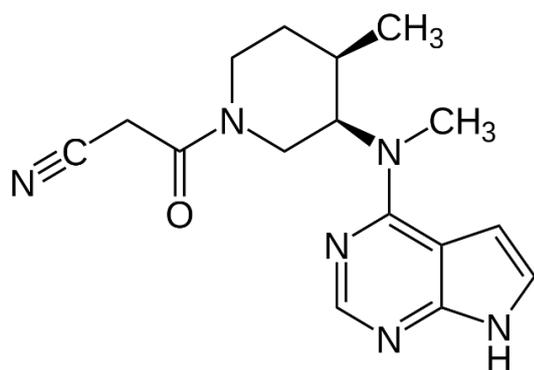


Figure 29 : Représentation chimique du

Tofacitinib (79)

Mécanisme d'action :

Le Tofacitinib est un inhibiteur puissant et sélectif des Janus Kinases. Il inhibe à la fois les JAK1, JAK2 et JAK3 et dans une moindre mesure la TyK2.

Indications :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique

- Spondylarthrite ankylosante
- Rectocolite hémorragique

Posologie et mode d'administration :

Le Tofacitinib est commercialisé par le laboratoire Pfizer. Le médicament est disponible sous trois dosage différents (5mg, 10mg et 11mg LP).

Dans la PR, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, la posologie du Tofacitinib recommandée est de 5mg administrée deux fois par jour. Le laboratoire Pfizer a mis sur le marché une forme de Tofacitinib à libération prolongée (LP), permettant ainsi au patient de ne prendre qu'un seul comprimé dans la journée. Les patients traités par Tofacitinib à libération immédiate (LI) souhaitant passer à une forme à libération prolongée devront attendre le jour suivant la dernière dose comprimé (LI) pour effectuer le changement (LP).

Pour la rectocolite hémorragique (RCH), la posologie recommandée est de 10mg deux fois par jour au cours de la phase d'induction, puis en phase d'entretien la posologie peut être diminuée à 5mg deux fois par jour.

Surveillance clinique et biologique :

Tout au long du traitement par Tofacitinib, le patient devra être suivi par son médecin pour assurer une surveillance clinique. Au cours du traitement, les fonctions hépatique et respiratoire devront être explorées. Une numération formule sanguine (NFS) et un bilan lipidique seront réalisés en début de traitement après 4 à 8 semaines puis tous les 3 mois. Avant l'initiation du traitement, un test de dépistage de la tuberculose, de l'hépatite B et C doit être effectué. La présence de ces maladies constituant une contre – indication à l'instauration du traitement.

Interactions médicamenteuses :

Le Tofacitinib étant métabolisé par le cytochrome 3A4, une interaction avec les inhibiteurs et les inducteurs de ce cytochrome est possible. La co – administration avec des inhibiteurs du CYP3A4 (Kétoconazole, Fluconazole, Tacrolimus et la Ciclosporine) entraîne une augmentation de l'exposition au Tofacitinib. A l'inverse,

les inducteurs du CYP3A4 diminuent l'efficacité du Tofacitinib, c'est le cas par exemple de la Rifampicine. (80)

Effets indésirables :

Cf. partie sur les effets indésirables des anti -JAK (III. E-, pages 82-83-84)

Modalités de prescriptions et de délivrance :

XELJANZ ® est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière dont la prescription est réservée à certains spécialistes (dermatologues, gastro – entérologues, médecine interne, pédiatres, rhumatologues). Le renouvellement du médicament est possible par certains spécialistes de ville sur présentation de la prescription initiale hospitalière annuelle. (81)

b) Baricitinib (OLUMIANT®)

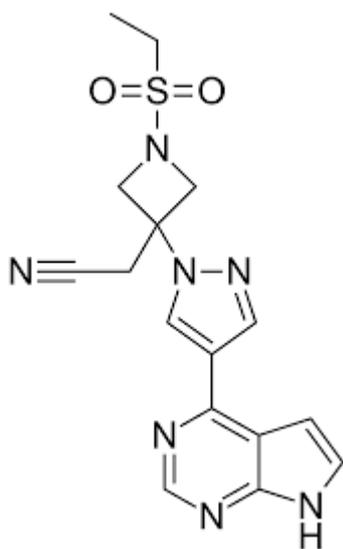


Figure 30 : Représentation chimique du Baricitinib (82)

Mécanisme d'action :

Le Baricitinib est un inhibiteur sélectif et réversible des JAK 1 et JAK2.

Indications :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Dermatite atopique (DA)
- Pelade

Posologie et mode d'administration :

OLUMIANT ® est commercialisé par le laboratoire Lilly, il existe sous 2 dosages différents (2mg, 4mg).

Dans la PR, la dermatite atopique (DA) et la pelade, la dose recommandée de Baricitinib est de 4mg une fois par jour. Chez les patients âgés de plus de 75 ans ou ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes, la posologie recommandée peut être diminuée à 2mg une fois par jour. Par ailleurs, dans la DA l'utilisation du Baricitinib en association avec un corticoïde topique potentialise l'effet thérapeutique.

Surveillance clinique et biologique :

Comme lors de l'instauration de tout anti – JAK, le patient devra être suivi par son médecin pour assurer une surveillance clinique. Au cours du traitement, les fonctions hépatique et respiratoire devront être explorées. Une numération formule sanguine (NFS) et un bilan lipidique seront réalisés en début de traitement après 4 à 8 semaines puis tous les 3 mois. Avant l'initiation du traitement, un test de dépistage de la tuberculose, de l'hépatite B et C doit être effectué. La présence de ces maladies constituant une contre – indication à l'instauration du traitement.

Interactions médicamenteuses :

In vitro, le Baricitinib est substrat du transporteur d'anions organiques (OAT) de type 3, de la glycoprotéine P (Pgp). La co – administration de Baricitinib et de Probenécide (puissant inhibiteur de l'OAT3 indiqué dans l'hyperuricémie symptomatique) expose le patient deux fois plus au Baricitinib. Le Baricitinib est un substrat du cytochrome P450 3A4, les inducteurs et inhibiteurs de ce cytochrome seront à éviter par précaution même si moins de 10% de la dose de Baricitinib subit une métabolisation. (55)

Effets indésirables :

Cf. partie sur les effets indésirables des anti – JAK (III. E-, pages 82-83-84)

Modalités de prescription et de délivrance :

OLUMIANT[®] est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle et dont la prescription est réservée à certains spécialistes (dermatologues et rhumatologues). Le renouvellement du médicament par un spécialiste de ville sur présentation simultanée de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an. (83)

c)Upadacitinib (RINVOQ[®])

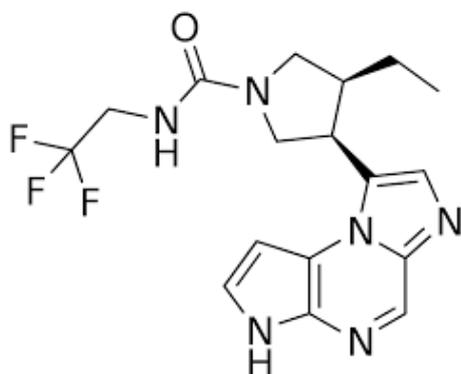


Figure 31 : Représentation chimique de l'Upadacitinib (84)

Mécanisme d'action :

L'upadacitinib inhibe préférentiellement la signalisation JAK1 ou JAK3.

Indications :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondylarthrite axiale
- Dermatite atopique
- Rectocolite hémorragique

Posologie et mode d'administration :

RINVOQ[®] est commercialisé par le laboratoire Abbvie. Il existe pour ce médicament 3 dosages différents (15mg, 30mg ou 45mg).

Dans la PR, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite axiale, la posologie recommandée est de 15mg une fois par jour.

Dans la DA, la dose recommandée est de 15mg (ou 30mg, indiqué chez les patients non répondeurs à 15mg ou chez les patients atteints avec un fort retentissement sur la qualité de vie).

Dans la rectocolite hémorragique, la dose d'initiation est de 45mg une fois par jour pendant 8 semaines. Au-delà de cette phase d'initiation, la posologie recommandée est de 15mg ou 30mg une fois par jour, selon les caractéristiques individuelles du patient.

Surveillance clinique et biologique :

Avant l'instauration du traitement, comme tous les anti – JAK, le patient devra se soumettre à des tests pour déterminer s'ils sont porteurs ou non d'infections actives ou latentes (comme la tuberculose, le virus de l'hépatite B, C et le VIH). Au cours du traitement, la fonction hépatique devra être explorée. Une NFS et un bilan lipidique devront être réalisés après 4 à 8 semaines après l'instauration du traitement puis tous les 3 mois.

Interactions médicamenteuses :

L'Upadacitinib est fortement métabolisé par le CYP3A4. Ce paramètre implique que les concentrations plasmatiques d'Upacitinib peuvent être très impactées lors de la co – administration d'un inducteur ou d'un inhibiteur du CYP3A4. (85)

Effets indésirables :

Cf. partie sur les effets indésirables des anti – JAK (III. E-, pages 82-83-84)

Modalités de prescription et de délivrance :

RINVOQ ® est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle et dont la prescription est réservée à certains spécialistes (allergologues, dermatologues, gastro – entérologues, médecine interne, pédiatres, rhumatologues).

Le renouvellement du médicament est possible par certains spécialistes de ville sur présentation simultanée de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an. Par ailleurs, seul le dosage 15mg est disponible en pharmacie d'officine, les dosages 30 et 45mg sont réservés à l'usage hospitalier. (86)

d) Filgotinib (JYSELECA®) :

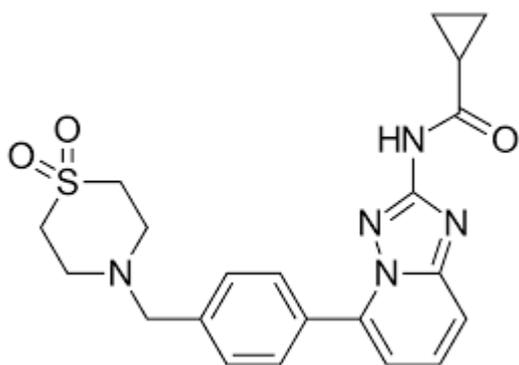


Figure 32: Représentation chimique du Filgotinib (87)

Mécanisme d'action :

Le Filgotinib est un inhibiteur réversible des JAK (principalement JAK1).

Indications :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rectocolite hémorragique

Posologie et mode d'administration :

JYSELECA® est commercialisé par le laboratoire Galapagos, il est disponible sous 2 dosages différents (100mg ou 200mg).

Dans la PR, la posologie recommandée est de 200mg une fois par jour.

Dans la rectocolite hémorragique, la posologie d'instauration de traitement est de 200mg une fois par jour pendant les dix premières semaines. Au-delà de cette phase d'instauration de traitement, la posologie peut être diminuée à 100mg par jour.

Surveillance clinique et biologique :

Avant l'instauration du traitement, comme tous les anti – JAK, le patient devra être suivi par son médecin pour assurer une surveillance clinique. Au cours du traitement, les fonctions hépatique et respiratoire devront être explorées. Une numération formule sanguine (NFS) et un bilan lipidique seront réalisés en début de traitement après 4 à 8 semaines puis tous les 3 mois. Avant l'initiation du traitement, un test de dépistage de la tuberculose, de l'hépatite B et C doivent être effectués. La présence de ces maladies constituant une contre – indication à l'instauration du traitement.

Interactions médicamenteuses :

Le Filgotinib est principalement métabolisé par la caboxylestérase 2 qui est inhibée par la Simvastatine, le Diltiazem, le Fénofibrate ou encore le Carvédilol. Donc la co – administration de ces médicaments avec du Filgotinib fait l'objet d'une précaution d'emploi. (88)

Effets indésirables :

Cf. partie sur les effets indésirables des anti – JAK (III. E-, pages 82-83-84)

Modalités de prescription et de délivrance :

Le JYSELECA ® est un médicament d'exception à prescription hospitalière initiale annuelle et dont la prescription est réservée à certains spécialistes (rhumatologues, gastro – entérologues et médecine interne). Le renouvellement est possible par certains spécialistes sur présentation simultanée de la prescription initiale hospitalière. Avant le 25 novembre 2022, la seule indication ouvrant droit à une prise en charge du médicament par la sécurité sociale est la PR chez les femmes après un échec avec un traitement de fond antirhumatismal classique ou biologique.(89) Le 25 novembre 2022, le remboursement du Filgotinib (JYSELECA®) s'élargit au traitement de la rectocolite hémorragique active chez les femmes adultes après échec ou intolérance à au moins un anti – TNF. Le Filgotinib est indiqué dans la PR et la rectocolite hémorragique uniquement chez les femmes en raison d'un risque potentiel et irréversible d'inhibition de la spermatogénèse (ce qui n'a pas été relevé avec les autres anti – JAK). (90)

e)Résumé des caractéristiques des anti – JAK dans la PR :

	<u>Tofacitinib</u>	<u>Baricitinib</u>	<u>Upadacitinib</u>	<u>Filgotinib</u>
Nom commercial	<i>XELJANZ</i> ®	<i>OLUMIANT</i> ®	<i>RINVOQ</i> ®	<i>JYSELECA</i> ®
Mise sur le marché aux Etats – Unis (FDA) et dans l'Union européenne (EMA)	2012 (FDA) 2017 (EMA)	2018 (FDA) 2017 (EMA)	2019 (FDA) 2019 (EMA)	Non approuvé (FDA) 2020 (EMA)
AMM	PR Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante Rectocolite hémorragique Arthrite juvénile idiopathique	PR Dermatite atopique Pelade	PR Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite axiale Dermatite atopique Rectocolite hémorragique	PR Rectocolite hémorragique
JAK ciblés	JAK1/JAK3	JAK1/JAK2	JAK1 / JAK 3	JAK1
Posologie	5mg en 2 prise /J Ou 11mg LP	2 ou 4 mg en 1 prise /J	15 mg, 30mg ou 45mg en 1 prise /j	100 ou 200mg en 1 prise /J
Restrictions	>65 ans en raison du risque infectieux	/	/	Femmes (pas de remboursement chez l'homme)

2. Classifications des inhibiteurs de JAK (polyarthrite et autres pathologies)

Les inhibiteurs de JAK présentent un intérêt thérapeutique dans la PR et plus généralement dans les pathologies inflammatoires mais pas uniquement. Des molécules anti - JAK ont obtenu une AMM dans d'autres pathologies comme le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante ou encore dans certains cancers. Les inhibiteurs de JAK peuvent être classés en deux générations. La

première génération comporte des petites molécules qui agissent de manière non sélective sur les JAK, c'est le cas par exemple du Tofacitinib ou encore du Baricitinib. La deuxième génération possède une activité d'inhibition sélective sur les JAK, il s'agit par exemple de l'Upadacitinib ou encore du Filgotinib.

Une autre classification des anti – JAK consiste à les classer en fonction de leur sélectivité ou non sur leur cible. (91)

D- Pour quels patients ?

Tous les patients ne se voient pas proposer un traitement par anti – JAK, le profil de patients polyarthritiques traités par ces médicaments sont des patients assez âgés, qui présentent une PR en phase d'état (évolution de la maladie depuis plusieurs années) et qui ont connus plusieurs échecs thérapeutiques (csDMARD ou bDMARD).

En Europe et aux Etats - Unis, les recommandations de l'ACR/EULAR placent les anti – JAK au même niveau que les biothérapies. En effet, les anti – JAK arrivent en deuxième ou troisième ligne de traitement, c'est – à – dire après un échec du Méthotrexate ou des traitements synthétiques conventionnels. (92)

Une cohorte observationnelle a été menée par le registre Suisse de la gestion de la PR entre 2013 et 2016. Cette étude de cohorte consistait à apporter une réponse quant à la place du Tofacitinib dans la PR. (93) L'étude de cohorte réalisée ensuite arrivait à la conclusion que le Tofacitinib était prescrit conformément aux recommandations de l'EULAR, c'est – à – dire en troisième ligne de traitement. En revanche, d'autres études, sur l'usage réel des anti – JAK, outre Atlantique, plus récentes, montrent que malgré les recommandations actuelles qui restent inchangées, un accès de plus en plus précoce aux anti – JAK est proposé par les rhumatologues. En effet, la voie orale, la conservation à température ambiante, le coût de production plus faible par rapport aux biothérapies rendent les anti – JAK intéressants pour les rhumatologues prescripteurs et pour les patients.

E- Effets indésirables ?

1. Risque infectieux

Après l'autorisation de mise sur le marché américain du premier anti – JAK en 2012, le Tofacitinib, la FDA a émis un signalement quant au potentiel risque infectieux lié à cette molécule. Plusieurs investigations à grande échelle ont été lancées pour établir le profil de sécurité de ces médicaments. C'est le cas d'une méta-analyse qui 21 études dont 11 qui concernent le Tofacitinib, six sur le Baricitinib et quatre concernent l'Upadacitinib.

La méta-analyse arrive à la conclusion que les taux d'infections opportunistes restent faibles mais qu'il existe une augmentation de l'incidence du zona en population traitée. (94). Les patients traités par anti – JAK sont également plus sujets aux infections opportunistes. En effet, des cas de pneumonies et de réactivation de tuberculose ont été observées. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition des signes d'infection pendant et après le traitement par anti – JAK. La numération lymphocytaire doit être prise en compte avant l'instauration du traitement par anti – JAK.

2. Tumeurs malignes

Les anti – JAK peuvent altérer les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes. Une étude post – autorisation de mise sur le marché du Tofacitinib a mis en évidence que chez les patients atteints de PR âgés de plus de 50 ans et avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire, une incidence accrue de tumeurs malignes a été observée. Il s'agit en particulier des cancers du poumon et des lymphomes.

3. Problèmes cardiovasculaires

Des évènements cardiovasculaires majeurs (comme des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux) ont été observés chez les patients traités par anti – JAK au cours des essais cliniques avant et après leur commercialisation. En effet, l'étude ORALSURV (qui sera détaillée par la suite) souligne que les patients âgés et présentant un facteur de risque cardiovasculaire sont plus à risque de développer un problème cardiovasculaire que les patients traités par anti – TNF. (95) Une surveillance de la fonction cardiaque ainsi qu'un bilan lipidique doivent être

effectués avant et durant le traitement par anti – JAK. L'étude ORALSURV a montré aussi que les patients avec facteurs de risque (trouble de la coagulation, traitement hormono – substitutif (TSH), tabagisme, obésité...) sous anti – JAK sont plus à risque de développer des troubles thromboemboliques, et notamment des embolies pulmonaires. (96)

4. Hypercholestérolémie

Des études post – commercialisation ont mis en évidence une augmentation des taux de lipides sériques des patients traités par inhibiteurs de JAK. En effet, les examens biologiques montrent des dyslipidémies avec une augmentation du high density lipoprotein (HDL), du low density lipoprotein (LDL) et du cholestérol total (CT) chez les patients. Les patients polyarthritique ont des taux sériques en LDL, HDL et CT inférieurs aux patients en bonne santé, certainement à cause de l'augmentation du catabolisme des esters de cholestérol. (97)

Par ailleurs, des observations similaires ont été observées au cours d'un essai sur la PR. Dans cet essai, les patients ont reçu un antagoniste de l'IL6, le Tocilizumab. L'augmentation des taux de cholestérol suggère que la signalisation IL6 pourrait avoir un rôle dans l'augmentation de la cholestérolémie. (98)

5. Troubles digestifs

A l'instauration des inhibiteurs de JAK, l'apparition de nausées et vomissements est fréquente. Il faut rassurer le patient car les nausées et vomissements régressent rapidement. Les inhibiteurs de JAK peuvent augmenter le risque de perforation digestive. Ce risque peut être augmenté chez le patient âgé et chez le patient qui prend des corticoïdes ou des AINS de manière concomitante lors d'une poussée. (99)

6. Troubles hépatiques

Une élévation des transaminases (ALAT/ASAT) est fréquente en début de traitement par anti – JAK. Dans la majorité des cas, cette élévation n'est pas problématique pour le patient. En revanche, une surveillance régulière des marqueurs hépatiques est nécessaire.

7. Troubles oculaires

En 2018, les rhumatologues du Centre Hospitalier de Besançon ont alerté la communauté scientifique sur la survenue d'effets indésirables oculaires pour les patients traités par inhibiteurs de JAK. (100)

F- Précautions d'emploi des anti – JAK

Avant la commercialisation du Tofacitinib, des études sur l'efficacité et le profil de tolérance ont été effectuées. C'est le cas de l'étude ORAL qui s'est divisée en plusieurs sous – études, comme l'étude ORAL START, ORAL SCAN, ORAL STANDARD, ORAL SOLO, ORAL SYNC, ORAL STEP.(101) Si l'on devait effectuer une synthèse des résultats de ces essais, on pourrait conclure que le Tofacitinib a une efficacité plus importante par rapport au placebo chez les patients présentant une intolérance au MTX ou aux anti – TNF. Le profil de tolérance établi lors des études ORAL montre que les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec les inhibiteurs de JAK sont les infections des voies respiratoires supérieures (bronchite, rhinopharyngite), les céphalées, les troubles gastro – intestinaux classiques (diarrhée, nausée, vomissement, dyspepsie...) Dans la suite de notre manuscrit, nous nous pencherons davantage sur l'étude post commercialisation du Tofacitinib, l'étude ORALSURV, qui s'intéresse en particulier à la survenue d'évènements indésirables graves. (102)

1. Etude post - autorisation ORALSURV

a) Contexte

L'étude ORALSURV intervient après la commercialisation du premier inhibiteur de JAK, à savoir le Tofacitinib. Suite à l'approbation du Tofacitinib aux Etats – Unis en 2012, la FDA mandate le laboratoire PFIZER de réaliser une étude post mise sur le marché. En effet, cette étude supplémentaire demandée par la FDA intervient en raison des préoccupations face à un potentiel risque accru de cancer, d'évènements cardiovasculaires et d'infections graves.

ORALSURV a recruté 4362 patients polyarthritiques âgés de plus de 50 ans et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Cette étude a pour objectif de comparer le Tofacitinib à un traitement anti – TNF chez des patients initialement traités par Méthotrexate. (103)

La FDA a extrapolé les résultats de l'étude au – delà du Tofacitinib à tous les anti – JAK actuellement utilisés dans les pathologies inflammatoires.

b) Méthode

L'étude ORALSURV est une étude de phase IIIb – IV post commercialisation qui a été demandée par la FDA. 4362 patients âgés de 50 ans et plus, et présentant un facteur de risque cardiovasculaire atteints de PR ont été inclus dans l'étude et suivis pendant au moins 3 ans. Les patients sous traitement de fond par Méthotrexate ont été répartis au hasard en deux groupes. Soit un premier groupe recevant du Tofacitinib à 5 ou 10mg soit le deuxième groupe recevant un anti – TNF (soit de l'Adalimumab ou de l'Etanercept). (104)

c) Résultats

- Risques cardiovasculaires

Les taux d'incidence d'évènements cardiovasculaires majeurs (comme infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...) étaient de 0,91 pour 100 personnes pour les patients recevant du Tofacitinib 5mg (en 2 prises par jour) ; de 1,05 pour les patients recevant du Tofacitinib 10 mg (en 2 prises par jour) et de 0,73 pour les patients recevant un anti – TNF. Ainsi les patients âgés sous inhibiteurs de JAK présentant un facteur de risque cardiovasculaires sont plus à risque de connaître un évènement cardiovasculaire grave que les patients traités par un anti – TNF. (103)

- Risques thromboemboliques veineux (TEV)

L'étude ORALSURV souligne un risque thromboembolique veineux plus important avec la dose de 10mg de Tofacitinib par rapport aux anti – TNF. L'étude ORALSURV fait inscrire le risque thromboembolique veineux dans la liste des effets indésirables des anti – JAK.

- Risques de malignité

Les résultats de l'étude ont montré un risque plus élevé de développer un cancer chez les patients polyarthritiques traités par anti – JAK (4,2%) que ceux traités par un anti – TNF (2,9%). L'analyse des types de cancer a mis en évidence un surrisque de développer un cancer du poumon ou un lymphome. (105)

- Risques d'infections

Les conclusions d'ORALSURV concernant le potentiel risque infectieux sont cohérentes par rapport aux essais cliniques des anti – JAK. Les anti – JAK présentent un risque infectieux aussi élevé que les anti – TNF. En revanche, les taux de réactivation du virus de la varicelle et du zona sont plus importants.(103)

d) Conclusion

A l'issu de cette étude, l'ANSM rédige un courrier le 24 mars 2021, (Cf. annexe 1) à l'intention des professionnels de santé concernés (les rhumatologues, les dermatologues et les spécialistes d'hépatologie – gastro – entérologie), qui dresse l'état des lieux des connaissances actuelles sur la sécurité d'utilisation du Tofacitinib. Comme vu précédemment dans notre manuscrit, l'ANSM alerte sur l'augmentation du risque d'apparition d'évènements cardiovasculaires et l'augmentation du risque de tumeurs malignes par rapport à l'usage des anti – TNF. Ce courrier est une information à destination des prescripteurs mais ne constitue pas une restriction d'utilisation du Tofacitinib et plus généralement des anti – JAK pour les patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques.

3. Retour d'information sur la réévaluation des inhibiteurs de JAK

Suite aux résultats de l'étude ORALSURV et une nouvelle alerte sur le Baricitinib, une réévaluation complète de la classe médicamenteuse des anti – JAK a été demandée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Il ne s'agit pas forcément de nouvelles études mais plutôt une réévaluation de toutes les données disponibles.(106)

En octobre 2022, le Comité de pharmacovigilance de l'EMA (le PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a émis plusieurs recommandations afin de réduire le risque d'effets indésirables graves avec l'utilisation des anti – JAK. (74)

Le PRAC recommande que les anti – JAK soient utilisés dans les pathologies inflammatoires chroniques en l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients âgés de plus de 65 ans, présentant des facteurs de risques cardiovasculaires majeurs (comme un accident vasculaire cérébral), présentant des facteurs de risque de cancer, et/ou des patients présentant un tabagisme actuel ou passé.

Les anti – JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant un risque de formation de caillot.

Par ailleurs, la posologie devra être réduite dans les groupes de patients à risques de thromboembolie veineuse, de cancer ou encore d'évènements cardiovasculaires majeurs. (106)

A noter que ces restrictions s'appliquent uniquement aux anti – JAK ayant une indication dans les pathologies inflammatoires chroniques (Baricitinib, Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib, Abrocitinib → indiqué dans la dermatite atopique).

G- Quel avenir pour les inhibiteurs de JAK ?

Comme le suggère le titre issu d'un article du Quotidien du Médecin qui date de mai 2021, les anti – JAK vont certainement prendre une place de plus en plus importante dans les années à venir. En effet, il s'agit de molécules issues de la synthèse chimique. Elles diffèrent totalement des biothérapies par un mécanisme d'action nouveau.

Cependant, les autorités scientifiques s'interrogent sur la balance bénéfice risque à propos des anti – JAK en vue des nombreuses déclarations de pharmacovigilance. (107)

Comme le rappellent Tuchetet et al. dans leur dernier article sur la réévaluation des anti – JAK demandée par l'EMA en 2022, les études de tolérance indiquent un risque de survenue d'effets indésirables sensiblement proche de celui des traitements biologiques. Cependant, il existe des profils de risque spécifiques aux anti – JAK, à savoir un risque plus élevé de déclencher un zona, une élévation des lipides, un risque thromboembolique veineux plus important, ainsi que l'apparition de cancers. (108)

La nouvelle ère annoncée par les anti – JAK a été un peu freinée par la découverte d'effets indésirables potentiellement graves. Les études post commercialisation, comme l'étude ORALSURV que nous avons détaillée précédemment dans ce

manuscrit soulignent l'importance de restreindre l'utilisation des anti – JAK à certains patients afin de limiter le risque de survenue d'évènements indésirables chez les sujets à risque.

H- Rôle du pharmacien d'officine

1. Bon usage du médicament (BUM)

Le pharmacien d'officine reste l'un des premiers interlocuteurs pour le patient lors de la prise de médicaments. Lors d'une première dispensation et des renouvellements suivants, le pharmacien devra veiller à la bonne observance et le bon usage des traitements, une fiche d'accompagnement pour mieux gérer le traitement pourra être remise au patient à cette occasion. Il est également important d'évoquer et prévenir la survenue éventuelle d'effets indésirables. Il devra alerter le patient sur la nécessité de signaler à son pharmacien et son médecin, la prise de toute automédication. Afin d'assurer son rôle de professionnel de santé de proximité, le pharmacien doit informer le patient atteint de pathologies chroniques de l'importance de l'éducation thérapeutique pour la compréhension de sa maladie et de ses traitements. Lors d'une dispensation au comptoir d'un anti – JAK (ou autre DMARD ou traitement de crise), il est important de rappeler les règles hygiéno – diététiques associées. Parmi ces règles lors de la dispensation d'un anti - JAK, on peut citer de maintenir une activité physique adaptée, d'adopter tant que possible un régime méditerranéen (régime pauvre en acides gras saturés, ce qui limite ainsi le risque d'hypercholestérolémie et les problèmes cardiovasculaires associés).

2. Gestion des effets indésirables

Le pharmacien d'officine a un rôle dans la prévention des effets indésirables. La gestion des effets indésirables est une part intégrante du métier de pharmacien d'officine, cette tâche s'applique à toutes les molécules sur le marché mais elle est particulièrement importante pour les nouvelles molécules afin de faire remonter de nouveaux effets indésirables.

Au-delà de ce rôle informatif auprès du patient, le pharmacien a un rôle de déclaration des effets indésirables potentiellement nouveaux. En effet, comme pour tout médicament, si un patient informe le pharmacien d'un effet indésirable, le pharmacien doit faire une déclaration de pharmacovigilance. L'objectif de ces déclarations est double, il permet à la fois d'élargir la connaissance du profil de

tolérance d'un médicament, ce qui peut amener à une modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mais aussi de fournir des données chiffrées quant à la survenue d'effets indésirables.

IV) La place grandissante des inhibiteurs de JAK dans d'autres pathologies :

A-Rhumatologie

1. Rhumatisme psoriasique (RP)

Le rhumatisme psoriasique est une forme d'inflammation articulaire qui survient chez les patients atteints de psoriasis de la peau et des ongles. Les articulations les plus touchées par cette pathologie sont les hanches, les genoux, les doigts et les orteils. De manière générale, on peut observer un rhumatisme psoriasique chez environ 30% des patients atteints de psoriasis. (109)

La voie JAK module la production de cytokines pro – inflammatoires (comme l'IL-6 et l'IL-23). En ce sens, les anti – JAK ont leur place dans la stratégie thérapeutique du rhumatisme psoriasique. Le Tofacitinib (XELJANZ ®) et l'Upadacitinib (RINVOQ ®) possèdent une AMM pour cette indication. Ils sont indiqués chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels. (109)

2. Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante (SpA) est caractérisée par l'inflammation de la colonne vertébrale, des grosses articulations, des doigts et des orteils. La maladie provoque des douleurs importantes et une raideur. La SpA est trois fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme et se développe le plus souvent entre 20 et 40 ans. L'origine de la maladie n'est pas bien élucidée. Il semblerait que le fait d'être porteur du gène HLA-27 augmente le risque de développer la maladie. (110)

Deux anti – JAK sont indiqués dans la SpA, il s'agit du Tofacitinib (XELJANZ®) et de l'Upadacitinib (RINVOQ®).

3. Artérite juvénile idiopathique

L'Artérite Juvénile Idiopathique (AJI) désigne un ensemble de maladies rhumatismales relativement rare qui surviennent avant l'âge de 16 ans. Dans les symptômes les plus fréquemment retrouvés, on peut citer l'arthrite, la fièvre, des éruptions, des adénopathies et une splénomégalie. Les traitements impliquent l'utilisation des corticoïdes et des médicaments antirhumatismaux (DMARD). (111)

Le seul inhibiteur de JAK qui possède une indication dans la prise en charge de l'AJI dès 2 ans est le Tofacitinib (XELJANZ®). Dans la stratégie thérapeutique, il intervient après un premier échec par un autre traitement DMARD. (112)

B-Gastroentérologie (Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn)

La Rectocolite Hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn font partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et constituent des maladies intestinales provoquées par une inflammation chronique des muqueuses. Les traitements comprennent des anti – inflammatoires (comme la Mésalazine ou les corticoïdes) par voie locale ou générale, l'objectif de ces traitements est de limiter l'inflammation et d'activer la cicatrisation des lésions digestives. Lorsque ces traitements ne suffisent pas d'autres thérapeutiques peuvent être proposées aux patients. C'est le cas des médicaments immunosuppresseurs (comme l'Azathioprine ou la Ciclosporine). Les biothérapies ont également leur place dans l'arsenal thérapeutique de la RCH. Les biothérapies et en particulier les anti – TNF sont indiqués dans les MICI. En cas d'échec et/ou mauvaise tolérance à ces traitements, les anti – JAK (Upadacitinib et Filgotinib) s'imposent comme une nouvelle alternative innovante dans la prise en charge de la RCH. (113) A l'heure actuelle, les anti – JAK n'ont pas obtenu d'AMM dans la prise en charge de la maladie de Crohn (en raison d'une réponse insuffisante lors des essais cliniques).

1. Polyglobulie de Vaquez

La polyglobulie de Vaquez est un syndrome myéloprolifératif acquis qui se caractérise par une élévation de la masse des globules rouges due à une production non contrôlée, le plus souvent associée à une production de leucocytes et des plaquettes. Dans cette indication, le Ruxolitinib (JAKAVI®) possède une autorisation de mise sur le marché en France. Le Ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des JAK. (114)

2. Myélofibrose

La myélofibrose est une pathologie dans laquelle le tissu fibreux remplace progressivement les cellules souches de la moelle osseuse. La production de globules rouges devient anormale, cela provoque également une anémie et une splénomégalie. L'origine de la myélofibrose est mal connue. Une mutation génétique du gène JAK2 peut être à l'origine de la maladie (myélofibrose primaire, cette mutation génétique est présente chez 50% des patients atteints de myélofibrose). Dans certains cas la myélofibrose est la conséquence d'autres maladies du sang (myélofibrose secondaire). La prise en charge de la myélofibrose peut nécessiter la greffe de cellules souches. Le Ruxolitinib (JAKAVI®) est un anti – JAK qui possède une indication dans la myélofibrose. En effet, il vient inhiber la mutation JAK 2 présente chez la moitié des patients atteints, permet ainsi que contrôler les symptômes de la maladie, réduire la taille de la rate. Il peut cependant être à l'origine d'une anémie. D'autres anti – JAK sont indiqués dans la myélofibrose c'est le cas par exemple du Fédratinib (INREBIC®) et du Pacritinib. (approuvée uniquement par la FDA) (115).

D-Dermatologie

1. Dermatite atopique

La dermatite atopique est une affection cutanée inflammatoire chronique. La physiopathologie de la DA est complexe et comprend deux éléments majeurs qui sont l'altération de la barrière cutanée et la déviation de la réponse immunitaire prédominante vers un axe lymphocytes T helper de type 2. La découverte du rôle de l'axe Th2 dans la DA a permis le développement de nouvelles cibles médicamenteuses. Elle se développe le plus souvent chez le nourrisson et l'enfant, dans des cas plus rares, elle peut se déclencher à l'âge adulte. Elle se caractérise par une xérose de la peau et des muqueuses associée à des lésions de type eczéma (prurit intense, rougeurs et suintements). Le traitement de première intention est l'utilisation d'émollients puis l'ajout de dermocorticoïdes. Si ces traitements ne sont pas suffisants et que le patient souffre d'une altération de sa qualité de vie, d'autres traitements peuvent être proposés, c'est le cas par exemple des immunosuppresseurs comme la Ciclosporine ou la photothérapie. Enfin, en cas d'échec de ces traitements associé à une baisse notable de la qualité de vie, le médecin peut proposer la mise en place d'un traitement biologique par un anticorps monoclonal ou un anti – JAK. En effet, des nombreuses cytokines intervenant dans l'inflammation de la DA(IL-13, IL-4, IL-5, IL-22) utilisent la voie de signalisation JAK.(116) Trois anti – JAK possèdent une indication dans la dermatite atopique, il s'agit du Baricitinib, de l'Upadacitinib et de l'Abrocitinib (CIBINQO ®). A noter que CIBINQO ® a obtenu une AMM dans l'Union Européenne en septembre 2022, et il est disponible en ville et à l'hôpital avec trois dosages (50mg, 100mg et 200mg). (117).

2. Vitiligo

Le vitiligo est une maladie dépigmentante chronique d'étiologie auto – immune. A ce jour, aucun traitement n'a reçu d'autorisation de mise sur le marché pour traiter le vitiligo. Dans un essai randomisé de phase 2, un traitement deux fois par jour avec une formulation en crème de Ruxolitinib dosée à 1,5% a entraîné une repigmentation faciale chez environ 45% des patients. Actuellement, le Ruxolitinib en crème bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative disponible à l'hôpital depuis 2021.(118)

E-CORONA VIRUS DISEASE – 19 (COVID – 19)

Dès juin 2020, le laboratoire Lilly a entrepris des essais cliniques sur leur anti JAK, le Baricitinib (OLUMIANT®) chez les patients adultes atteints de la COVID – 19 hospitalisés. L'étude nommée ACTT-2 est un essai clinique randomisé qui a permis la comparaison du Baricitinib associé au Remdesivir (antiviral) à l'association Redesmivir avec un placebo. La proportion de décès au 28^{ème} jour était de 5,1% pour l'association Baricitinib avec Redesmivir contre 7,8% pour le groupe placebo et Redesmivir. D'autres essais ont eu lieu, à l'heure actuelle il n'est pas possible d'affirmer l'efficacité du Baricitinib dans la prise en charge de la COVID. Actuellement, la demande d'autorisation de mise sur le marché du Baricitinib dans cette indication est en cours d'évaluation par l'EMA. (119)

Conclusion

La PR est une maladie inflammatoire chronique qui se manifeste par des douleurs et des gonflements au niveau des articulations. Elle apparaît généralement après 50 ans et plus souvent chez les femmes. L'arsenal thérapeutique à disposition du médecin prescripteur est varié. On distingue les traitements de crise qui agissent sur la prise en charge des symptômes de la maladie et les traitements de fond qui visent à limiter la propagation de la maladie. Les traitements de fond se divisent en 3 catégories de médicaments, les médicaments classiques (csDMARD), les médicaments biologiques (bDMARD) et enfin les médicaments plus ciblés (tsDMARD). Les anti JAK appartiennent à cette dernière catégorie de médicament.

En 2012, la mise sur le marché du Tofacitnib annonçait une nouvelle ère dans la prise en charge de la PR. La praticité des anti – JAK s'est vite démarquée par rapport aux autres traitements disponibles sur le marché de la PR. En effet, la voie orale d'une petite molécule non immunogène disponible à un coût de production relativement faible est un véritable atout. Mais rapidement la découverte de nouveaux effets indésirables graves a freiné le développement de nouveaux candidats médicaments anti – JAK. Les signaux d'alertes apparus lors de la survenue d'évènements indésirables ont conduit les autorités sanitaires à exiger des laboratoires commercialisant ces médicaments une réévaluation des anti – JAK sur le marché. S'en est suivie une réévaluation complète de la classe médicamenteuse, c'est – à – dire une étude regroupant toutes les données de la littérature. Cette étude a permis d'établir un profil de tolérance et d'efficacité plus complet des anti – JAK. Malgré ces freins, les anti – JAK restent une alternative innovante face aux thérapies antirhumatismales conventionnelles et biologiques. En étant en première ligne au contact des patients, le rôle du pharmacien d'officine est primordial dans la remontée des effets indésirables mais aussi pour rassurer les utilisateurs sur cette classe thérapeutique prometteuse.

Bibliographie :

1. Prévalence, mortalité et traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [Internet]. EPI-PHARE. 2022 [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/polyarthrite-rhumatoide/>
2. Polyarthrite rhumatoïde - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>
3. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 8 déc 2011;365(23):2205-19.
4. Qu'est-ce qu'une polyarthrite rhumatoïde (PR) ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quest-ce-quune-polyarthrite-rhumatoide-pr>
5. Lopez B. Polyarthrite rhumatoïde. :41.
6. Physiology and Pathology of Autoimmune Diseases: Role of CD4+ T cells in Rheumatoid Arthritis | IntechOpen [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/56532>
7. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 27 avr 2018;6:15.
8. Polyarthrite rhumatoïde : Conseils pour apaiser les douleurs [Internet]. Santé Science. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.santescience.fr/polyarthrite-rhumatoide/>
9. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of Rheumatoid Arthritis — A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. oct 2013;45(2):170-9.
10. Facteurs de risque pour le développement d'une polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-421/facteurs-de-risque-pour-le-developpement-d-une-polyarthrite-rhumatoide>
11. Polyarthrite rhumatoïde · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/polyarthrite-rhumatoide/>
12. Adami G, Pontalti M, Cattani G, Rossini M, Viapiana O, Orsolini G, et al. Association between long-term exposure to air pollution and immune-mediated diseases: a population-based cohort study. *RMD Open*. 1 févr 2022;8(1):e002055.
13. Desmottes MC. La consommation d'alcool prévient l'évolution structurale dans la polyarthrite rhumatoïde: analyse systématique de la littérature et méta analyse. :47.
14. Alimentation et polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Médecins francophones du Canada. 2022 [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://www.soscuisine.com/blog/alimentation-pour-la-polyarthrite-rhumatoide/?lang=fr>
15. Desclos-Theveniau M, Bonnaure-Mallet M, Meuric V. Peptidylarginine désiminases du microbiote buccal et polyarthrite rhumatoïde. *médecine/sciences*. 1 mai 2020;36(5):465-71.
16. Salliot C, Nguyen Y, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Un haut niveau d'exposition aux œstrogènes au cours de la vie est inversement associé au risque de

- développer une polyarthrite rhumatoïde après la ménopause chez les femmes de la cohorte française E3N. *Rev Rhum.* 1 déc 2020;87:A24-5.
17. Microbiotes et rhumatismes inflammatoires [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-597/microbiotes-et-rhumatismes-inflammatoires>
 18. Polyarthrite rhumatoïde et microbiote intestinal [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.anelac.com/actualites/post/la-polyarthrite-rhumatoide-serait-liee-a-un-desequilibre-du-microbiote-intestinal.html>
 19. Masson E. Les nouveaux critères ACR/EULAR de classification de la polyarthrite rhumatoïde. Implications pour la pratique [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/678224/les-nouveaux-criteres-acreular-de-classification-d>
 20. Biomarqueurs en immunologie générale [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-404/biomarqueurs-en-immunologie-generale>
 21. Méchin MC, Nachat R, Coudane F, Adoue V, Arnaud J, Serre G, et al. La désimination ou citrullination - Une modification post-traductionnelle aux multiples facettes. *médecine/sciences.* 1 janv 2011;27(1):49-54.
 22. Citrullination. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Citrullination&oldid=186346722>
 23. esculape. Les marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde : présentation et liste [Internet]. *Esculape.* 2022 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.esculape.com/rhumato/prmarqueurs.html>
 24. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-17-0.php>
 25. Polyarthrite rhumatoïde (PR) - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/troubles-articulaires/polyarthrite-rhumato%C3%AFde-pr>
 26. Liste des items de l'ECN [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/liste-des-items-ecn.php>
 27. superfrsh. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Institut Français de Chirurgie de la Main. 2016 [cité 3 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.institut-main.fr/polyarthrite-rhumatoide/>
 28. Rhizarthrose ou arthrose du pouce [Internet]. Groupe Clinique Drouot. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: https://www.clinique-drouot.com/fiche_pathologie/rizarthrose-arthrose-du-pouce/
 29. Des articulations raides et douloureuses, symptômes d'une polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2019 [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/des-articulations-raides-et-douloureuses-symptomes-d-une-polyarthrite-rhumatoide/>
 30. Sarraj R, Brahem M, Ibn HAH, Touil I, Amani BS, Grassa R, et al. Les manifestations extra-articulaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde: fréquence et facteurs associés. *Rev Rhum.* 1 déc 2021;88:A246.

31. Comment se manifeste la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-se-manifeste-la-polyarthrite-rhumatoide>
32. Diagnostiquer une Polyarthrite Rhumatoïde au début -Analyse médicale - Actualités - Laboratoire de Biologie médicale à Soissons : Corcy [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-corcy.fr/fr/21/36/actualites.html>
33. Recommandations Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. VIDAL. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/polyarthrite-rhumatoide-1481.html>
34. Miller LW, Sable J, Goelet P, Sheetz MP, Cornish VW. Methotrexate Conjugates: A Molecular In Vivo Protein Tag. *Angew Chem Int Ed.* 19 mars 2004;43(13):1672-5.
35. Bouget V, Duquesne J, Paul-Henry C, Fautrel B, Guillemin F, De Jong PH, et al. Prédiction de la non-réponse au méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde par l'intelligence artificielle : résultats des cohortes ESPOIR, Leiden et t-REACH. *Rev Rhum.* 1 déc 2021;88:A24-5.
36. Friedman B, Cronstein B. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Ed Francaise* 1993. mars 2020;87(2):92-8.
37. Acide folique ou acide folinique pour réduire les effets secondaires du méthotrexate chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD000951/MUSKEL_acide-folique-ou-acide-folinique-pour-reduire-les-effets-secondaires-du-methotrexate-chez-les
38. Recherche : METHOTREX - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?q=methotre>
39. Leflunomide. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Leflunomide&oldid=1121455382>
40. Recherche : LEFLUNOMIDE - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?q=LEFLUNOMIDE>
41. Cirillo D, Sarowar S, Enger PØ, Bjørsvik H. Structure-Activity-Relationship-Aided Design and Synthesis of xCT Antiporter Inhibitors. *ChemMedChem.* 6 sept 2021;16(17):2650-68.
42. Recherche : SULFASALAZINE - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?q=SULFASALAZINE>
43. Hydroxychloroquine. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hydroxychloroquine&oldid=198867381>
44. PLAQUENIL 200 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/plaquenil_200_mg_cp_pellic-65584.html#contre_indications
45. Les traitements de fond de la polyarthrite [Internet]. VIDAL. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/traitement-fond.html>
46. Qu'est-ce qu'un anticorps ? [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Mai 2022] [Internet]. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/00_Definition.html

47. Structure d'une Immunoglobuline [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Mai 2022] [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/01_structure.html
48. Bejan-Angoulvant T, Alexandre J. Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):1114-20.
49. Scheen AJ. nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*. :4.
50. liste AcMo_2022_03_Pharmacomabs.xlsx [Internet]. Google Docs. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: https://docs.google.com/spreadsheets/d/19m1bpYDOgbzZISkuw9JIL0tOgUipVFvZ/edit?usp=sharing&oid=115075005122970364086&rtpof=true&sd=true&usp=embed_facebook
51. Type d'anticorps monoclonaux [Acthera] [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html
52. Gueydan C, Coessens E. Avancées et perspectives de la recherche sur le facteur de nécrose tumorale (TNF). *médecine/sciences*. 1997;13(1):83.
53. Fiches de recommandations : Bilan à réaliser et situations particulières avant la mise en route d'une biothérapie ou d'un immunosuppresseur [Internet]. CREGG. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/bilan-a-realiser-avant-la-mise-en-route-d-un-traitement-immunosuppresseur/>
54. Semerano L, Boissier MC. Les anticorps monoclonaux dans les maladies immunes inflammatoires chroniques. *médecine/sciences*. 1 déc 2009;25(12):1108-12.
55. Tumor necrosis factor (TNF) [Acthera] [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://acthera.univ-lille.fr/co/TNF.html>
56. Meddispar - 3400930126165 - HUMIRA [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/HUMIRA-20-B-2/\(type\)/name/\(value\)/humira/\(cip\)/3400930126165#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/HUMIRA-20-B-2/(type)/name/(value)/humira/(cip)/3400930126165#nav-buttons)
57. Abatacept (ORENCIA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Juin 2022] [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Abatacept__ORENCIAJ_.html
58. ORENCIA 125 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/orencia_125_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-123104.html#formes_et_presentations
59. Meddispar - 3400930019207 - ORENCIA [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/ORENCIA-125-B-4/\(type\)/name/\(value\)/orencia/\(cip\)/3400930019207#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/ORENCIA-125-B-4/(type)/name/(value)/orencia/(cip)/3400930019207#nav-buttons)
60. CD20 [Acthera] [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://acthera.univ-lille.fr/co/CD20.html>
61. Rituximab (MABTHERA®) [Acthera] [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Rituximab__MABTHERAJ__1.html#schld00

62. Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/infections-c%C3%A9brales/leucoenc%C3%A9phalopathie-multifocale-progressive-imp>
63. RIXATHON 100 mg sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/rixathon_100_mg_sol_diluer_p_perf-182368.html#interactions
64. Anakinra | 143090-92-0 [Internet]. ChemicalBook. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB11401979.htm
65. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* avr 2010;6(4):232-41.
66. Anakinra (KINERET®) [Acthera] [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Anakinra__KINERETJ_.html
67. KINERET 100 mg/0,67 ml sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/kineret_100_mg_0_67_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie-136114.html#effets_indesirables
68. Meddispar - 3400927732034 - KINERET [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/KINERET-100-B-7/\(type\)/name/\(value\)/kineret/\(cip\)/3400927732034#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/KINERET-100-B-7/(type)/name/(value)/kineret/(cip)/3400927732034#nav-buttons)
69. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* août 2018;10(8):a028456.
70. ROACTEMRA 162 mg sol inj stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/roactemra_162_mg_sol_inj_stylo_prerempli-191438.html#pharmacodynamie
71. Meddispar - 3400930145524 - ROACTEMRA [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/ROACTEMRA-162-B-4/\(type\)/name/\(value\)/roactemra/\(cip\)/3400930145524#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/ROACTEMRA-162-B-4/(type)/name/(value)/roactemra/(cip)/3400930145524#nav-buttons)
72. Meddispar - 3400930100622 - KEVZARA [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/KEVZARA-150-B-2/\(type\)/name/\(value\)/kevzara*/\(cip\)/3400930100622#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/KEVZARA-150-B-2/(type)/name/(value)/kevzara*/(cip)/3400930100622#nav-buttons)
73. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Seve P, Jamilloux Y. Inhibiteurs de la signalisation JAK/STAT au cours des maladies rhumatologiques : un spectre grandissant. *Rev Rhum.* 1 juill 2020;87(4):261-72.
74. Che H, Morel J. Les inhibiteurs des kinases en rhumatologie. *MISE AU POINT.* :7.
75. John Libbey Eurotext - Hépto-Gastro & Oncologie Digestive - Les inhibiteurs de JAK-STAT sélectifs et non sélectifs dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/les_inhibiteurs_de_jak_stat_selectifs_et_non_selectifs_dans_les_maladies_inflammatoires_chroniques_intestinales_318941/article.phtml

76. *Cytokines et anti-cytokines : Les points essentiels [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/cytokines-et-anti-cytokines-les-points-essentiels>
77. Les anti-JAK : mécanisme d'action, délai d'action, molécules disponibles et bénéfiques [Internet]. Les anti-JAK : mécanisme d'action, délai d'action, molécules disponibles et bénéfiques | Univadis. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/les-anti-jak-mecanisme-d-action-delai-d-action-molecules-disponibles-et-benefices-684316>
78. O D. Les kinases JAK et leurs inhibiteurs en dermatologie : mécanismes d'action et panorama [Internet]. Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie. 2020 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.realites-dermatologiques.com/2020/12/les-kinases-jak-et-leurs-inhibiteurs-en-dermatologie-mecanismes-daction-et-panorama/>
79. Tofacitinib. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Tofacitinib&oldid=1109090035>
80. XELJANZ 11 mg cp LP - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/xeljanz_11_mg_cp_lp-208580.html
81. Meddispar - 3400930088111 - XELJANZ [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/XELJANZ-5-B-56/\(type\)/name/\(value\)/xeljan/\(cip\)/3400930088111#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/XELJANZ-5-B-56/(type)/name/(value)/xeljan/(cip)/3400930088111#nav-buttons)
82. Baricitinib. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Baricitinib&oldid=199907271>
83. Meddispar - 3400930087367 - OLUMIANT [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/OLUMIANT-2-B-28/\(type\)/name/\(value\)/olumiant/\(cip\)/3400930087367#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/OLUMIANT-2-B-28/(type)/name/(value)/olumiant/(cip)/3400930087367#nav-buttons)
84. Upadacitinib. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Upadacitinib&oldid=1129498326>
85. RINVOQ 15 mg cp LP - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/rinvoq_15_mg_cp_lp-208584.html#interactions
86. Meddispar - 3400930193983 - RINVOQ [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/RINVOQ-15-B-28/\(type\)/name/\(value\)/rinvoq/\(cip\)/3400930193983#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/RINVOQ-15-B-28/(type)/name/(value)/rinvoq/(cip)/3400930193983#nav-buttons)
87. Filgotinib. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Filgotinib&oldid=1098344306>
88. JYSELECA 100 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/jyseleca_100_mg_cp_pellic-217227.html#interactions
89. Meddispar - 3400930215210 - JYSELECA [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/JYSELECA-100-FL-30/\(type\)/name/\(value\)/JYSELECA/\(cip\)/3400930215210#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/JYSELECA-100-FL-30/(type)/name/(value)/JYSELECA/(cip)/3400930215210#nav-buttons)
90. pharmacies.fr LM des. Jyseleca : extension de prise en charge - 25/11/2022 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur:

<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/jyseleca-extension-de-prise-en-charge.html>

91. Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics*. 6 mai 2022;14(5):1001.
92. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2021;73(7):924-39.
93. Real-World Use of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: Data from the Swiss Clinical Quality Management RA Registry [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/real-world-use-of-tofacitinib-in-rheumatoid-arthritis-data-from-the-swiss-clinical-quality-management-ra-registry/>
94. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 oct 2019;58(10):1755-66.
95. XELJANZ 10 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/xeljanz_10_mg_cp_pellic-194213.html#pharmacodynamie
96. Varlet É. Les anti-jak, un nouvel espoir dans les pathologies inflammatoires. 12 mai 2020;96.
97. De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D'Haens GR. The Future of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 1 juill 2017;11(7):885-93.
98. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, Schwartz H, Turner SM, Beysen C, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. mars 2015;67(3):616-25.
99. Puren J. Place des inhibiteurs de Janus Kinase dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. :137.
100. Les inhibiteurs de Janus kinase dans la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-besancon.fr/le-chu/actualites-du-chu/actualite/les-inhibiteurs-de-janus-kinase-dans-la-polyarthrite-rhumatoide.html>
101. Full Text PDF [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa1310476>
102. At a glance: The ORAL trials of tofacitinib for the treatment of RA [Internet]. *rheumatology.medicinematters.com*. 2017 [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://rheumatology.medicinematters.com/rheumatoid-arthritis-tofacitinib/oral-trials-of-tofacitinib/13335124>
103. ORAL Surveillance: Tofacitinib fails to show noninferiority vs TNF inhibitors for MACE, malignancy risk [Internet]. *rheumatology.medicinematters.com*. 2021 [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://rheumatology.medicinematters.com/acr-2021/rheumatoid-arthritis/oral-surveillance-tofacitinib-tnf-inhibitors/19850972>
104. Atzeni F, Popa CD, Nucera V, Nurmohamed MT. Safety of JAK inhibitors: focus on cardiovascular and thromboembolic events. *Expert Rev Clin Immunol*. 4 mars 2022;18(3):233-44.

105. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis*. juin 2022;81(6):798-804.
106. Actualité - Retour d'information sur le PRAC de novembre 2022 (24 - 27 octobre) - ANSM [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2022-24-27-octobre>
107. Quel avenir pour les inhibiteurs de JAK ? | Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/rhumatologie/quel-avenir-pour-les-inhibiteurs-de-jak>
108. Truchetet ME, Prati C, Avouac J. Quelle place pour les inhibiteurs de JAK en 2022 ? *Rev Rhum* [Internet]. 7 oct 2022 [cité 5 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833022002034>
109. Rhumatisme psoriasique - Troubles osseux, articulaires et musculaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/maladies-articulaires/rhumatisme-psoriasique>
110. Spondylarthrite ankylosante - Troubles osseux, articulaires et musculaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/maladies-articulaires/spondylarthrite-ankylosante>
111. Arthrite juvénile idiopathique - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/arthrite-juv%C3%A9nile-idiopathique/arthrite-juv%C3%A9nile-idiopathique>
112. Arthrite juvénile idiopathique - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/4056/arthrite_juvenile_idiopathique/prise_en_charge
113. Les nouvelles molécules orales dans les MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/mici-les-nouvelles-molecules-orales/>
114. JAKAVI 15 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/jakavi_15_mg_cp-121239.html#pharmacodynamie
115. Myélofibrose - Troubles du sang [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/syndromes-my%C3%A9loprolif%C3%A9ratifs/my%C3%A9lofibrose>
116. Traitements systémiques émergents de la dermatite atopique [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 3 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-600/traitements-systemiques-emergents-de-la-dermatite-atopique>
117. Dermatite atopique de l'adulte : CIBINQO, nouvel inhibiteur de janus kinase [Internet]. VIDAL. [cité 3 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29838-dermatite-atopique-de-l-39-adulte-cibinqo-nouvel-inhibiteur-de-janus-kinase.html>

118. Deux essais randomisés montrent les effets du Ruxolitinib 1,5% crème dans le vitiligo [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/actualite/deux-essais-randomises-montrent-les-effets-du-ruxolitinib-15-creme-dans-le-vitiligo>
119. Lilly entreprend un essai clinique de phase III sur le baricitinib chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.lilly.ca/fr-CA/nouvelles/communiques-de-presse/20.06.18-phase-3-baricitinib-covid>



Lettre aux professionnels de santé

24 mars 2021

▼XELJANZ (tofacitinib) : LES RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES D'UN ESSAI CLINIQUE INDIQUENT UNE AUGMENTATION DU RISQUE D'ÉVÈNEMENTS CARDIOVASCULAIRES INDÉSIRABLES MAJEURS ET DE TUMEURS MALIGNES (À L'EXCLUSION DU CANCER CUTANÉ NON-MÉLANOME) AVEC TOFACITINIB EN COMPARAISON AUX ANTI-TNF-alpha.

Information destinée aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie et en hépato-gastroentérologie

Madame, Monsieur,

Pfizer Europe MA EEIG, en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes :

Résumé

- **Les données préliminaires d'un essai clinique terminé chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (A3921133) suggèrent un risque plus élevé des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et de tumeurs malignes (à l'exclusion du cancer cutané non mélanome (CCNM)) avec le tofacitinib en comparaison aux patients traités avec un anti-TNF-alpha.**
- **Veillez continuer à tenir compte des bénéfices et des risques du tofacitinib lorsque vous décidez de prescrire ce médicament ou de le maintenir pour les patients. Veillez continuer à suivre les recommandations de l'information produit (RCP, étiquetage et notice) du tofacitinib.**
- **Veillez conseiller aux patients de ne pas arrêter tofacitinib sans avoir consulté au préalable leur médecin et de s'adresser à ce dernier s'ils ont des questions ou des préoccupations.**
- **L'évaluation des données de l'étude A3921133 et de leur impact potentiel sur l'information produit du tofacitinib est actuellement en cours par l'EMA, et les conclusions ainsi que les recommandations seront communiquées dès que cette évaluation sera complétée.**

Informations complémentaires

Le tofacitinib est un inhibiteur de JAK et est indiqué dans les situations suivantes :

- patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ou de rhumatisme psoriasique (RP) actif modéré à sévère ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*).
- patients adultes atteints de rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Patients atteints de PR : Étude de sécurité à long terme A3921133

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est une vaste étude (N=4362) randomisée contre comparateur actif évaluant la sécurité de tofacitinib à deux doses (5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour) par rapport à un anti-TNF α chez des sujets atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (défini dans le protocole comme étant un tabagisme actif, une hypertension artérielle, un taux de lipoprotéines de haute densité [HDL] <40 mg/dL, un diabète sucré, des antécédents de coronaropathie, des antécédents familiaux de coronaropathie précoce, des manifestations extra-articulaires associées à la PR), dont certains sont également des facteurs de risque connus de malignité.

Les co-critères principaux d'évaluation de cette étude étaient la survenue des MACE et des tumeurs malignes (à l'exclusion du CCNM) adjudiquées. Il s'agit d'une étude dont la puissance statistique est événement-dépendante qui nécessitait également le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans. Les critères de non-infériorité présélectionnés n'étaient pas remplis pour ces co-critères principaux d'évaluation et l'essai clinique n'a pas pu démontrer que le tofacitinib est non-inférieur aux anti-TNF α . Les résultats suggèrent que ces risques sont associés aux deux posologies approuvées (5 mg deux fois par jour, et 10 mg deux fois par jour, qui n'est approuvé que pour la RCH).

Les analyses principales incluaient 135 sujets présentant des MACE et 164 sujets présentant des tumeurs malignes (à l'exclusion des CCNM). L'infarctus du myocarde est l'événement le plus fréquemment rapporté des MACE. La tumeur maligne la plus fréquemment rapportée (à l'exclusion des CCNM) est le cancer du poumon. Chez les sujets présentant une prévalence plus élevée de facteurs de risque connus de MACE et de malignité (par exemple, âge plus avancé, tabagisme), une survenue plus importante d'événements a été observée dans tous les groupes de traitement.

MACE adjudiqués*

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour **	Tofacitinib doses combinées	Anti-TNFα
Nombre total de sujets	1455	1456	2911	1451
Nombre de sujets présentant un premier évènement pendant la période à risque*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Patients-années	5166,32	4871,96	10038,28	5045,27
IR (IC à 95%) (nombre de sujets avec évènements/100 patients- années)	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (IC à 95%) pour tofacitinib vs anti-TNFα	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

(*) Basé sur le modèle de risque proportionnel de Cox

(**) Le groupe de traitement à 10 mg deux fois par jour comprend les patients qui sont passés de 10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour suite à l'amendement de l'étude en février 2019.

(***) La période à risque va du début du traitement jusqu'à 60 jours après la dernière dose.

(****) Le critère de non-infériorité n'a pas été atteint pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib à un anti-TNFα puisque la limite supérieure de l'IC à 95 % dépassait le seuil de non-infériorité prédéfini de 1,8, c'est-à-dire 1,94 >1,8.

PP-XEL-FRA-0310

Tumeurs malignes à l'exclusion du CCNM adjudiquées*

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour **	Tofacitinib doses combinées	Anti-TNFα
Nombre total de sujets	1455	1456	2911	1451
Nombre de sujets présentant un premier évènement pendant la période à risque*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Patients-années	5491,48	5311,71	10803,19	5482,30
IR (IC à 95%) (nombre de sujets avec	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)

évènements/100 patients-années)			
HR (IC à 95%) pour tofacitinib vs anti-TNF α	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****

(*) Basé sur le modèle de risqué proportionnel de Cox

(**) Le groupe de traitement à 10 mg deux fois par jour comprend les patients qui sont passés de 10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour suite à l'amendement de l'étude en février 2019.

(***) La période à risque comprenait tout le suivi disponible, quelle que soit l'exposition au traitement.

(****) Le critère de non-infériorité n'a pas été atteint pour la comparaison primaire des doses combinées de tofacitinib à un anti-TNF α puisque la limite supérieure de l'IC à 95 % dépassait le seuil de non-infériorité prédéfini de 1,8, c'est-à-dire 2,09 > 1.8.

L'évaluation des données de l'étude A3921133 et de leur impact potentiel sur l'information produit du tofacitinib est actuellement en cours par l'EMA. Les conclusions et les recommandations définitives seront communiquées dès que cette évaluation sera complétée.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.



Pour plus d'informations sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donneespublique.medicaments.gouv.fr.

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Point de contact

Information médicale de Pfizer au : +33 (0)1 58 07 34 40 ou www.pfizermedicalinformation.fr

Sincères salutations,

MAMMAR Nadir

Franck Le Breguero

Tamas Koncz, MD, MSc, PhD Dr Nadir Mammar Franck Le Breguero
 Chief Medical Officer, Inflammation Directeur Médical Inflammation et
 Pharmacien Responsable and Immunology Immunologie Pfizer
 Pfizer Inc Pfizer

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

PP-XEL-FRA-0310

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : LE BLANC
Prénom : Lucie

Titre de la thèse : La place des inhibiteurs de Janus Kinases dans la polyarthrite rhumatoïde

Mots-clés :

Polyarthrite rhumatoïde, médicaments innovants, traitements de fonds, biothérapies

Résumé :

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie inflammatoire chronique. Elle se caractérise par des douleurs, une sensation de raideur et des gonflements au niveau des articulations. On distingue les médicaments qui vont soulager les symptômes de la maladie, les traitements de crise des traitements de fond qui sont là pour freiner la propagation de la maladie. Dans la catégorie des traitements, les options thérapeutiques sont assez variées.

En 2012, le premier inhibiteur de JAK, le Tofacitinib, arrive sur le marché. Les anti – JAK viennent s'ajouter à l'arsenal thérapeutique déjà disponible pour la prise en charge de la PR. Les inhibiteurs de JAK apportent avec eux un côté novateur, notamment la voie orale, leur non-immunogénicité et leur production par synthèse chimique. Les anti - JAK annonçaient une nouvelle ère dans la prise en charge de la PR. Cependant, plusieurs alertes sanitaires ont stoppé net le développement de cette nouvelle classe médicamenteuse. En effet, des signalements concernant une augmentation du risque de développer un cancer, une augmentation des problèmes cardiovasculaires sont remontés par les autorités sanitaires. C'est toute la classe des anti – JAK qui doit être réévaluée pour savoir si la balance bénéfique risque reste favorable à leur prescription.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Docteur Emmanuel HERMANN, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Julie DEMARET
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier – CHU de Lille,
Faculté de pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) :

Monsieur le Docteur Nicolas K. KAMBIA, Maître de conférences des Universités,
Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Monsieur le Docteur Pierre WALKOWIAK, Docteur en pharmacie, Pharmacien
d'officine, Valenciennes