

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 17

13 décembre 2021

ML
1637

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments pour traiter la polyarthrite rhumatoïde.....p. 129

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)

Ou appelez le service à la clientele: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 17 (ML 1637)

13 décembre 2021

ML
1637

DANS CE NUMÉRO

Médicaments pour traiter la polyarthrite rhumatoïde.....p. 129

► Médicaments pour traiter la polyarthrite rhumatoïde

TABLEAUX DANS CE NUMÉRO

Quelques ARMM classiques contre la polyarthrite rhumatoïde	p. 130
Quelques agents biologiques et inhibiteurs de la JAK contre la PR	p. 132
Tableau développé : Quelques ARMM classiques contre la PR (en anglais)	en ligne
Tableau développé : Quelques agents biologiques et inhibiteurs de la JAK contre la PR (en anglais)	en ligne

La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche 0,5 % des adultes américains; elle est environ 2,5 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes¹. Les lignes directrices de l'*American College of Rheumatology* pour le traitement de la PR ont récemment été mises à jour². L'objectif du traitement consiste à réduire au minimum l'activité de la maladie et de prévenir les lésions articulaires irréversibles.

ARMM CLASSIQUES – Les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) sont utilisés pour le traitement initial de la PR. En général, l'effet analgésique des ARMM n'est pas immédiat, mais avec le temps, les ARMM maîtrisent les symptômes et ont montré pouvoir retarder, voire stopper l'évolution de la maladie. Le méthotrexate est le médicament de choix chez les patients dont l'atteinte est modérément ou sévèrement évolutive. Dans les cas d'atteinte légère, certains cliniciens préfèrent entreprendre le traitement par l'hydroxychloroquine et/ou la sulfasalazine.

Méthotrexate – Même à faibles doses, le méthotrexate soulage les symptômes, limite les dommages articulaires et améliore l'état du patient. L'effet antirhumatismal du méthotrexate se manifeste habituellement en 6 semaines après le début du traitement, mais il peut parfois se faire attendre plusieurs mois. La toxicité survient plus souvent chez les patients atteints d'insuffisance rénale; le médicament n'est pas recommandé chez les patients dont la ClCr < 30 mL/min. En général, le méthotrexate ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante ou qui consomment de l'alcool en grandes quantités. Les taux de transaminases hépatiques doivent être mesurés avant et durant le traitement. Il faut effectuer le dépistage de l'hépatite B ou C active avant d'entreprendre le traitement par le méthotrexate.

Points clés : Traitement de la polyarthrite rhumatoïde

- Un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) doit être utilisé pour le traitement initial de la polyarthrite rhumatoïde (PR).
- Le méthotrexate est le médicament de choix pour le traitement initial chez les patients dont l'atteinte est modérément ou sévèrement évolutive.
- L'hydroxychloroquine et/ou la sulfasalazine peuvent être utilisées pour le traitement initial chez les patients dont l'atteinte est légèrement évolutive.
- Si les doses maximales tolérées de méthotrexate ne sont pas suffisamment efficaces, il faut ajouter un agent biologique, tel qu'un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF).
- Une trithérapie associant le méthotrexate, l'hydroxychloroquine et la sulfasalazine peut être utilisée plutôt que d'ajouter un agent biologique.
- Les inhibiteurs de la janus kinase (JAK) sont réservés aux cas où un ou plusieurs inhibiteurs du TNF se sont montrés inefficaces ou mal tolérés.
- Une brève corticothérapie (< 3 mois) peut être envisagée chez les patients dont les symptômes doivent être soulagés pendant la phase d'instauration d'un ARMM, mais elle augmente le risque d'infection et cause d'autres effets indésirables graves.

Effets indésirables – À faibles doses, le méthotrexate est habituellement bien toléré, mais il peut causer stomatite, anorexie, nausées, vomissements, crampes abdominales, fatigue, hausse de l'aminotransférase et fibrose hépatique. Le méthotrexate est un antifolique qui est toxique pour les cellules qui se divisent rapidement; la surveillance périodique de la formule sanguine complète et la supplémentation en acide folique ou folinique sont recommandées durant le traitement. La myélosuppression grave est rare en l'absence de surdosage (p. ex. si le médicament est administré tous les jours au lieu d'une fois par semaine) ou d'insuffisance rénale grave. Le méthotrexate a rarement été associé à des affections de type lymphome, qui régressent souvent à l'arrêt du médicament. La pneumonite interstitielle, parfois grave, survient chez < 1 % des patients.

Interactions médicamenteuses – Le triméthoprime et les autres médicaments qui interfèrent avec le métabolisme de l'acide folique pourraient intensifier la myélosuppression causée par le méthotrexate. L'alcool ou d'autres médicaments hépatotoxiques pris en concomitance augmentent le risque d'hépatotoxicité.

Tableau 1. Quelques ARMM classiques pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût Canada ⁷
Méthotrexate, oral – générique <i>Trexall</i> (Duramed/Barr) <i>Xatmep</i> (Silvergate)	co. à 2,5 mg co. à 5, 7,5, 10, 15 mg sol. orale de 2,5 mg/mL	Initiale : 7,5-15 mg PO 1 f.p.s. ³ Entretien : 7,5-25 mg PO 1 f.p.s. ³	17,10 \$ 96,60 195,30	19,00 \$ N.H.C. N.H.C.
Méthotrexate (Pfizer)	co. à 10 mg		N.D.	85,70 ⁹
Méthotrexate, par injection – générique <i>Otrexup</i> (Antares)	fioles de 25 mg/mL ⁸ auto-injecteurs de 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25 mg/0,4 mL	Initiale : 7,5 mg IM ou SC 1 f.p.s. ⁴ Entretien : 10-25 mg IM ou SC 1 f.p.s. ⁴	6,40 649,80	23,60 N.H.C.
<i>Reditrex</i> (Cumberland)	seringues préremplies de 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25 (25 mg/mL)		300,00	N.H.C.
<i>Rasuvo</i> (Medac)	auto-injecteurs de 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 30 mg (50 mg/mL)	Initiale : 7,5 mg IM ou SC 1 f.p.s. ⁴ Entretien : 10-30 mg IM ou SC 1 f.p.s. ⁴	509,00	N.H.C.
<i>Metोजect</i> (Medexus)	seringues préremplies de 7,5 mg/0,75 mL, 10 mg/1 mL, 15 mg/1,5 mL, 17,5 mg/ 0,35 mL, 20 mg/0,4 mL, 22,5 mg/0,45 mL, 25 mg/0,5 mL		N.D.	118,50
Sulfate d'hydroxychloroquine – générique <i>Plaquenil</i> (Sanofi-Aventis; Concordia aux É.-U.)	co. à 200 mg	200-400 mg (max. 5 mg/kg de poids corporel) PO 1 f.p.j.	36,80 331,10	4,70 19,90
Sulfasalazine – générique ⁵ <i>Salazopyrin</i> (Pfizer)	co. à 500 mg	Initiale : 3-4 g/j en dose PO fractionnée Entretien : 2 g/j en dose PO fractionnée	33,00 N.D.	32,10 44,30
libération retardée – générique <i>Salazopyrin EN</i> (Pfizer)	co. entérosolubles à LR à 500 mg co. entérosolubles à LR à 500 mg		31,10 N.D.	48,90 67,50
Léflunomide – générique <i>Arava</i> (Sanofi)	co. à 10, 20 mg	Initiale : 100 mg PO 1 f.p.j. x 3 jours ⁶ Entretien : 10-20 mg PO 1 f.p.j.	59,70 1360,70	60,00 350,30

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non disponible aux É.-U.; f.p.s. : fois par semaine; f.p.j. : fois par jour; PO : par la bouche; IM : intra-musculaire; SC : sous-cutané; LR : libération retardée

- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours ou 4 semaines à la dose d'entretien habituelle la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 octobre 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- La dose de méthotrexate peut être fractionnée en 3 prises chez les patients qui ne tolèrent pas la dose unique. La dose peut être augmentée jusqu'à 25 mg 1 fois par semaine sur une période d'un ou deux mois. Une dose cible de 15-25 mg/semaine est préférable.
- Otrexup* et *Rasuvo* ne sont pas homologués par la FDA pour administration intra-musculaire.
- Non homologué par Santé Canada ou la FDA pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- Quelques experts-cliniciens omettent le traitement initial en raison de l'intolérance gastro-intestinale et du risque d'hépatotoxicité et de myélosuppression.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours ou 4 semaines à la dose d'entretien habituelle la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, octobre 2021).
- Aussi commercialisé au Canada en fioles de 10 mg/mL et en seringues préremplies de 7,5, 10, 15, 20, 25 mg.
- Prix pour une dose de 10 mg 1 fois par semaine.

Hydroxychloroquine – L'antipaludique hydroxychloroquine est modérément efficace chez les patients dont l'atteinte est légère et il est habituellement bien toléré. L'hydroxychloroquine peut être utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments, en particulier le méthotrexate et la sulfasalazine.

Effets indésirables – L'hydroxychloroquine cause nausées et douleurs épigastriques. L'hémolyse peut se produire chez les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). La rétinopathie est possible; le risque est faible durant les 5 premières années d'utilisation si la dose quotidienne est ≤ 5 mg/kg. Un examen ophtalmologique complet est recommandé avant le début du traitement ou juste après, et périodiquement par la suite^{3,4}. Des cas potentiellement mortels d'hypoglycémie, de cardiomyopathie, d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été signalés.

Interactions médicamenteuses – L'administration concomitante d'hydroxychloroquine et d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT ou causer l'hypoglycémie accroît le risque de ces effets indésirables. L'antagoniste des récepteurs H₂ cimétidine augmente l'exposition à l'hydroxychloroquine; il faut donc éviter de les administrer ensemble⁵. La coadministration avec le tamoxifène augmente le risque de toxicité rétinienne⁶.

Sulfasalazine – L'aminosalicylé sulfasalazine a montré pouvoir prévenir l'érosion des articulations. Un traitement de deux à trois mois est souvent nécessaire avant d'observer les effets bénéfiques. La sulfasalazine peut être utilisée seule ou en association avec l'hydroxychloroquine et/ou le méthotrexate.

Effets indésirables – La sulfasalazine cause nausées, anorexie et éruptions cutanées. Les comprimés entérosolubles à libération retardée atténuent les effets indésirables gastro-intestinaux. Des réactions graves, telles qu'hépatite, leucopénie et agranulocytose sont rares et surviennent généralement durant les 3 premiers mois du traitement; une FSC et des tests de la fonction hépatique sont indiqués avant d'entreprendre un traitement par la sulfasalazine puis toutes les 2 semaines durant les 3 premiers mois du traitement. Un syndrome lupoïde a été rapporté. L'hémolyse peut survenir chez les patients qui présentent un déficit en G6PD. Le nombre de spermatozoïdes peut diminuer durant le traitement, mais il revient à la normale après l'arrêt du traitement.

Interactions médicamenteuses – L'administration concomitante d'antiacides pourrait entraîner la dissolution prématurée de l'enrobage sensible au pH des comprimés de sulfasalazine à libération retardée. En théorie, une interaction semblable pourrait se produire avec les

inhibiteurs de la pompe à protons ou les antagonistes des récepteurs H₂. La sulfasalazine pourrait réduire l'absorption de la digoxine.

Léflunomide – L'inhibiteur de la synthèse des pyrimidines léflunomide peut être utilisé en remplacement du méthotrexate. Il soulage les symptômes, limite les lésions articulaires et améliore la fonction motrice chez les patients atteints de PR⁷.

Effets indésirables – La diarrhée survient fréquemment à l'emploi du léflunomide. Alopécie réversible, éruption cutanée, hypertension, myélosuppression et hépatotoxicité sont aussi possibles. Anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, perte pondérale, maladie pulmonaire interstitielle, neuropathie périphérique et vasculite leucocytoclasique se sont produits rarement. Si le léflunomide doit être arrêté, la cholestyramine (*Olestyr* [*Questran* aux É.-U.] et autres) doit être administrée pour lier et éliminer le médicament; sans cholestyramine, le léflunomide reste détectable dans le sérum pendant jusqu'à 2 ans.

Interactions médicamenteuses – Le léflunomide est métabolisé *in vitro* par les CYP1A2, 2C19 et 3A4. L'administration concomitante de rifampine, un inducteur des CYP, augmente les concentrations sériques du térléflunomide, qui est le métabolite actif du léflunomide. Le térléflunomide pourrait réduire l'effet anticoagulant de la warfarine. L'emploi de léflunomide avec des contraceptifs oraux augmente les concentrations sériques d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel. Le léflunomide augmente les concentrations sériques des substrats du CYP2C8 (p. ex. pioglitazone), de l'OAT3 (p. ex. ciprofloxacine), de la BCRP (p. ex. rosuvastatine) ou de l'OATP1B1/3 (p. ex. rifampine). La dose quotidienne maximale de rosuvastatine chez les patients sous le léflunomide est de 10 mg. Les effets hépatotoxiques seraient additifs si le léflunomide est utilisé avec le méthotrexate.

AGENTS BIOLOGIQUES ET INHIBITEURS DE JAK – Les ARMM biologiques et les inhibiteurs de la janus kinase (JAK), qui sont des ARMM synthétiques ciblés, sont généralement réservés au traitement de la PR qui ne répond pas adéquatement au méthotrexate. Les différences d'efficacité entre ces médicaments semblent être mineures⁸.

Inhibiteurs du TNF – Le facteur de nécrose tumorale (TNF) est une cytokine proinflammatoire présente dans la synoviale des patients atteints de PR. Cinq inhibiteurs du TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab et infliximab) ont reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA pour le traitement de la PR. Ils soulagent tous les symptômes de la PR et sont plus efficaces que le méthotrexate en monothérapie pour limiter la destruction des articulations. Les inhibiteurs du TNF agissent plus rapidement que les ARMM classiques; certains patients rapportent une amélioration substantielle après la première dose. Les inhibiteurs du TNF en association avec le méthotrexate ont des bienfaits synergiques.

Il n'existe pas d'études comparatives directes entre les différents inhibiteurs du TNF, mais leur efficacité et leur tolérabilité semblent être comparables. Les patients qui ne

répondent pas à un inhibiteur du TNF pourraient répondre à un autre. La demi-vie de l'étanercept est courte, ce qui rend la toxicité, si elle survient, relativement brève. Pour le traitement de la PR, l'infliximab et le golimumab sont homologués par Santé Canada et la FDA seulement en association avec le méthotrexate.

Effets indésirables – Les réactions au point d'injection (p. ex. érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur, enflure) ou des réactions à la perfusion (p. ex. fièvre, urticaire, dyspnée, hypotension) sont possibles à l'emploi des inhibiteurs du TNF. Les cytopénies sont rares.

Les inhibiteurs du TNF augmentent le risque d'infections graves, notamment de zona, de réactivation et de dissémination de la tuberculose, d'infections fongiques invasives ou disséminées et d'autres infections opportunistes. Un test cutané à la tuberculine ou un test de libération de l'interféron gamma est recommandé avant le début du traitement puis périodiquement. L'inhibition du TNF est également associée à la réactivation du virus de l'hépatite B.

Des cancers, en particulier des lymphomes, ont été observés avec les inhibiteurs du TNF, mais un lien de causalité n'a pas été établi. La PR est elle-même un facteur de risque de lymphome.

Dans de rares cas, les inhibiteurs du TNF pourraient paradoxalement causer des atteintes auto-immunes et auto-inflammatoires, notamment le lupus, le psoriasis, la sarcoïdose et des affections démyélinisantes comme la sclérose en plaques, la névrite optique et le syndrome de Guillain-Barré. Les patients déjà atteints d'une affection démyélinisante ne doivent pas recevoir un inhibiteur du TNF. Ceux-ci sont également contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA.

Inhibiteurs du récepteur de l'IL-6 – Le **sarilumab** est un anticorps monoclonal humain qui cible le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6). Il s'est montré être efficace en association avec le méthotrexate pour traiter les patients dont l'atteinte était réfractaire au méthotrexate ou à un inhibiteur du TNF. Administré en monothérapie à des patients qui n'avaient pas répondu adéquatement au méthotrexate ou qui ne le toléraient pas, il s'est montré plus efficace que l'adalimumab^{9,10}.

Le **tocilizumab** est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le récepteur de l'IL-6¹¹. Une amélioration clinique est survenue chez quelques patients atteints de PR en aussi peu que deux semaines après l'instauration du traitement. Dans une étude clinique, le tocilizumab en monothérapie s'est montré être significativement plus efficace que l'adalimumab pour réduire les scores d'activité de la maladie¹². Chez les patients atteints de PR évolutive malgré un traitement par le méthotrexate, le tocilizumab en monothérapie serait aussi efficace que le tocilizumab associé au méthotrexate¹³. Aucune étude n'a directement comparé le sarilumab au tocilizumab.

Effets indésirables – Des réactions au point d'injection, l'hypertension, la neutropénie, la hausse des transaminases

Tableau 2. Quelques agents biologiques et inhibiteurs de la JAK contre la polyarthrite rhumatoïde

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁸
Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)				
Adalimumab ³ – <i>Humira</i> (AbbVie)	seringues de 10 mg/0,1 mL, 10 mg/0,2 mL, 20 mg/0,2 mL, 20 mg/0,4 mL; stylos et seringues préremplis de 40 mg/0,4 mL, 40 mg/0,8 mL ¹⁹	40 mg SC q2 sem.	5968,20 \$	1657,30 \$
<i>Amgevita</i> ²⁰ (Amgen)	stylos et seringues préremplis de 20 mg/0,4 mL, 40 mg/0,8 mL		N.D.	994,40
<i>Hyrimoz</i> ²⁰ (Sandoz)			N.D.	994,40
<i>Idacio</i> ²⁰ (Fresenius Kabi)			N.D.	994,40
<i>Hadlima</i> ²⁰ (Samsung Bioepis)	stylos et seringues préremplis de 40 mg/0,8 mL		N.D.	994,40
<i>Hulio</i> ²⁰ (BGP Pharma)			N.D.	994,40
Certolizumab pégol – <i>Cimzia</i> (UCB)	foies à dose unique de 200 mg; seringues de 200 mg/mL ²¹	Initiale : 400 mg SC à 0, 2 et 4 sem. Entretien : 200 mg SC q2 sem. ou 400 mg SC q4 sem.	4815,60	1402,10
Étanercept ³ – <i>Enbrel</i> (Amgen)	flacons multidoses de 25 mg; seringues de 25 mg/0,5 mL, 50 mg/mL; auto-injecteurs de 50 mg/mL ²³	25 mg SC 2 f.p.s. ou 50 mg SC 1 f.p.s.	5968,20	1713,30
<i>Brenzys</i> ²² (Samsung Bioepis)	seringues préremplies et auto-injecteurs de 50 mg/mL		N.D.	1017,00
<i>Erelzi</i> ²² (Sandoz)	stylos et seringues préremplis de 25 mg/mL, 50 mg/mL		N.D.	1017,00
Golimumab ⁴ – <i>Simponi</i> (Janssen)	seringues et auto-injecteurs de 50 mg/0,5 mL, 100 mg/mL	50 mg SC 1 f.p.m.	5266,70	1640,70
<i>Simponi IV</i> ; <i>Simponi Aria</i> aux É.-U.	foies à dose unique de 50 mg	Initiale : 2 mg/kg IV à 0 et 4 sem. Entretien : 2 mg/kg IV q8 sem.	5997,60 ⁵	2783,40 ⁵
Infliximab ⁴ – <i>Remicade</i> (Janssen)	foies à dose unique de 100 mg	Initiale : 3 mg/kg IV à 0, 2 et 6 sem. Entretien : 3 mg/kg IV q8 sem. ⁷	3503,50 ⁵	3125,60 ⁵
Infliximab-axxq – <i>Avsola</i> (Amgen) ⁶			1500,00 ⁵	1560,40 ⁵
Infliximab-dyyb – <i>Inflectra</i> (Celltrion) ⁶			2838,80 ⁵	1661,60 ⁵
Infliximab-abda – <i>Renflexis</i> (Samsung Bioepis; Merck aux É.-U.) ⁶			2260,20 ⁵	1560,40 ⁵
<i>Remsima SC</i> (Celltrion)	seringues préremplies de 120 mg/mL	Entretien : 120 mg SC q 2 sem. à compter de 4 sem. après les 2 doses d'induction IV	N.D.	1364,30

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non disponible aux É.-U.; ER : libération prolongée; SC : sous-cutané; IV : intraveineuse

- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours ou de 4 semaines à la posologie d'entretien habituelle la plus faible pour un patient de 70 kg; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 octobre 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Des biosimilaires ont reçu l'homologation de la FDA, mais ne sont pas encore commercialisés.
- Homologué par Santé Canada et la FDA en association avec le méthotrexate seulement.
- Prix d'un traitement de 8 semaines.
- Biosimilaire de l'infliximab (*Remicade*)
- Certains patients pourraient nécessiter des doses plus fortes (jusqu'à 10 mg/kg toutes les 8 semaines) ou plus fréquentes (jusqu'à toutes les 4 semaines).
- Homologué par Santé Canada et la FDA chez les patients pour lesquels la réponse à ≥ 1 ARMM est inadéquate ou qui ne les tolèrent pas.
- Toutes les semaines chez les patients de ≥ 100 kg.
- Chez les patients de < 100 kg, le tocilizumab peut être administré une fois toutes les deux semaines.
- Homologué par Santé Canada et la FDA seulement en association avec le méthotrexate chez les patients dont la réponse à ≥ 1 inhibiteur du TNF est inadéquate.
- Biosimilaire du rituximab (*Rituxan*).
- Le traitement peut être repris toutes les 16-24 semaines. La méthylprednisolone à 100 mg, ou son équivalent, perfusée par voie i.v. pendant 30 minutes avant le rituximab réduit l'incidence et la gravité des réactions liées à la perfusion.

sériques et la dyslipidémie peuvent survenir avec le tocilizumab; il est recommandé de surveiller la FSC, la lipidémie et le taux d'enzymes hépatiques. Des infections graves et des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, surviennent rarement. Des perforations du tube digestif distal ont été rapportées, principalement chez les patients qui présentaient des antécédents de diverticulite.

Autres agents biologiques – Le **rituximab** est un anticorps monoclonal chimérique (murin/humain) qui cible le CD-20, un antigène de surface des lymphocytes B, et entraîne la déplétion de cellules B et le ralentissement de la production d'immunoglobuline. Il s'est montré être efficace chez les patients atteints de PR n'ayant pas répondu adéquatement au méthotrexate et/ou à un inhibiteur du TNF^{14,15}. Le rituximab est homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement de la PR seulement en association avec le méthotrexate.

Des réactions mortelles sont possibles dans les 24 heures suivant le début d'une perfusion par le rituximab. Des réactions mucocutanées graves, la réactivation du virus de l'hépatite B et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) due au virus JC, souvent mortelle, ont également été signalées.

L'**abatacept** est une protéine de fusion obtenue par génie génétique qui perturbe l'activation des lymphocytes T¹⁶. Il peut être administré en monothérapie ou en association avec un ARMM classique. En monothérapie, il s'est montré être efficace pour le traitement de la PR réfractaire au méthotrexate ou à un inhibiteur du TNF. Dans une étude comparative (AMPLE), l'efficacité de l'abatacept était non inférieure à celle de l'adalimumab pour le traitement de la PR réfractaire au méthotrexate¹⁷.

Des céphalées, étourdissements et (rarement) réactions anaphylactoïdes peuvent survenir dans l'heure qui suit le

Tableau 2. Quelques agents biologiques et inhibiteurs de la JAK contre la polyarthrite rhumatoïde (suite)

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁸
Inhibiteurs de l'interleukine (IL-6)				
Sarilumab ⁸ – Kevzara (Sanofi-Aventis; Sanofi/Regeneron aux É.-U.)	stylos et seringues préremplis de 150 mg/1,14 mL, 200 mg/1,14 mL	200 mg SC q2 sem.	3206,80 \$	1400,00 \$ ²⁶
Tocilizumab ^{8,24} – Actemra (Hoffman-LaRoche; Genentech aux É.-U.) Actemra; Actemra Actpen aux É.-U.	fioles à dose unique de 80, 200, 400 mg auto-injecteurs de 162 mg/0,9 mL	Initiale : 4 mg/kg IV q4 sem. Entretien : 8 mg/kg IV q4 sem. Initiale : 162 mg SC q2 sem. ⁹ Entretien : 162 mg SC 1 f.p.s. ¹⁰	3458,70 4304,10	144,40 1514,60
Autres agents biologiques				
Rituximab ¹¹ – Rituxan (Genentech) Rituximab-arrx – Riabni (Amgen) ¹² Rituximab-pvvr – Ruxience (Pfizer) ¹² Rituximab-abbs – Truxima (Celltrion; Cephalon aux É.-U.) ¹² Riximyo (Sandoz) ¹²	fioles à usage unique de 100, 500 mg	1000 mg IV 2 fois, à intervalle de 2 sem. ¹³	18 790,40 ¹⁴ 14 336,00 ¹⁴ 14 336,00 ¹⁴ 16 911,00 ¹⁴	10 176,70 ¹⁴ 6266,70 ¹⁴ 6266,70 ¹⁴ 6266,70 ¹⁴
Abatacept – Orencia (BMS)	fioles à usage unique de 250 mg	500, 750 ou 1000 mg IV à 0, 2 et 4 sem., puis q4 sem. ¹⁵	2456,90	1055,70
	seringues et auto-injecteurs de 50 mg/0,4 mL, 87,5 mg/0,7 mL, 125 mg/mL ²⁵	125 mg SC 1 f.p.s. ¹⁶	4850,50	1577,40
Inhibiteurs de la janus kinase (JAK)¹⁷				
Baricitinib – Olumiant (Lilly)	co. à 2 mg	2 mg PO 1 f.p.j.	2378,40	1611,00
Tofacitinib – Xeljanz (Pfizer) Xeljanz XR	co. à 5 mg	5 mg PO 2 f.p.j.	4930,50	1516,60
	co. ER à 11 mg	11 mg PO 1 f.p.j.	4930,50	1516,60
Upadacitinib – Rinvoq (Abbvie)	co. ER à 15 mg	15 mg PO 1 f.p.j.	5280,50	1540,70
N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non disponible aux É.-U.; ER : libération prolongée; SC : sous-cutané; PO : par la bouche; IV : intraveineuse				
14. Prix pour 2 doses de 1000 mg.				
15. La dose est de 500 mg chez les patients de < 60 kg, de 750 mg chez les patients de 60 à 100 kg, et de 1000 mg chez les patients de > 100 kg.				
16. Si elle est administrée après la dose d'attaque initiale i.v., la première injection de 125 mg s.c. doit être administrée dans les 24 h suivant la dose d'attaque i.v. (voir la note 12 pour la dose d'attaque recommandée).				
17. Les inhibiteurs de la JAK sont réservés aux patients qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins un inhibiteur du TNF.				
18. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours ou de 4 semaines à la posologie d'entretien habituelle la plus faible pour un patient de 70 kg en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, octobre 2021).				
19. Commercialisé au Canada en stylos et seringues préremplis de 20 mg/0,2 mL et 40 mg/0,8 mL.				
20. Biosimilaire de l'adalimumab (Humira).				
21. Commercialisé au Canada en stylos et seringues préremplis de 200 mg/mL.				
22. Biosimilaire de l'éta nercept (Enbrel).				
23. Commercialisé au Canada en fioles multidoses de 25 mg; et en seringues préremplies et auto-injecteurs de 50 mg/mL.				
24. Homologué par Santé Canada en monothérapie ou en association avec le méthotrexate ou un autre ARMM.				
25. Commercialisé au Canada en seringues préremplies de 125 mg/mL.				
26. Prix obtenu auprès de la Liste des médicaments de la RAMQ. Consultée le 29 septembre 2021.				

début de la perfusion d'abatacept. L'abatacept augmenterait le risque d'infections graves telles que pneumonie, pyélonéphrite, cellulite et diverticulite.

Inhibiteurs de JAK – Le **tofacitinib**, le **baricitinib** et l'**upadacitinib** sont des ARMM synthétiques ciblés administrés par voie orale pour inhiber la janus kinase (JAK), un important médiateur de signalisation de diverses voies d'activation immunitaire¹⁸⁻²⁰. Ils agissent plus rapidement que les ARMM classiques ou les médicaments biologiques.

Dans une étude, un traitement de première intention par le **tofacitinib** s'est avéré supérieur au méthotrexate pour réduire les signes et symptômes de PR et freiner la progression des lésions articulaires²¹. Dans une autre étude, l'ajout de tofacitinib au méthotrexate s'est montré être non inférieur à l'ajout d'adalimumab²². Une fois la rémission obtenue, certains patients tolèrent une réduction de la dose de tofacitinib sans rechute clinique²³.

Dans une étude, l'ajout de 4 mg/jour de **baricitinib** (une dose plus forte que les 2 mg/jour homologués par Santé Canada et la FDA) s'est avéré plus efficace que l'ajout d'adalimumab chez des patients qui n'avaient pas répondu adéquatement au méthotrexate²⁴. Dans une autre étude menée auprès

de patients atteints de PR évolutive modérée ou grave qui n'avaient pas répondu adéquatement à au moins un inhibiteur du TNF, l'ajout de baricitinib s'est montré être plus efficace que l'ajout d'un placebo²⁵.

Dans une étude menée auprès de patients sous traitement de fond par le méthotrexate, l'ajout de l'**upadacitinib** s'est montré être supérieur à l'ajout de l'adalimumab pour atténuer les signes et symptômes et améliorer la fonction physique, et il s'est montré être comparable pour prévenir les lésions articulaires²⁶. Dans une étude menée auprès de patients pour lesquels au moins un agent biologique s'était montré inefficace ou avait été mal toléré, l'ajout de l'upadacitinib au traitement classique s'est avéré supérieur à l'ajout de l'abatacept, mais il était associé à des effets indésirables plus graves²⁷.

Effets indésirables – Les symptômes gastro-intestinaux, rhinopharyngites, infections des voies respiratoires supérieures et céphalées sont fréquents sous les inhibiteurs de JAK. Des hausses des transaminases hépatiques, la dyslipidémie et des cytopénies peuvent survenir; il est recommandé de surveiller régulièrement les valeurs de laboratoire. Des infections, en particulier le zona et la tuberculose, peuvent survenir. Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées.

Dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 4362 patients de ≥ 50 ans atteints de PR modérée à grave (ORAL Surveillance), les taux d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, de cancers, de thromboses et de décès étaient supérieurs sous le tofacitinib que sous un inhibiteur du TNF²⁸. À la lumière de ces résultats, Santé Canada et la FDA ont exigé la mise à jour des mises en garde encadrées des monographies du tofacitinib, du baricitinib et de l'upadacitinib décrivant ces risques, et ont insisté sur le fait que les inhibiteurs de la JAK doivent être utilisés dans le traitement de la PR seulement lorsque les inhibiteurs du TNF sont inefficaces ou mal tolérés, en particulier chez les fumeurs et les patients qui présentent des facteurs de risque infectieux ou cardiovasculaire^{29,30}. De son côté, l'inflammation non maîtrisée de la PR augmente le risque d'infection, de cancer ou de lymphome ainsi que de maladie cardiovasculaire.

Interactions médicamenteuses – Le **tofacitinib** est métabolisé par le CYP3A4. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4, comme le kétoconazole, augmentent les concentrations sériques du tofacitinib; il faut en réduire la posologie si un inhibiteur puissant du CYP3A4 est pris en concomitance. Les médicaments qui sont à la fois des inhibiteurs modérés du CYP3A4 et des inhibiteurs puissants du CYP2C19, tels que le fluconazole, augmentent également les concentrations sériques du tofacitinib; leur emploi concomitant nécessite de réduire la dose de tofacitinib. L'administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4 comme la rifampine diminue les concentrations du tofacitinib et doit être évitée³¹.

Les inhibiteurs puissants de l'OAT3, tels que le probénécide, augmentent les concentrations sériques du **baricitinib**; il faut réduire la posologie du baricitinib chez les patients qui reçoivent simultanément un inhibiteur puissant de l'OAT3³¹.

L'**upadacitinib** est principalement métabolisé par le CYP3A4. L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 pourrait augmenter les concentrations sériques d'upadacitinib et par conséquent, le risque d'effets indésirables. La coadministration d'un inducteur puissant du CYP3A4 pourrait abaisser les concentrations sériques d'upadacitinib et par conséquent, son efficacité; elle n'est donc pas recommandée³¹.

TRAITEMENTS D'ASSOCIATION – L'association de deux ou trois ARMM classiques ou d'un ARMM classique et d'un agent biologique ou d'un inhibiteur de JAK serait plus efficace que la monothérapie sans augmenter significativement la toxicité. Les patients dont la maladie est réfractaire au méthotrexate devraient recevoir un traitement d'association. L'association du méthotrexate et d'un agent biologique ou d'un inhibiteur de JAK ralentit plus rapidement, et peut-être plus efficacement, l'activité de la maladie que la trithérapie par le méthotrexate, l'hydroxychloroquine et la sulfasalazine, mais elle est plus coûteuse et les résultats à long terme des deux approches semblent être comparables. L'association de différents agents biologiques ou d'un agent biologique et d'un inhibiteur de JAK augmente le risque d'infection et n'est pas recommandée².

CORTICOSTÉROÏDES – Les corticostéroïdes par voie **orale** soulagent les symptômes articulaires et maîtrisent

les manifestations générales de la maladie. Une brève corticothérapie à faible dose soulage les symptômes en attendant que les effets bénéfiques des ARMM se fassent sentir. Chez les patients atteints de PR précoce, la prednisonne à 7,5 mg par jour a montré ralentir la progression radiographique et l'ajout d'une dose quotidienne de 10 mg de prednisonne au méthotrexate a montré réduire les lésions articulaires érosives et augmenter la probabilité de rémission comparativement au méthotrexate en monothérapie³², mais il faut éviter la corticothérapie prolongée en raison des nombreux effets secondaires liés aux corticostéroïdes. La prise prolongée de corticostéroïdes, même à très faible dose (< 5 mg/jour), augmente le risque d'infections graves³³. De fortes doses de corticostéroïdes pourraient être nécessaires pour maîtriser les manifestations générales graves de la PR comme la péricardite ou la vasculite, mais ces atteintes sont rares à l'emploi du méthotrexate et des agents biologiques.

Les injections **intra-articulaires** de corticostéroïdes comme la triamcinolone (*Kenalog [Aristospan aux É.-U.]* et autres) ou la méthylprednisolone (*Depo-Medrol* et génériques) suppriment souvent l'inflammation rhumatoïde articulaire aiguë avec un minimum d'effets indésirables.

AINS – Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'inhibiteur sélectif de la COX-2 célécoxib (*Celebrex* et génériques), exercent un effet analgésique et anti-inflammatoire immédiat. Ils sont aujourd'hui utilisés principalement pour faire le lien et soulager les symptômes en attendant que l'effet des autres médicaments se manifeste; ils ne préviennent pas les lésions articulaires. Aucun AINS oral n'est systématiquement plus efficace qu'un autre pour traiter la PR, mais les patients qui ne répondent pas à un AINS ou ne le tolèrent pas pourraient répondre à un autre ou le tolérer³⁴. Des effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux, cardiovasculaires et hématologiques peuvent survenir, surtout à l'emploi prolongé. Le diclofénac topique (*Voltaren Gel, Pennsaid*) est homologué par Santé Canada et la FDA exclusivement pour le traitement de l'arthrose, mais il pourrait être utile chez certains patients atteints de PR se manifestant par des symptômes articulaires isolés³⁵.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'*American College of Rheumatology* et d'autres organisations semblables ont publié des lignes directrices relatives à l'emploi des antirhumatismes pendant la grossesse et l'allaitement^{36,37}.

Le **méthotrexate** est contre-indiqué pendant la grossesse. Les personnes qui prennent ce médicament doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par le méthotrexate et pendant au moins 6 mois (femmes) ou 3 mois (hommes) après l'avoir arrêté. Le métabolite actif du méthotrexate a été détecté dans le lait maternel; les femmes sous ce médicament ne doivent pas allaiter.

Si nécessaire, on peut poursuivre le traitement par l'**hydroxychloroquine** pendant la grossesse et l'allaitement.

La **sulfasalazine** est généralement considérée être sûre pendant la grossesse et l'allaitement. Elle inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique; les femmes enceintes sous la sulfasalazine pourraient devoir augmenter leur apport en acide folique.

Le **léflunomide** est cancérigène et tératogène chez l'animal et son emploi est contre-indiqué pendant la grossesse. Il faut arrêter de le prendre avant la conception, et aussi bien les hommes que les femmes doivent recevoir la cholestyramine pour lier et éliminer le médicament; sans cholestyramine, le léflunomide reste détectable dans le sérum jusqu'à 2 ans. Aucune donnée relative à l'emploi du léflunomide chez les femmes qui allaitent n'est disponible; il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement.

Les **inhibiteurs du TNF** et autres **ARMM biologiques** sont considérés être sûrs pendant la grossesse, mais ils traversent le placenta et affectent la fonction immunitaire *in utero*. Le certolizumab est une molécule pégylée, sans fragment Fc; il n'est pas capté par les récepteurs Fc placentaires³⁸. Les inhibiteurs du TNF et les autres médicaments biologiques sont considérés être sûrs pendant l'allaitement³⁷.

L'emploi des **inhibiteurs de JAK** chez les femmes enceintes ou qui allaitent doit en général être évité. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace lorsqu'elles prennent un inhibiteur de JAK; celles qui prennent l'upadacitinib doivent poursuivre la contraception pendant 4 semaines après la dernière dose. Les femmes ne doivent pas allaiter durant 18 heures après la dernière dose de tofacitinib à libération immédiate ou 36 heures après la dernière dose de tofacitinib à libération prolongée ainsi que pendant 6 jours après la dernière dose d'upadacitinib.

Les **corticostéroïdes** à faible dose (≤ 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent) sont généralement considérés être sûrs pendant la grossesse. Les femmes qui allaitent et prennent ≥ 20 mg/jour de prednisone (ou l'équivalent) doivent jeter leur lait pendant 4 heures après chaque dose.

L'administration d'**AINS** après 20 semaines de gestation peut causer un dysfonctionnement rénal chez le fœtus pouvant mener à un faible volume de liquide amniotique (oligoamnios) et à l'insuffisance rénale néonatale. Pendant le troisième trimestre, les AINS peuvent causer la fermeture prématurée du canal artériel. Ils ne doivent pas être pris après la 30^e semaine de gestation et il faut, si possible, les éviter entre la 20^e et la 30^e semaine. La surveillance échographique du liquide amniotique doit être envisagée s'il est nécessaire de prendre un AINS pendant plus de 48 heures³⁹. L'ibuprofène est l'AINS de choix pour les femmes qui allaitent; l'exposition du nourrisson par l'entremise du lait maternel est minime.

RÉACTIVATION DU VHB – La réactivation du virus de l'hépatite B peut survenir à l'emploi d'agents biologiques (en particulier le rituximab) ou d'inhibiteurs de la JAK. Les patients qui entreprennent un traitement par le rituximab et qui sont porteurs d'anticorps nucléocapsidiques anti-HBc ainsi que les patients qui entreprennent un traitement par un autre agent biologique ou par un inhibiteur de la JAK et qui sont à la fois porteurs d'anticorps anti-HBc et anti-antigène de surface du virus de l'hépatite B (anti-HBs) doivent recevoir un antiviral en prophylaxie²⁴⁰.

VACCIN CONTRE LA COVID-19 – L'*American College of Rheumatology* a publié des directives relatives au vaccin contre la COVID-19 chez les patients atteints de PR⁴¹. Les vaccins contre la COVID-19 à base d'ARNm produits par

Pfizer-BioNTech (*Comirnaty*) et Moderna (*Spikevax*) sont préférables au vaccin à base d'adénovirus produit par Johnson & Johnson/Janssen chez les patients atteints de PR. Les patients sous traitement immunosuppresseur (p. ex. méthotrexate, glucocorticoïde au long cours, agent biologique ou inhibiteur de JAK) doivent recevoir une série primaire à 3 doses d'un vaccin à base d'ARNm⁴².

Les médicaments qui pourraient avoir un effet significatif sur l'immunogénicité du vaccin sont le méthotrexate, les inhibiteurs de JAK et l'abatacept. Si possible, il faut interrompre le traitement par ces agents pendant 1 à 2 semaines aux alentours de la vaccination. Le calendrier vaccinal revêt une importance particulière dans le contexte du traitement par le rituximab en raison de son mode d'action précis et de son effet pharmacodynamique prolongé; si possible, la première dose du vaccin doit être administrée 4 semaines avant la prochaine dose prévue de rituximab, qui doit être reportée jusqu'à 2 à 4 semaines après la dernière dose du vaccin.

Les médicaments qui ne nécessitent probablement pas d'ajustement du calendrier vaccinal contre la COVID-19 sont l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, le léflunomide, les inhibiteurs du TNF, les inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 et les corticostéroïdes. ■

1. TM Hunter et coll. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int* 2017; 37:1551.
2. L Fraenkel et coll. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2021; 73:924.
3. MF Marmor et coll. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 2016; 123:1386.
4. N Abdulaziz et coll. Hydroxychloroquine: balancing the need to maintain therapeutic levels with ocular safety: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30:249.
5. El Ette et coll. Chloroquine elimination in humans: effect of lowdose cimetidine. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:813.
6. RB Melles et coll. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:1453.
7. N Alcorn et coll. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf* 2009; 32:1123.
8. K Janke et coll. Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalyzed individual patient data. *BMJ* 2020; 370:m2288.
9. GR Burmester et coll. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomized, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:840.
10. Sarilumab (Kevzara) pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. *Lettre Médicale* 2017; 41:86.
11. Tocilizumab (Actemra) pour traiter l'arthrite rhumatoïde. *Lettre Médicale* 2010; 34:23.
12. C Gabay et coll. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381:1541.
13. M Dougados et coll. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013; 72:43.

14. Rituximab (Rituxan) contre la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2006; 30:10.
15. SB Cohen et coll. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2793.
16. Abatacept (Orencia) contre la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2006; 29:97.
17. M Shiff et coll. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:86.
18. Tofacitinib (Xeljanz) contre la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2013; 36:81.
19. Baricitinib (Olumiant) contre la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2018; 42:72.
20. Upadacitinib (Rinvoq) – Un nouvel inhibiteur de la JAK dans la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2019; 43:135.
21. EB Lee et coll. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014; 370:2377.
22. R Fleischmann et coll. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomized controlled trial. *Lancet* 2017; 390:457.
23. S Mori et Y Ueki. Outcomes of dose reduction, withdrawal, and restart of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study. *Clin Rheumatol* 2019; 38:3391.
24. PC Taylor et coll. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376:652.
25. MC Genovese et coll. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016; 374:1243.
26. R Fleischmann et coll. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:1788.
27. A Rubbert-Roth et coll. Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2020; 383:1511.
28. NIH. Safety study of tofacitinib versus tumor necrosis factor (TNF) inhibitor in subjects with rheumatoid arthritis. Accessible à : <https://bit.ly/3lcBCdZ>. Consulté le 28 octobre 2021.
29. En bref – Nouvelles mises en garde pour les inhibiteurs de la janus kinase. Lettre Médicale 2021; 45:112.
30. FDA Drug Safety Communication. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. September 1, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/399nnBj>. Consulté le 28 octobre 2021.

31. Inhibitors and inducers of CYP enzymes, P-glycoprotein, and other transporters. *Med Lett Drugs Ther* 2021 October 20 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf
32. MF Bakker et coll. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156:329.
33. MD George et coll. Risk for serious infection with low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2020; 173:870.
34. Médicaments non opioïdes contre la douleur. Lettre Médicale 2018; 41:187.
35. Gel de diclofénac contre l'arthrose. Lettre Médicale 2008; 32:7.
36. MB Talabi et MEB Clowse. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Rheumatol* 2020; 32:238.
37. LR Sammaritano et coll. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72:529.
38. MEB Clowse et coll. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: updated results from a pharmacovigilance safety database. *Arthritis Rheum* 2018; 70:1399.
39. En bref – Nouvelles mises en garde sur l'usage d'AINS pendant la grossesse. Lettre Médicale 2020; 44:127.
40. KR Reddy et coll. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148:215.
41. American College of Rheumatology. COVID-19 vaccine clinical guidance summary for patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. August 19, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3mibeS4>. Consulté le 28 octobre 2021.
42. En bref : Troisième dose des vaccins à ARNm contre la COVID-19 pour les personnes immunodéprimées. Lettre Médicale 2021; 45:97.

À venir sous peu

- ▶ Médicaments contre le trouble de consommation de l'alcool
- ▶ Deux nouveaux vaccins antipneumococciques – *Prevnar 20* et *Vaxneuvance*
- ▶ Bupivacaïne/méloxicam (*Zynrelef*) contre la douleur postchirurgicale
- ▶ Ruxolitinib (*Opzelura*) contre la dermatite atopique

Nous voulons savoir

Y a-t-il des sujets que vous aimeriez voir traités dans un prochain numéro? Vos suggestions sont les bienvenues à : articles@medicalletter.org

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Joanna Esterow, PA-C, Mordechai Sacks, DMSc, PA-C, Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P. Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **EDITRICE INTÉRIEURE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: *The Medical Letter* est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. *The Medical Letter* ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télex: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à :
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$ 65 \$ par année
pour les étudiants, internes, résidents
et associés aux É.-U. et au Canada.

Questions sur la licence d'utilisation du site:
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes

Connectez-vous:  

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

La Lettre Médicale

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- ▶ **Free Individual Exams** – Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.
- ▶ **Comprehensive Exam** – Available online or in print to Medical Letter subscribers, this 130 question exam enables you to earn 26 credits immediately upon successful completion of the test. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive exams allow you to test at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive exams are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/exam.
- ▶ **Paid Individual Exams** – Available to non-subscribers. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. \$15/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 *AMA PRA Category 1 Credits™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: The AAFP has reviewed The Medical Letter Continuing Education Program, and deemed it acceptable for AAFP credit. Term of approval is from 01/01/2021 to 12/31/2021. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Credit approval includes the following session(s): 2.00 Enduring Materials, Self-Study AAFP Prescribed Credit(s) – The Medical Letter Continuing Education Program - Issue 1637.

AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid from 5/2/2021 to 12/31/2022. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation. AAPA reference number: CME-202250. Successful completion of the post-test is required to earn AAPA Category 1 CME credit. Successful completion is defined as a cumulative score of at least 70 percent correct.

ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU).

AOA: This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the **American Osteopathic Association (AOA)**.

The **American Nurses Credentialing Center (ANCC)** and the **American Academy of Nurse Practitioners (AANP)** accept *AMA PRA Category 1 Credit™* from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of **The College of Family Physicians of Canada** are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*. The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

DISCLOSURE:

Principal Faculty for this Activity:

Mark Abramowicz, M.D., President: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:

Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Contributing Editor: has disclosed that he is a stockholder in Affimed, Ansomone, Beyond Air, Oncternal, and Vascular Biogenics.

LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Explain the approach to the management of a patient with rheumatoid arthritis.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of rheumatoid arthritis and compare them based on their efficacy, dosage and administration, and potential adverse effects.
3. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with rheumatoid arthritis.

CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current version of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser; high-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to: [medicalletter.org/CMEstatus](https://www.medicalletter.org/CMEstatus)

Note: The participant should read the post-activity questions prior to beginning the activity. After careful review of the text, tables, and cited references, the participant should take time to reflect on how the newly acquired knowledge will be applied to clinical practice, affect patient care, and improve outcomes.

Issue 1637 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #91-100 in Comprehensive Activity #85, available January 2022)

Drugs for Rheumatoid Arthritis

- Which of the following should be used for initial treatment of rheumatoid arthritis?
 - a conventional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)
 - a TNF inhibitor
 - a JAK inhibitor
 - both a and b
- Which of the following can be used for initial maintenance therapy of rheumatoid arthritis in patients with low disease activity?
 - a TNF inhibitor
 - hydroxychloroquine
 - a JAK inhibitor
 - rituximab
- Methotrexate can cause:
 - GI adverse effects
 - myelosuppression
 - interstitial pneumonitis
 - all of the above
- Which of the following patients should not take methotrexate for rheumatoid arthritis?
 - a 58-year-old man with severe renal impairment
 - a 44-year-old woman who consumes large amounts of alcohol
 - a 30-year-old woman who is trying to conceive
 - all of the above
- Leflunomide:
 - can be used as an alternative to methotrexate in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis
 - can improve motor function in patients with rheumatoid arthritis
 - can cause hepatotoxicity, particularly if taken with methotrexate
 - all of the above
- Which of the following statements about the use of TNF inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis is true?
 - they are less effective than methotrexate alone in limiting joint destruction
 - they all appear to be similarly effective
 - they have a slower onset of action than conventional DMARDs
 - they should not be used in combination with methotrexate
- In one clinical trial, tocilizumab monotherapy decreased disease activity scores significantly more than:
 - methotrexate
 - adalimumab
 - sarilumab
 - tofacitinib
- In a clinical trial in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (ORAL Surveillance), use of the JAK inhibitor tofacitinib, compared to use of a TNF inhibitor, was associated with a higher rate of:
 - malignancy
 - thrombosis
 - death
 - all of the above
- For treatment of rheumatoid arthritis, oral corticosteroids:
 - are recommended for long-term symptom control
 - have no effect on radiographic progression
 - are often used for symptom relief until DMARDs become effective
 - all of the above
- Which of the following antirheumatic drugs is considered safe for use during pregnancy?
 - leflunomide
 - certolizumab pegol
 - baricitinib
 - all of the above

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-21-637-H01-P; Release: November 4, 2021, Expire: November 3, 2022
Comprehensive Exam 85: 0379-0000-22-085-H01-P; Release: January 2022, Expire: January 2023