

ANNEE 2020 – N°260

**Traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde : revue
systématique des essais cliniques à partir des 17 bases de
données recensées par l'OMS**

THÈSE

présentée et soutenue

le 19 novembre 2020

pour le Diplôme de

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État

Mention DES de Rhumatologie

PAR

Julien BLAESS

Né le 16 octobre 1992 à STRASBOURG (67)

La composition du jury est la suivante :

Président :	Jean SIBILIA	Professeur
Directeurs de Thèse :	Laurent ARNAUD	Professeur
	Renaud FELTEN	Docteur
Jury :	Jacques-Éric GOTTENBERG	Professeur



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Remy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Lab. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBCM	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatodigestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre		45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre		50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre		54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre		Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Haute-pierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membre de l'Institut)**
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)**
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de HautePierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

Sommaire

I.	INTRODUCTION	17
	1. Histoire de la polyarthrite rhumatoïde	17
	2. Histoire thérapeutique	18
	3. Perspectives futures	20
II.	REVUE SYSTEMATIQUE	22
	1. Introduction	25
	2. Matériels et méthodes	26
	3. Résultats	27
	4. Discussion	39
	5. Conclusion	40
	6. Références	41
	7. Tables et figures	45
III.	CONCLUSIONS	52
IV.	BIBLIOGRAPHIE	56

Liste des abréviations

ACPA : Anti-Citrullinated Protein Antibodies

ACR : American College of Rheumatologie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Adénosine MonoPhosphate

APRIL : A Proliferation-Inducing Ligand

BAFF : B-cell Activating Factor

BTK : Bruton's Tyrosine Kinase

CCR1 : C-C chemokine Receptor type 1

DAS : Disease Activity Score

DMARDs : Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs

csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drug

bDMARD : biological Disease Modifying AntiRheumatic Drug

tsDMARD : targeted synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drug

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

FLS : Fibroblast Like Synoviocyte

GM-CSF : Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor

ICOS : Inducible T-cell COStimulator

IFN : Interferon

IL : Interleukine

ITK : IL-2-inducible Tyrosine Kinase

JAK : Janus Kinase

NF-KB : Nuclear Factor-Kappa B

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RA : Rheumatoid Arthritis

RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

RNA : RiboNucleic Acid

S1P : Sphingosine 1 Phosphate

TACI : Transmembrane Activator and CAML Interactor

TNF : Tumor Necrosis Factor

I. INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires dans le monde avec une prévalence estimée à 0,5-1% (1). C'est également une pathologie dont la prise en charge notamment médicamenteuse a considérablement évolué au cours du XX^{ème} siècle et pour laquelle la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques reste un défi de taille comme en témoigne la mise sur le marché de plus d'une quinzaine de molécules (hors biosimilaire) au cours des vingt dernières années.

1. Histoire de la polyarthrite rhumatoïde

A ce jour, l'histoire de la découverte de la polyarthrite rhumatoïde reste controversée. Les premières descriptions d'arthrites érosives pouvant être compatibles avec le diagnostic actuel de polyarthrite rhumatoïde ont été effectuées à partir de squelettes nord-américains datant d'environ 6500 ans (2). La première description écrite, pouvant correspondre à notre polyarthrite rhumatoïde actuelle, est l'œuvre de Thomas Sydenham en 1676. Il décrit alors une arthrite chronique évoluant par poussées et menant à des déformations telles qu'une hyperextension des articulations interphalangiennes proximales. La description généralement reconnue comme étant la première description de polyarthrite rhumatoïde est celle de l'étudiant en médecine français Augustin-Jacob Landré-Beauvais en 1800 dans le cadre de ses travaux de thèse. La pathologie qu'il décrit est une polyarthrite chronique récurrente avec une aggravation des déformations conduisant à « un handicap et mauvaise santé » touchant principalement une population pauvre et plus volontiers les femmes qu'il dénomme « goutte asthénique primaire ». La goutte étant alors à cette époque la pathologie rhumatismale et articulaire la plus prévalente. Le terme de « polyarthrite rhumatoïde » est lui introduit par le physicien britannique Alfred Baring Garrod en 1856. Jusqu'au milieu du XX^{ème}

siècle l'appellation « polyarthrite rhumatoïde » regroupera également les pathologies répondant aux définitions actuelles de « goutte » et de « spondyloarthrite » (3).

2. Histoire thérapeutique

La prise en charge médicamenteuse de la polyarthrite rhumatoïde a connu de nombreuses avancées au cours du XX^{ème} siècle. Initialement la prise en charge médicamenteuse de la polyarthrite rhumatoïde se cantonne à des traitements symptomatiques à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et en particulier à partir de 1897 d'aspirine, molécule synthétisée par Felix Hoffmann pour le compte du laboratoire Bayer qui sera commercialisée à partir de 1899 (4).

Ce n'est qu'en 1929 que le rhumatologue français Jacques Forestier utilise le premier traitement considéré comme étant un DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) en pratiquant des injections intramusculaires de sels d'or (chrysothérapie) qui était alors jusque-là un traitement employé principalement contre la tuberculose (5). Par la suite d'autres DMARDs voient le jour. La sulfasalazine fut synthétisée à la fin des années 1930. Les années 1950, sont marquées par les publications des premières observations sur l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine. Les années 1960 ont vu l'arrivée sur le marché de la D-penicillamine, abandonnée depuis. Enfin le dernier DMARDs ayant fait son apparition sur le marché est le léflunomide approuvé en 1999 (6).

En 1948, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde connaît un tournant majeur avec la découverte de deux traitements révolutionnaires pour sa prise en charge.

Le premier tournant est marqué par la découverte puis l'utilisation de la cortisone par Hench et Kendall. La première patiente Mme G. traitée en septembre 1948 à la clinique Mayo verra

disparaître l'ensemble de ses symptômes après seulement 4 jours. La démonstration spectaculaire des effets de la cortisone vaudra à Hench et Kendall le prix Nobel en 1950. La cortisone fait alors office de traitement miracle jusqu'à ce que les premiers effets secondaires apparaissent aux yeux des médecins (7).

Le deuxième tournant concerne la synthèse du méthotrexate qui représente aujourd'hui la pierre angulaire de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Cette molécule est synthétisée pour la première fois en 1948. Elle est, dans un premier temps, utilisée à fortes doses comme un traitement des leucémies de l'enfant. La première utilisation du méthotrexate en tant que traitement de la polyarthrite rhumatoïde a lieu en 1951 sans retenir l'attention, les regards étant tous tournés vers la cortisone le traitement magique du moment. Ce ne sera qu'en 1967 que Rex Hoffmeister utilisera pour la première fois des faibles doses de méthotrexate (15mg par semaine) comme traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et qui par la suite publiera les études qui poseront les bases de l'utilisation et l'approbation du méthotrexate en 1988 comme un traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (8).

Par la suite, les progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ont permis de développer des traitements ciblant directement des médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire de la maladie. C'est ainsi qu'ont été développés à la fin du XX^{ème} siècle les premières molécules anti TNF- α , étanercept en 1998 (AMM européenne en 2000) puis infliximab en 1999 (AMM européenne en 1999). Cette nouvelle famille de molécules que l'on nomme communément biothérapies ou bDMARDs (biological disease-modifying antirheumatic drugs) se voit enrichie de nombreuses molécules au fil des années. C'est ainsi qu'arrivent sur le marché en France, anakinra (anti IL-1) en 2002, adalimumab (anti TNF- α) en 2003, rituximab (anti CD-20) en 2006, abatacept (CTLA4-Ig) en

2007, tocilizumab (anti IL-6R) en 2009, certolizumab-pegol (anti TNF- α) en 2009, golimumab (anti TNF- α) en 2009, et enfin sarilumab (anti IL-6R) en 2017 (9,10).

Plus récemment, les dernières molécules mises sur le marché dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde sont de petites molécules synthétiques dirigées contre des cibles particulières et administrées par voie orale nommées tsDMARDS (targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs). C'est ainsi qu'apparaissent sur le marché le tofacitinib inhibiteur JAK1 et JAK3 ayant obtenu l'AMM aux États-Unis en 2012 puis en 2017 en Europe, le baricitinib un inhibiteur JAK1 et JAK2 en 2018, l'upadacitinib un inhibiteur sélectif JAK1 en août 2019, le peficitinib un inhibiteur pan-JAK ayant également obtenu une AMM au Japon en 2019 et enfin le filgotinib (récemment approuvé par l'agence européenne du médicament et dont la commercialisation en France est en attente). Le sixième tsDMARD possédant actuellement une AMM est l'iguratimod qui inhibe la production d'immunoglobulines, d'IL-1, IL-6 et du TNF- α via inhibition de la voie NF-KB (autorisée uniquement en Asie) (11–14).

3. Perspectives futures

Malgré les récentes avancées thérapeutiques, un nombre important de patients ne sont pas suffisamment soulagés. Dans la plupart des essais contrôlés randomisés chez les patients insuffisamment répondeurs au méthotrexate et évaluant des b ou tsDMARDS, seulement 20 à 40 % des patients atteignent 70% d'amélioration (réponse ACR70). La meilleure compréhension de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ces dernières années a conduit à la mise en place de nombreux essais cliniques étudiant de nouvelles cibles thérapeutiques.

L'objectif de notre étude a été d'analyser l'intégralité des essais cliniques, passés ou en cours, des traitements de fond (DMARDs) de la polyarthrite rhumatoïde à partir des 17 bases de

données recensées par l'OMS et d'en décrire leur phase de développement clinique ainsi que leurs mécanismes d'action. Le but étant d'obtenir une cartographie de l'état d'avancement des molécules en cours d'investigation mais également d'identifier les raisons qui ont pu mener à l'abandon de certaines molécules.

La finalité de ce travail est d'apporter aux médecins rhumatologues une connaissance approfondie de l'arsenal thérapeutique actuellement à leur disposition mais également des développements en cours des potentiels médicaments du futur.

II. REVUE SYSTEMATIQUE

Immunosuppressive agents for Rheumatoid Arthritis: a systematic review of clinical trials and their current development stage

Julien Blaess (1); Julia Walther (2); Arthur Petitdemange (1); Jacques-Eric Gottenberg (1); Jean Sibilia (1); Laurent Arnaud (1); Renaud Felten (1)

(1) Department of rheumatology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Centre National de Référence des maladies auto-immunes et systémiques rares Est/Sud-Ouest (RESO), Strasbourg, France.

(2) Department of pharmacy, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

Corresponding author : Renaud Felten, Service de Rhumatologie, Centre National de Référence des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares, Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière BP 83049, Strasbourg, Cedex, 67098, France, Phone: Tel +33388127949, Fax: Fax +33388128150, Email: renaud.felten@chru-strasbourg.fr, <https://orcid.org/0000-0002-4951-4032>

Abstract

Objectives: With the arrival of conventional synthetic (csDMARDs), biological (bDMARDs) and then targeted synthetic (tsDMARDs) disease-modifying anti-rheumatic drugs, the therapeutic arsenal against rheumatoid arthritis (RA) has recently expanded. However, there are still some unmet needs for patients who do not achieve remission and continue to worsen despite treatments. Of note, most randomized controlled trials show that, for methotrexate-inadequate responders, only 20% of patients are ACR70 responders. With our better understanding of RA pathogenesis, finding new treatments is a necessary challenge. The objective of our study was to analyze the whole pipeline of immunosuppressive and immunomodulating drugs evaluated in RA and describe their mechanisms of action and stage of clinical development.

Methods: We conducted a systematic review of all drugs in clinical development in RA, in 17 online registries of clinical trials.

Results: The search yielded 4652 trials, from which we identified 243 molecules. Those molecules belong to csDMARDs (n=22), bDMARDs (n=118), tsDMARDs (n=103). Twenty-four molecules are already marketed in RA in at least one country: 8 csDMARDs, 10 bDMARDs and 6 tsDMARDs. Molecules under current development are mainly bDMARDs (n=34) and tsDMARDs (n=33). Seven of those have reached phase III. A large number of molecules (150 /243, 61.7%) have been withdrawn.

Conclusion: Despite the availability of 24 marketed molecules, the development of new targeted molecules is ongoing with a total of 243 molecules in RA. With 7 molecules currently reaching phase III, we can expect an increase in the armamentarium in the years to come.

Keywords:

DMARDs; csDMARDs; bDMARDs; tsDMARDs; clinical trials; therapeutics; biological; Rheumatoid Arthritis

Key messages:

- **243 DMARDs are assessed in Rheumatoid Arthritis.**
- **69 molecules are currently in development, mainly b- and tsDMARDs.**
- **7 molecules are currently reaching phase III, some targeting pathways with no currently marketed molecules.**

Funding statement

No specific funding was received from any bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this article.

Disclosure statement

Julien BLAESS, Julia WALTHER and Arthur PETIDEMANGE has no disclosure to declare.

Jacques-Eric GOTTENBERG has received honoraria and research grant from BMS and Pfizer, honoraria from Abbvie, CSL-Behring, Janssen-Cilag, Lilly, Sanofi-Aventis, UCB.

Jean SIBILIA has acted as a consultant for Roche, Chugai, Bristol-Myers Squibb, UCB, GSK, LFB, Actelion, Pfizer, MSD, Novartis, Amgen, Abbvie, Sandoz, Gilead, Lilly, Sanofi Genzyme, Janssen, Mylan.

Laurent ARNAUD has acted as a consultant for Alexion, Amgen, Astra-Zeneca, BMS, GSK, Janssen, LFB, Lilly, Menarini France, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, UCB.

Renaud FELTEN has acted as a consultant for Abbvie, Biogen, BMS, Lilly, Novartis, MSD, Pfizer, Sanofi, UCB.

1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is the most frequent chronic inflammatory rheumatic disease with a prevalence of 0.5% to 1% of the general population (1). The therapeutic arsenal of RA has expanded with the arrival of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs), biological (bDMARDs) and then targeted synthetic (tsDMARDs), leading to an improved prognosis for RA (2). However, there are still some unmet needs for patients who do not achieve remission and who continue to worsen despite treatment. Of note, only 20% to 40% of methotrexate-inadequate responders patients are ACR70 responders, in most randomized controlled trials (3). For these patients, finding new treatments is challenging. The better understanding of RA pathogenesis should allow the identification of potential new targets. The objective of our study was to analyze the already marketed DMARDs, the DMARDs under current development as well as those withdrawn in RA. For those in the pipeline, we sought to describe their mechanisms of action and stage of clinical development. The aim of this systematic review is to provide the reader with an overview of current developments and potentially available therapeutic options in the coming years.

2. Material and methods

We performed a systematic review of all therapies in clinical development in RA in online registries of clinical trials (**Table 1**). Two authors (J.B. & R.F.) searched 17 national and international databases of clinical trials using the keywords "Rheumatoid arthritis" (search date: June 1, 2019). The study selection process and reasons for exclusion are shown in **figure 1**. We excluded from this systematic review non-drug trials, trials not related to RA and duplicates. We also excluded dietary regimen or supplementations, cellular therapies, NSAIDs, glucocorticoids or their derivatives and non-immunosuppressive or non-immunomodulating drugs. Finally, we analyzed only the immunosuppressive and immunomodulating agents and considered for each molecule the study at the most advanced stage of clinical development, according to the current definitions for phases I, II, III & IV. As far as bDMARDs and their possible biosimilars are concerned, we have only considered the originator molecule. Identified molecules were classified according to Smolen's 2013 DMARDs nomenclature (4). Biologic drugs, bDMARDs, were defined as a variety of products derived from living organisms by using biotechnology. Targeted therapies, tsDMARDs, were defined as drugs specifically designed to block certain molecules, receptors, or pathways involved in the development of autoimmune diseases and that are not bDMARDs. CsDMARDs are drugs that inhibit or prevent activity of the immune system in a less targeted way and that are not b- or tsDMARDs. After a first sorting (J.B.), two authors (R.F. & J.W.) made a second double-blind sorting. The final classification was then validated by consensus. The state of development between "marketed", "current development" and "withdrawn" was based on expert feedback, descriptions provided in the registries or additional evidence gathered through the main internet search engines. These data were last updated on April 15, 2020.

3. Results

The search identified 4652 clinical trials, of which 242 (reporting on a total of 243 molecules) met the inclusion and exclusion criteria. Those molecules belong to csDMARDs (n=22), bDMARDs (n=118), tsDMARDs (n=103).

Many molecules failed and were withdrawn for inefficacy, others for safety concerns and many for lack of perceived commercial competitiveness. We have chosen to focus and detail only treatments with ongoing development. The withdrawn drugs are listed in the supplementary file S1.

3.1. csDMARDS

Among the 22 csDMARDs, 8 (36.4%) are already marketed in RA, 2 (9.1%) are in development and 12 (54.5%) have been withdrawn.

3.1.1. Marketed *csDMARDs*

Common marketed csDMARDs are **methotrexate** (MTX), **sulfasalazine**, **leflunomide** and **hydroxychloroquine** (5). **Bucillamine** is a csDMARDs mainly used in Asia (market approval) which has anti-inflammatory properties through NF-KB pathway inhibition. **Ciclosporin**, a calcineurin inhibitor is approved for RA where it can be used in rare cases. **Mizoribine** is an inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase mainly used in Japan after renal transplantation and sometimes in RA (market approval). **Tacrolimus**, a calcineurin inhibitor is marketed in Japan and Canada.

3.1.2. csDMARDs in current development

Phase, status and mechanism of action of csDMARDs in current development are summarized in Table S2. Two csDMARDs are in current development, 1 in phase I/II and 1 in phase II. **Hydroxytriptolide**, a traditional Chinese herb (*Trypterigium wilfordii*) compound analogue, has been studied in a completed phase I/II (pending results) and may have an immunomodulating effect on fibroblast-like synoviocytes and their induced inflammatory pathways (6). **YRA1909**, an extract of *Stauntonia hexaphylla* an herbal supplement which downregulates MMP2 and NF-KB pathways, is currently assessed in a recruiting phase II trial in Korea (7).

3.1.3. Withdrawn csDMARDs

The development phase, status and mechanisms of action of the 12 csDMARDs that have been withdrawn are listed in **supplementary table 1**.

3.2. bDMARDs

Among the 118 bDMARDs, 10 (8.5%) are already marketed, 34 (28.8%) are in development and 74 (62.7%) have been withdrawn. Currently marketed or in development bDMARDs and their mechanisms of action are summarized in **figure 2**. Phase, status and mechanism of action of bDMARDs in current development are summarized in Table S2.

3.2.1. Marketed bDMARDs

Among the 118 bDMARDs molecules, 10 (8.5%) are already marketed: **rituximab**, **abatacept**, **adalimumab**, **certolizumab-pegol**, **etanercept**, **golimumab**, **infliximab**, **tocilizumab** and

sarilumab. Anakinra, a fusion protein targeting IL-1 receptor is marginally used in RA due to its unfavorable benefit-risk ratio compared to other available treatments (8).

3.2.2. bDMARDs in current development

Thirty-four bDMARDs are currently in development: 7 molecules (20.6%) are in phase I, 2 (5.9%) in phase I/II, 19 (55.9%) in phase II and 6 (17.6%) in phase III. They target interleukins or their receptors (n=14), other cytokines or chemokines (n=7), B Cells (n=4), T Cells or B/T costimulation molecules (n=4), integrins or adhesion proteins (n=2), interferon receptor (n=1), and various or unknown other targets (n=2).

A) *Targeting interleukins or their receptors*

In addition to tocilizumab and sarilumab, 3 other molecules targeting IL-6R are studied. A phase II trial of **vobarilizumab**, a humanized monoclonal antibody, has been completed showing an ACR50 response rate of 37 - 49% at week 12 (9). **Levilimab** a fully human monoclonal antibody is studied in an active but not recruiting phase II trial. **Satralizumab** has completed a phase I trial.

Three other molecules are targeting directly IL-6. **Olokizumab** a humanized monoclonal antibody is studied in a recruiting phase III after a previous randomized phase II trial versus placebo (10). **Clazakizumab** completed a phase II trial showing better ACR20 response rates at week 12 compared to MTX alone (11). **FB704A** is a fully human monoclonal antibody studied in a recruiting phase I study.

Interleukin-23 regulates the differentiation of native T-cells into Th17 cells and induces the production of Interleukin-17. IL-17 and IL-23 expression lead to synovial inflammation and promotion of bone destruction by osteoclasts via the NF-KB pathway (12). **Secukinumab** a

fully human monoclonal antibody targeting IL-17A was studied in two phase III trials. It showed no additional benefit versus other therapies in patient with an inadequate response to a first anti TNF- α inhibitor (13). **Ixekizumab** a humanized monoclonal antibody targeting IL-17A has been studied in a completed phase II randomized trial. This trial showed an improvement in RA signs and a good safety profile (14). **Bimekizumab** a humanized monoclonal antibody with a dual neutralization effect on both IL-17A and IL-17F was studied in a completed phase II trial, in patients with an inadequate response to certolizumab-pegol. It showed better DAS28 reduction than certolizumab-pegol at week 20 (15). **CNTO6785** a fully human monoclonal antibody targeting IL-17A was studied in a completed phase II trial. The ACR20 response at week 16 was similar to that of placebo (16). **Guselkumab** is a human monoclonal antibody targeting IL-23p19 licensed in psoriasis. In RA, a phase II trial did not show any improvement in ACR20 response at week 28 (17).

Interleukin-2 is thought to promote regulatory T cells that have been shown to be dysfunctional in various autoimmune diseases. **HRIL2**, low dose recombinant human IL-2, has been assessed in a completed single center (Beijing) phase II trial with positive results (publication is pending) (18). **Efavaleukin alfa** a recombinant IL-2 fusion protein is currently assessed in a phase I/II trial.

Interleukin-10 has an anti-inflammatory effect and downregulates immune responses. **Dekavil** (F8IL10), a fully human fusion protein composed of the vascular targeting antibody F8 (allowing to target a selective site of inflammation) fused to interleukin-10, is assessed in a recruiting phase II trial (19).

B) *Targeting other cytokines or chemokines*

Ozoralizumab, a humanized monoclonal anti-TNF antibody, is studied in a recruiting phase III study after a positive phase II showing a 84% ACR20 response rate at week 12 (20). **MBS2320** (TNF inhibitor), is evaluated in an active but not yet recruiting phase II study.

In inflamed tissues, granulocyte-monocyte colony stimulating factor (GM-CSF) levels are elevated and lead to the proliferation and differentiation of myeloid cells. Three anti-GM-CSF antibodies are being tested in RA. **Mavrimumab**, a human monoclonal antibody that inhibits GM-CSF receptor, showed promising results in a Phase IIb trial. At week 24, significantly greater ACR50 responses were seen for all mavrilimumab doses (40.5% for 150 mg, 25.9% for 100 mg, and 28.4% for 30 mg versus 12.3% for placebo). **Otilimab**, a fully human monoclonal antibody targeting GM-CSF, has been studied in completed phase II trial. It showed an improvement in DAS28-CRP at week 24 in MTX-IR patients. Two phase III trials are now under evaluation against tofacitinib (21). **Namilumab**, a monoclonal antibody that binds GM-CSF, was evaluated in a phase II study. At week 12, a statistically significant difference in DAS28-CRP was seen for namilumab 150 mg versus placebo (22).

Fractalkine also called CX3CL1 is a chemokine with a modulating effect on chemotaxis and adhesion. **Quetmolimab** is a humanized anti-fractalkine monoclonal antibody, has been assessed in a randomized phase II study (not yet published), 400 mg was well tolerated but did not show clear efficacy at week 12 compared with placebo in RA patients with inadequate response to biologics (23).

PF06835375 is a chemokine receptor antagonist which mechanism is not yet fully understood, currently assessed in a phase I recruiting trial.

C) B-cells therapies

Telitacicept, a TACI antibody fusion protein, is assessed in a recruiting phase III study. TACI is a receptor expressed by B-cells and its binding with BAFF and APRIL is involved in B cells differentiation and proliferation and may contribute to autoimmune diseases through the production of pathogenic immunoglobulins (24). Two other treatments targeting the same pathway are under evaluation: **ianalumab** a human monoclonal antibody (phase I completed in patient with RA: pending results) targeting BAFF-Receptor and **MEDI7000** a bispecific antibody (active phase I but not recruiting) targeting BAFF and ICOS-L. **Obexelimab** is a bispecific monoclonal antibody targeting CD19 and FcγRIIb which leads to a B-Cell inhibition without any depletion (25). The molecule was studied in a completed phase II, showing positive results with a good safety profile with an improvement in RA outcomes compared to placebo.

D) Targeting T-Cells or B/T costimulation molecules

Itolizumab is a CD6 humanized monoclonal antibody, marketed in cutaneous psoriasis, which downregulates T-cell activation and reduces proinflammatory cytokine secretion. In RA the molecule reached a completed phase II with positive results (at week 12, 50% reached ACR20 response) and a good safety profile (26). **Belatacept** (CTLA4-Ig) is a fusion protein binding CD80 and CD86 on antigen presenting cells with a higher affinity than CD28 leading to an inhibition of the costimulation signal of T-Cell activation, as abatacept (27). It is already labelled in renal transplant rejection and reached a completed phase I/II in RA (pending results). CD40 and CD40L provide a co-stimulating signal for B and T-Cells activation and humoral immune response. **VIB4920**, an anti-CD40L present on T-cells surface, completed a phase IB study with positive results (low disease activity or remission in more than 50% of

patients) (28). CD28 is the co-receptor for the T-Cell receptor. **FR104** is a PEGylated anti-CD28 monoclonal antibody tested in a phase I trial. A phase II study is planned (29).

E) Targeting integrins or adhesion proteins

In mouse models, $\alpha 9$ integrin is overexpressed and its inhibition suppressed the development of arthritis (30). **ASP5094** is a recombinant humanized monoclonal targeting $\alpha 9$ integrin subunit, evaluated in a completed phase II trial (pending results).

San300, a $\alpha 1\beta 1$ integrin antagonist, was evaluated in a completed phase II placebo-controlled trial (pending results).

F) Targeting interferon receptor

Anifrolumab is a fully humanized monoclonal antibody targeting type 1 interferon receptor (IFNAR1) mainly studied in systemic lupus erythematosus. It is currently assessed in a recruiting phase II trial in patients with moderate to severe RA and a high IFN signature (31).

G) Various or unknown targets

NI0101 is an anti-toll like receptor 4 (TLR4) monoclonal antibody. In a phase II trial in ACPA positive patients, there was no significant difference on RA clinical outcomes (32).

RA is characterized by a pathological bone resorption due to osteoclasts. **Denosumab** is a humanized monoclonal antibody targeting RANKL an essential mediator of activation, proliferation and survival of osteoclasts, which is already labelled in osteoporosis. It has also been studied in RA in phase III trials, as an add-on therapy and showed an inhibition of the progression of structural damage (33).

3.2.3. Withdrawn bDMARDs

The development phase, status and mechanisms of action of the 76 bDMARDs that have been withdrawn are listed in **supplementary table 1**.

3.3. tsDMARDs

Among the 103 tsDMARDs molecules, 6 (5.8%) are already marketed, 33 (32%) are in development and 64 (62.1%) have been withdrawn. Currently marketed and in development tsDMARDs and their mechanisms of action are summarized in **figure 3**. Phase, status and mechanism of action of tsDMARDs in current development are summarized in Table S2.

3.3.1. Marketed tsDMARDs

Baricitinib, **tofacitinib**, **upadacitinib** are oral Janus Kinase (JAK) inhibitors which can be used in association with methotrexate. **Peficitinib** is a pan-JAK (JAK1, JAK2, JAK3 and Tyk2) inhibitor, approved for RA in Japan since 2019. The FDA and EMA did not approve the molecule at this time (34). **Filgotinib** is another selective JAK1 inhibitor which has now a Marketing Authorization Application supported by the European Medicines Agency.

Iguratimod is a small molecule used in Japan and China for treatment of RA acting by inhibition of immunoglobulin production and suppression of IL-1, IL-6 and TNF- α through NF-KB pathway (35).

3.3.2. tsDMARDs in current development

Thirty-three tsDMARDs are in current development: 10 (30.3%) are in phase I, 22 (66.7%) in phase II and 1 (3.2%) in phase III. tsDMARDs under development target Tec family kinase (n=12), cytokines or chemokines (n=5), intracellular machinery (n=4), JAK (n=3), other kinases

(n=2), sphingosine phosphate pathway (n=2), phosphodiesterase (n=1) or various targets (n=4).

A) Targeting Tec family kinase

Tec family kinase includes Bruton's tyrosine kinase (BTK), Cytoplasmic tyrosine-protein kinase (BMX), IL-2-inducible tyrosine kinase (ITK), Receptor like kinase (RLK), and Tyrosine-protein kinase Tec (TEC) (36). BTK is a non-receptor Tec family tyrosine kinase involved in B-cells proliferation and activation. Inhibiting BTK allows reducing the number of B-cells and their antibody production like ACPA and rheumatoid factor which play a central role in RA pathophysiology (37). **Acalabrutinib** is a second generation BTK inhibitor, more selective than those of first generation, marketed in Mantle-cell lymphoma. It was studied in a phase II trial in subjects with RA (pending results). Nine other BTK inhibitors are currently assessed. **Spebrutinib** did not reach ACR20 endpoint versus placebo at week 4 but a subgroup analysis suggest potential efficacy in female patients with RA. **Fenebrutinib** has shown efficacy in reducing RA activity in patients with an inadequate response to either methotrexate or TNF inhibitors (38). For **BMS986142**, ACR20 and ACR 70 rates were not significantly improved at week 12 in a phase II trial. **Evobrutinib**, **ABBV-105** and **TAS5315** are studied in recruiting phase II trials (39). **Branebrutinib** and **tirabrutinib** have completed phase I trials. **Orelabrutinib** and **HWH486** are studied in phase I trials.

ITK also called Emt protein kinase, is involved in T-cell transduction signal after their activation in response to antigen. **JTE051** is an oral ITK inhibitor which completed a phase II trial but showed no statistically significant improvement in ACR20 response rate at week 12.

B) Targeting Cytokines or Chemokines

Three interleukin-1 receptor associated kinase 4 (IRAK4) inhibitors are being studied (40). **PF06650833** has completed a positive phase II trial, showing a significant improvement in simplified disease activity index (SDAI) at week 12. **BAY1830839** and **BAY1834845** are studied in active phase I studies.

Imatinib, a BCR-abl tyrosine kinase inhibitor marketed in chronic myeloid leukemia has also colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibiting properties leading to a downregulation of inflammation in the synovial tissue. Imatinib has been assessed in a completed phase II trial (pending results) (41).

CCR1 is a chemokine receptor mostly expressed by leukocytes (neutrophils, T-cells, B-cells and monocytes), involved in leukocytes activation and infiltration. **CCX354**, a CCR1 inhibitor has completed a phase II trial which did not reach its primary endpoint (based on ACR20 at week 12) (42).

C) Targeting the intracellular machinery

Bromodomain and Extra-Terminal domain (BET) are a family of proteins composed by two tandem bromodomains and an extra-terminal domain which recognize acetylation motifs in histones. BET proteins are involved in gene transcription regulation implicated in cell growth and differentiation through epigenetic interactions between bromodomains and acetylated histones (43). **GSK3358699** is a BET inhibitor assessed in a recruiting phase I trial.

Seliciclib is an oral cyclin-dependant kinase 1, 2, 7 and 9 (CDK) inhibitor assessed in a recruiting phase II study. CDK are involved in the regulation of the cell cycle, transcription and apoptosis (44).

ABX464 is studied in an active but not recruiting phase II trial. It is a small oral molecule binding cap binding complex (CBC), a promotor of RNA splicing and transcription. It upregulates miR-124, a microRNA which is a modulator involved in immunity and inflammation (45).

D) Targeting Janus kinase

Although 5 JAK inhibitors are already marketed, 3 more are in current development. **PF06651600** a dual JAK3 and Tec inhibitor was assessed in a phase II trial with positive results (46). A phase IIb/III is already planned. **SHR0302** (anti-JAK1) is assessed in an active but not recruiting phase II trial and **KL130008** (anti-JAK) in an active phase I.

E) Targeting other kinases

Syk is a non-receptor tyrosine kinase. Syk plays a role in TNF- α mediated inflammatory cytokines production by fibroblast-like synoviocytes (47). **Lanraplenib**, a Syk inhibitor, has completed a phase II trial which did not show improvement on DAS28-CRP at week 12. **Cevidoplenib**, another Syk inhibitor completed a phase I trial, and a phase II trial is planned.

F) Targeting Sphingosine phosphate

Sphingosine 1 phosphate (S1P), overexpressed in RA patients synovial fluids, is an intracellular second messenger. S1P also plays a role in B-cells survival, promotes fibroblast-like synoviocytes activation and induces production of inflammatory cytokines and bone resorption (48). **LX2931** is a S1P lyase inhibitor, studied in a phase II trial which did not reach its primary endpoint (based on ACR20 at week 12). **AKP11** is a S1P receptor antagonist studied in a recruiting phase II.

G) Targeting phosphodiesterase

Phosphodiesterase 4 (PDE4) is an enzyme metabolizing cAMP. The inhibition of PDE4 leads to an increase of cAMP intracellular levels. cAMP is an inhibitor of NF-KB pathway decreasing pro-inflammatory cytokines levels and promoting anti-inflammatory cytokines (49). **MK0359** has completed a phase II trial. However, there is no information about the study results and the further development of this molecule.

H) Other targets

In RA, A3 adenosine receptor is overexpressed (50). **Piclidenoson** is a selective agonist of A3 adenosine receptor inducing an anti-inflammatory effect by the inhibition of NF-KB pathway. In two phase II clinical studies, it showed a significant anti-rheumatic effect. A phase III trial is in progress.

LNP1955 is a calcium release-activated channel (CRAC) modulator assessed in a recruiting phase II trial.

HI237 is a STAT3 transcription factor inhibitor studied in a recruiting phase I trial.

Another therapeutic approach is to induce an immune tolerance with exogenous antigens involved in RA pathophysiology. **CIGB-814** is an altered peptide ligand derived from CD4⁺ T-cells epitope of human heat-shock protein 60 (HSP60) assessed in a phase II trial (51).

3.3.3. Withdrawn molecules

The development phase, status and mechanisms of action of the 64 tsDMARDs that have been withdrawn are listed in **supplementary table 1**.

4. Discussion

We performed a systematic review of all molecules in clinical development to analyze the whole pipeline of immunosuppressive and immunomodulating drugs evaluated in RA. A total of 242 therapeutic trials involving 243 molecules have been evaluated in RA. This intense development does not always lead to new treatments since 150 molecules (61.7%) have already been withdrawn. Most of the withdrawn molecules were stopped in early phases, as only 6% (9/150) reached phases II/III or III. Development is shifting towards more targeted molecules as evidenced by the majority of bDMARDS (49.3%) and tsDMARDS (47.8%) under current development compared to only 2.9% csDMARDS.

Sixty-nine molecules are in current development. The most advanced bDMARDS are **telitacicept**, a TACI antibody fusion protein, **ozoralizumab**, a TNF- α antibody, **olokizumab**, an IL-6 antibody and **otilimab**, targeting GM-CSF, all reaching phase III trials. Of note, GM-CSF and TACI are pathways with no currently marketed drugs available as opposed to anti-IL6 or anti-TNF therapies.

Concerning tsDMARDS, the 5 other marketed drugs (except iguratimod) are JAK inhibitors and one third of molecules in development are BTK inhibitors. The most advanced tsDMARD is **piclidenoson** a selective agonist of A3 adenosine receptor which reached phase III.

Multiple pathways are under clinical investigation and we can expect an increase in our therapeutic arsenal in the near future. Interleukins are the targets of choice for bDMARDS, with about the half of bDMARDS under development targeting interleukins (IL-6, IL-17, IL-23) and their receptors. The targeting of GM-CSF seems interesting since 3 molecules have shown interesting results in phase II: otilimab, namilumab and mavrilimumab.

This study has some limitations. The development stage of the molecules and the precise mechanism of action are not always made readily available by the manufacturers. The data

are also regularly updated and new clinical trials are added, making the information valid only at the time of the study. However, the main strength of this study lies in the systematic review of the clinical trials in 17 international databases and the analysis of all data currently available on each molecule.

5. Conclusion

Despite the recent arrival of b- and tsDMARDs and the availability of 24 marketed molecules, the exploration of new pathogenic pathways and development of new targeted molecules is ongoing with a total of 243 molecules in RA. With 7 molecules currently reaching phase III, some targeting pathways with no currently marketed molecules, we can expect an increase in the armamentarium against RA in the years to come.

6. References

1. Otón T, Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 24 janv 2020;101477.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. oct 2016;388(10055):2023-38.
3. Ma K, Li L, Liu C, Zhou L, Zhou X. Efficacy and safety of various anti-rheumatic treatments for patients with rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arch Med Sci AMS*. janv 2019;15(1):33-54.
4. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/73/1/3.abstract>
5. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 22 janv 2020 [cité 2 févr 2020]; Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/early/2020/01/22/annrheumdis-2019-216655>
6. Guo S, Liu J, Jiang T, Lee D, Wang R, Zhou X, et al. (5R)-5-Hydroxytriptolide (LLDT-8) induces substantial epigenetic mediated immune response network changes in fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep*. 1 août 2019;9(1):11155.
7. Yra-1909 suppresses Production of Pro-Inflammatory Mediators and MMPs through Downregulating Akt, p38, JNK and NF-kb Activation in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes [Internet]. *ACR Meeting Abstracts*. [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/yra-1909-suppresses-production-of-pro-inflammatory-mediators-and-mmps-through-downregulating-akt-p38-jnk-and-nf-%ce%bab-activation-in-rheumatoid-arthritis-fibroblast-like-synoviocytes/>
8. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. juin 2009;36(6):1118-25.
9. Dörner T, Weinblatt M, Beneden KV, Dombrecht EJ, Beuf KD, Schoen P, et al. FRI0239 Results of a phase 2b study of vobarilizumab, an anti-interleukin-6 receptor nanobody, as monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1 juin 2017;76(Suppl 2):575-575.
10. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):15-23.
11. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. oct 2015;67(10):2591-600.
12. Yuan N, Yu G, Liu D, Wang X, Zhao L. An emerging role of interleukin-23 in rheumatoid arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. avr 2019;41(2):185-91.
13. Blanco FJ, Möricke R, Dokoupilova E, Coddling C, Neal J, Andersson M, et al. Secukinumab in Active Rheumatoid Arthritis: A Phase III Randomized, Double-Blind, Active Comparator- and Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017;69(6):1144-53.

14. Genovese MC, Greenwald M, Cho C-S, Berman A, Jin L, Cameron GS, et al. A phase II randomized study of subcutaneous ixekizumab, an anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients who were naive to biologic agents or had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. juill 2014;66(7):1693-704.
15. Glatt S, Taylor PC, McInnes IB, Schett G, Landewé R, Baeten D, et al. Efficacy and safety of bimekizumab as add-on therapy for rheumatoid arthritis in patients with inadequate response to certolizumab pegol: a proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis*. août 2019;78(8):1033-40.
16. Mease PJ, Jeka S, Jaller JJ, Kitumnuaypong T, Louthrenoo W, Mann H, et al. CNTO6785, a Fully Human Antiinterleukin 17 Monoclonal Antibody, in Patients with Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate: A Randomized, Placebo-controlled, Phase II, Dose-ranging Study. *J Rheumatol*. 2018;45(1):22-31.
17. Smolen JS, Agarwal SK, Ilivanova E, Xu XL, Miao Y, Zhuang Y, et al. A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. mai 2017;76(5):831-9.
18. Low-dose Recombinant Human IL-2 for the Treatment of Rheumatoid Arthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02467504>
19. Galeazzi M, Sebastiani G, Voll R, Viapiana O, Dudler J, Zufferey P, et al. FRI0118 Dekavil (F8IL10) – update on the results of clinical trials investigating the immunocytokine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1 juin 2018;77(Suppl 2):603-4.
20. A Novel Individualized Treatment Approach in Open-Label Extension Study of Ozoralizumab (ATN-103) in Subjects with Rheumatoid Arthritis On a Background of Methotrexate [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/a-novel-individualized-treatment-approach-in-open-label-extension-study-of-ozoralizumab-atn-103-in-subjects-with-rheumatoid-arthritis-on-a-background-of-methotrexate/>
21. Crotti C, Agape E, Becciolini A, Biggioggero M, Favalli EG. Targeting Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor Signaling in Rheumatoid Arthritis: Future Prospects. *Drugs*. nov 2019;79(16):1741-55.
22. Taylor PC, Saurigny D, Vencovsky J, Takeuchi T, Nakamura T, Matsievskaja G, et al. Efficacy and safety of namilumab, a human monoclonal antibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ligand in patients with rheumatoid arthritis (RA) with either an inadequate response to background methotrexate therapy or an inadequate response or intolerance to an anti-TNF (tumour necrosis factor) biologic therapy: a randomized, controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 18 avr 2019;21(1):101.
23. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nanki T, Umehara H, Yasuda N, et al. Sat0126 a Phase 2 Study of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Patients with Rheumatoid Arthritis Inadequately Responding to Biologics. *Ann Rheum Dis*. 1 juin 2019;78(Suppl 2):1131-2.
24. Shabgah AG, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, Mohammadi M. The role of BAFF and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Cell Physiol*. août 2019;234(10):17050-63.
25. Zhao Q. Bispecific Antibodies for Autoimmune and Inflammatory Diseases: Clinical Progress to Date. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 8 janv 2020;
26. pubmeddev, al CA et. Itolizumab in combination with methotrexate modulates active

- rheumatoid arthritis: safety and efficacy from a phase 2, randomized, open-label, para... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050104>
27. Vincenti F, Dritselis A, Kirkpatrick P. Belatacept [Internet]. Nature Reviews Drug Discovery. 2011 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrd3536>
 28. A CD40L-targeting protein reduces autoantibodies and improves disease activity in patients with autoimmunity. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31019027>
 29. Poirier N, Blancho G, Hiance M, Mary C, Van Assche T, Lempoels J, et al. First-in-Human Study in Healthy Subjects with FR104, a Pegylated Monoclonal Antibody Fragment Antagonist of CD28. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 2016;197(12):4593-602.
 30. Sugahara S, Hanaoka K, Yamamoto N. Integrin, alpha9 subunit blockade suppresses collagen-induced arthritis with minimal systemic immunomodulation. *Eur J Pharmacol*. 15 août 2018;833:320-7.
 31. Felten R, Scher F, Sagez F, Chasset F, Arnaud L. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1535-43.
 32. Monnet E, Choy EH, McInnes I, Kobakhidze T, de Graaf K, Jacqmin P, et al. Efficacy and safety of NI-0101, an anti-toll-like receptor 4 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis after inadequate response to methotrexate: a phase II study. *Ann Rheum Dis*. 31 déc 2019;
 33. Takeuchi T, Tanaka Y, Soen S, Yamanaka H, Yoneda T, Tanaka S, et al. Effects of the anti-RANKL antibody denosumab on joint structural damage in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DESIRABLE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. juill 2019;78(7):899-907.
 34. Markham A, Keam SJ. Peficitinib: First Global Approval. *Drugs*. juin 2019;79(8):887-91.
 35. Tanaka K, Yamaguchi T, Hara M. Iguratimod for the treatment of rheumatoid arthritis in Japan. *Expert Rev Clin Immunol*. mai 2015;11(5):565-73.
 36. Horwood NJ, Urbaniak AM, Danks L. Tec family kinases in inflammation and disease. *Int Rev Immunol*. avr 2012;31(2):87-103.
 37. Whang JA, Chang BY. Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Discov Today*. août 2014;19(8):1200-4.
 38. Positive results for fenebrutinib in patients with biologic DMARD refractory RA [Internet]. *rheumatology.medicinematters.com*. 2019 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://rheumatology.medicinematters.com/rheumatoid-arthritis-/fenebrutinib/positive-results-for-fenebrutinib-biologic-dmard-refractory-ra/16805424>
 39. pubmeddev, al GC et. ABBV-105, a selective and irreversible inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, is efficacious in multiple preclinical models of inflammation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ABBV-105>
 40. McElroy WT. Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) inhibitors: an updated patent review (2016-2018). *Expert Opin Ther Pat*. 2019;29(4):243-59.
 41. Hu X, Tang J, Hu X, Bao P, Pan J, Ou Y, et al. Imatinib inhibits CSF1R that stimulates proliferation of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Clin Exp Immunol*. févr 2019;195(2):237-50.

42. Gilliland CT, Salanga CL, Kawamura T, Trejo J, Handel TM. The Chemokine Receptor CCR1 Is Constitutively Active, Which Leads to G Protein-independent, β -Arrestin-mediated Internalization. *J Biol Chem*. 8 nov 2013;288(45):32194-210.
43. Taniguchi Y. The Bromodomain and Extra-Terminal Domain (BET) Family: Functional Anatomy of BET Paralogous Proteins. *Int J Mol Sci* [Internet]. 7 nov 2016 [cité 12 févr 2020];17(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133849/>
44. Khalil HS, Mitev V, Vlaykova T, Cavicchi L, Zhelev N. Discovery and development of Seliciclib. How systems biology approaches can lead to better drug performance. *J Biotechnol*. 20 mai 2015;202:40-9.
45. Vautrin A, Manchon L, Garcel A, Campos N, Lapasset L, Laaref AM, et al. Both anti-inflammatory and antiviral properties of novel drug candidate ABX464 are mediated by modulation of RNA splicing. *Sci Rep*. 28 2019;9(1):792.
46. Xu H, Jesson MI, Seneviratne UI, Lin TH, Sharif MN, Xue L, et al. PF-06651600, a Dual JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor. *ACS Chem Biol*. 21 2019;14(6):1235-42.
47. Deng G-M, Kyttaris VC, Tsokos GC. Targeting Syk in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2016;7:78.
48. Sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate receptors: novel therapeutic targets of rheumatoid arthritis? - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22530637>
49. Sakkas LI, Mavropoulos A, Bogdanos DP. Phosphodiesterase 4 Inhibitors in Immune-mediated Diseases: Mode of Action, Clinical Applications, Current and Future Perspectives. *Curr Med Chem*. 2017;24(28):3054-67.
50. Fishman P, Cohen S. The A3 adenosine receptor (A3AR): therapeutic target and predictive biological marker in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. sept 2016;35(9):2359-62.
51. Corrales O, Hernández L, Prada D, Gómez J, Reyes Y, López AM, et al. CIGB-814, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, decreases anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. mars 2019;38(3):955-60.
52. Zhou B, Zhang H, Su X, Luo Y, Li X, Yu C, et al. Therapeutic effects of a novel BAFF blocker on arthritis. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 14 juin 2019 [cité 20 juill 2020];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6565627/>
53. A Phase IIb Dose-Ranging Study of Anti-GM-CSF with Methotrexate Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) and an Inadequate Response to Methotrexate [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-iiib-dose-ranging-study-of-anti-gm-csf-with-methotrexate-treatment-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-ra-and-an-inadequate-response-to-methotrexate/>

7. Tables and figures

Figure 1. Study flow-chart

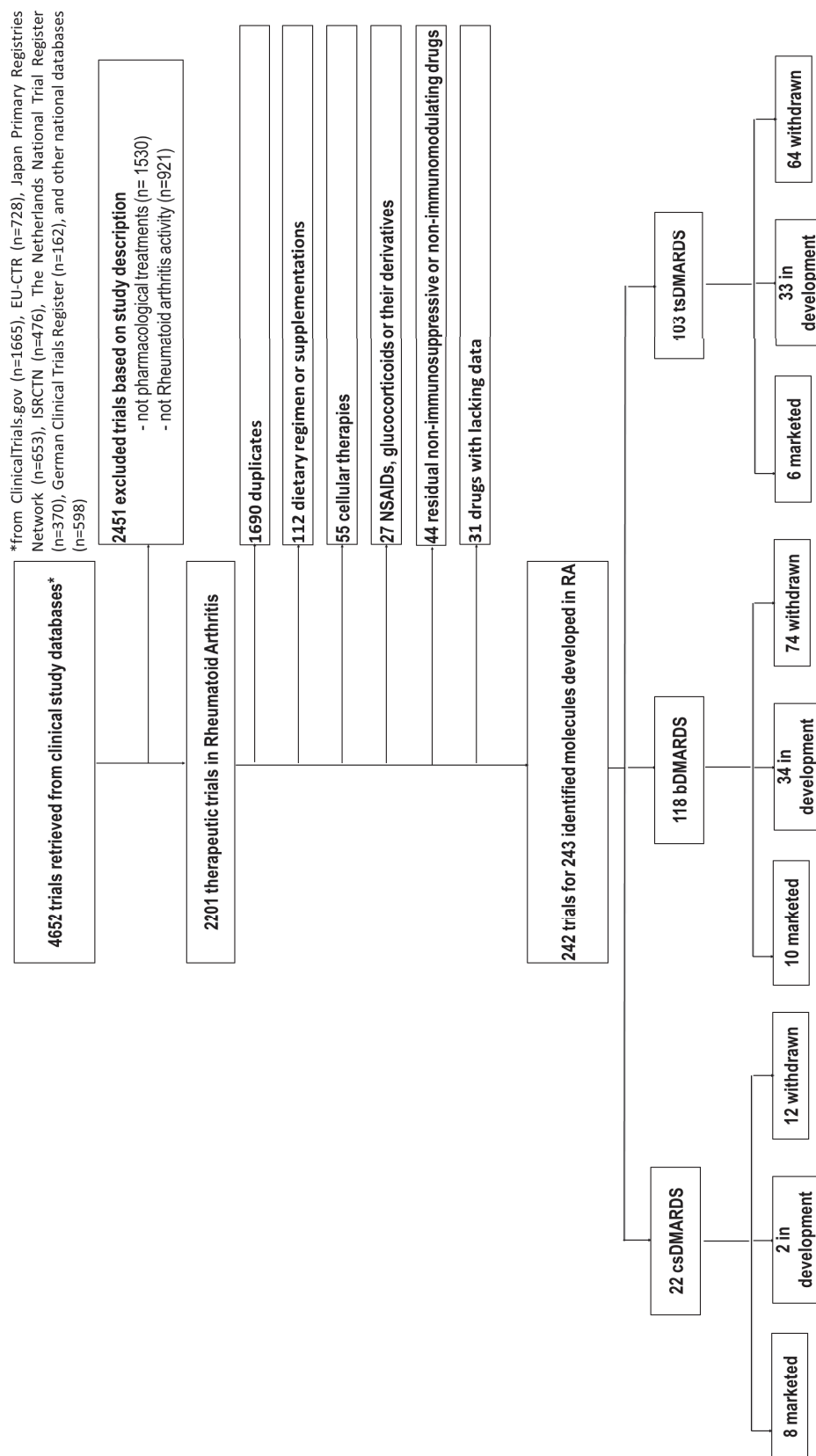


Figure 2. Currently marketed and in development bDMARDs, their mechanisms of action and development phase (labelled molecules in bold green, molecules in development in blue).

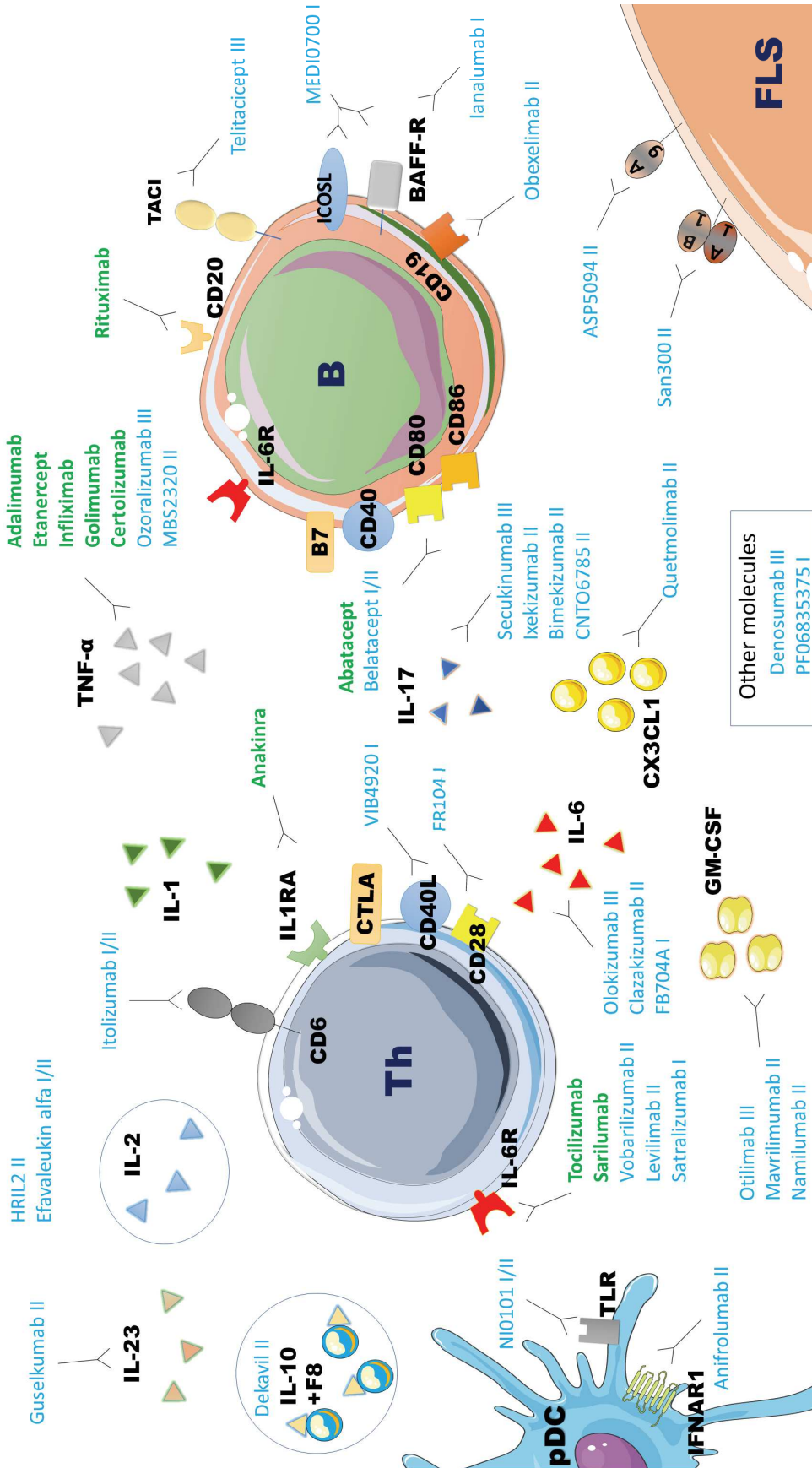


Figure 3. Currently marketed and in development tsDMARDs, their mechanisms of action and development phase (labelled molecules in bold green, molecules in development in blue).

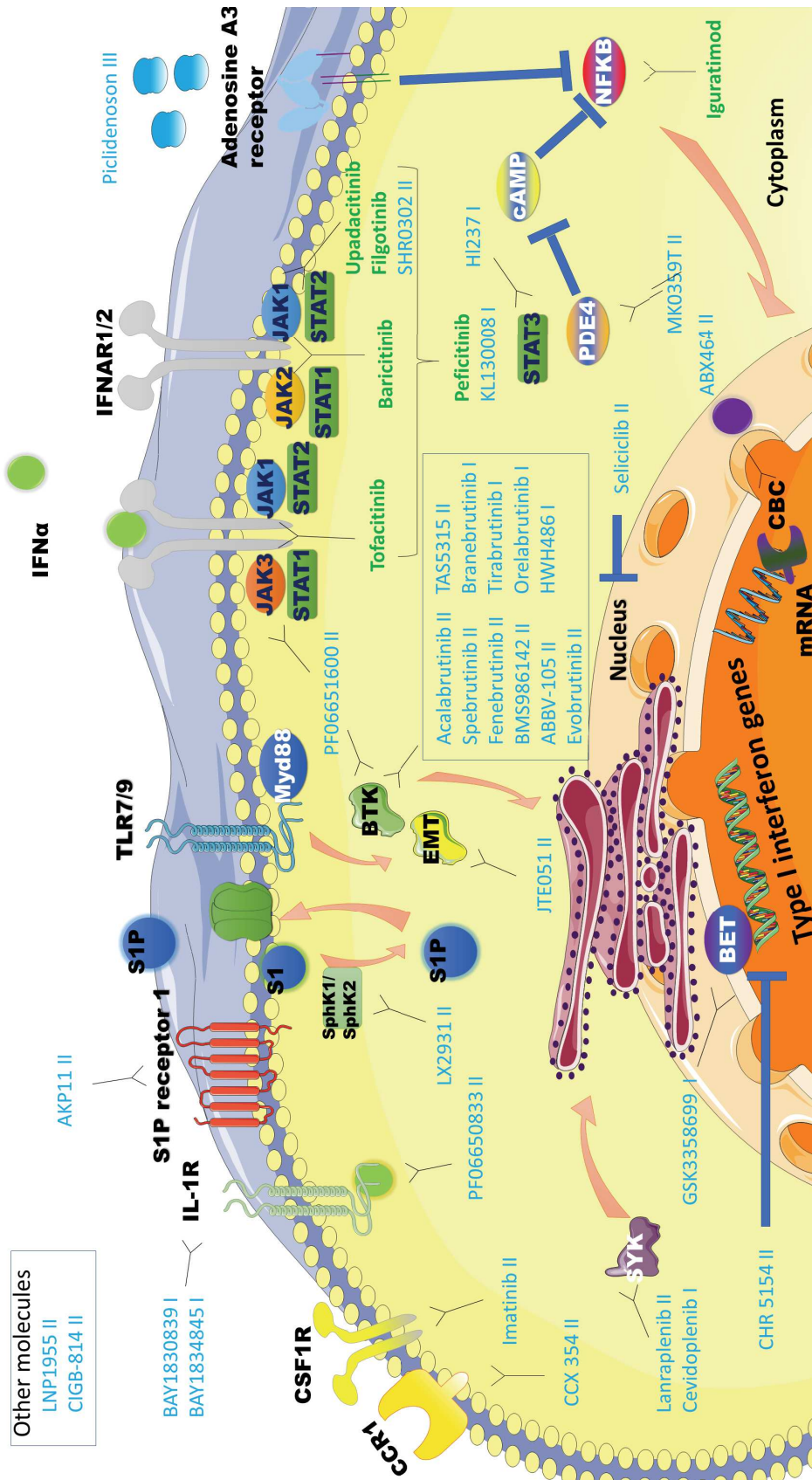


Table 1

List of international and national databases of clinical trials used for this systematic review.

Database name	Identified trials	URL Internet
ClinicalTrials.gov	210	https://clinicaltrials.gov
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	12	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Australian New Zealand Clinical Trials Registry	9	https://www.australianclinicaltrials.gov.au
Japan Primary Registries Network	3	http://www.umin.ac.jp/ctr/
ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number)	3	https://www.isrctn.com
Chinese Clinical Trial Registry	2	http://www.chictr.org.cn
Cuban Public Registry of Clinical Trials	1	http://registroclinico.sld.cu
Peruvian Clinical Trials Registry	1	http://www.ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe
Clinical Trials Registry - India	1	http://ctri.nic.in
German Clinical Trials Register	0	https://www.drks.de
The Netherlands National Trial Register	0	http://www.trialregister.nl
Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec)	0	http://www.ensaioclinicos.gov.br
Clinical Research Information Service - Republic of Korea	0	https://cris.nih.go.kr
Pan african Clinical Trial Registry	0	http://www.pactr.org
Sri Lanka Clinical Trials Registry	0	http://slctr.lk
Thai Clinical Trials Register	0	http://www.clinicaltrials.in.th
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)	0	http://www.irct.ir

Supplementary Table 1
Withdrawn DMARDs, phase, status and mechanism of action

Non-proprietary name	Molecule code	Phase	Status	Mechanism of action	Reason for withdrawal
csDMARDs					
Aminopterin		II	Completed	Tetrahydrofolate deshydrogenase inhibitor	Sponsor prioritization
	CH1504	II	Completed	Tetrahydrofolate deshydrogenase inhibitor	Sponsor prioritization: Development reported on CH4051
	CH4051	II	Completed	Tetrahydrofolate deshydrogenase inhibitor	Lack of efficacy
Vidofludimus	SC12267	II	Completed	Dihydroorotate dehydrogenase inhibitor	Lack of efficacy
Dimethyl Fumarate	BG00012	II	Completed	NF-KB inhibitor	Sponsor prioritization
Temsirolimus	CCI 779	II	Terminated	MTOR inhibitor	Lack of efficacy
Tranilast		II	Completed	TGFβ inhibitor	Lack of efficacy
	TAK783	II	Completed	T-cell function regulator	Lack of efficacy
Mefloquine	AD452	II	Completed	Antimalarial	Lack of efficacy
	L000124467	II	Completed	Immunomodulator	Lack of efficacy
Fludarabine		II	Completed	ADN synthesis inhibitor	Toxicity: lymphopenia, infection
Paclitaxel		II	Completed	Mitosis inhibitor	Lack of efficacy
bDMARDs					
	GSK1827771	I	Completed	IL-1 inhibitor	Sponsor prioritization
	LY2189102	I/II	Completed	IL-1B inhibitor	Lack of efficacy
Canakinumab	AC2885	II	Completed	IL-1B inhibitor	Lack of efficacy
Gevokizumab	XOMA052	II	Terminated	IL-1B inhibitor	Sponsor prioritization
	K832	II	Completed	IL-1B inhibitor	Lack of efficacy
	HL2351	I	Completed	IL-1R inhibitor	Sponsor prioritization
MEDI8968	AMG108	II	Completed	IL-1R inhibitor	Lack of efficacy
	AMG719	II	Completed	IL-1R inhibitor	Lack of efficacy
WBP216	MEDI5117	I	Terminated	IL-6 inhibitor	No information
	PF04236921	I	Completed	IL-6 inhibitor	Sponsor prioritization
Gerilimumab		II	Withdrawn	IL-6 inhibitor	Sponsor prioritization
Sirukumab	CNTO 136	III	Completed	IL-6 inhibitor	Sponsor prioritization
Ustekinumab		II	Completed	IL-12 inhibitor	Lack of efficacy
	AMG714	II	Completed	IL-15 inhibitor	Sponsor prioritization
	SCH900117	I/II	Terminated	IL-17A inhibitor	Sponsor prioritization
Brodalumab	AMG827	II	Terminated	IL-17R inhibitor	Lack of efficacy
Fletikumab	NNC0109 0012	II	Terminated	IL-20 inhibitor	Lack of efficacy
	NNC0114 0000 0005	I	Completed	IL-21 inhibitor	Sponsor prioritization
	NNC0114 0006	II	Completed	IL-21 inhibitor	Sponsor prioritization
Fezakinumab	ILV094	II	Completed	IL-22 inhibitor	Sponsor prioritization
Ilodecakin	SCH52000	III	Completed	Synthesis IL-10	Sponsor prioritization
Hitanercept	T0001	I	Terminated	Anti TNF α	No information
Pegsunercept		II	Completed	Anti TNF α	Toxicity
Placulumab	ART621	II	Completed	Anti TNF α	Sponsor prioritization
TNF Kinoid		II	Completed	Anti TNF α	Lack of efficacy
	ISIS104838	II	Completed	Anti TNF α	Sponsor prioritization
	ABBV-257	I	Completed	Anti TNF α and anti IL-17	Toxicity: high incidence of ADA-mediated drug clearance
	ABT-122	II	Completed	Anti TNF α and anti IL-17	No information
Baminercept	BG9924	II	Completed	TNFSFR3 inhibitor	Lack of efficacy
Pateclizumab	PRO283698	II	Completed	Lymphotoxin α (TNF-β) inhibitor	Lack of efficacy
	AMP-110	I	Completed	LT activation inhibitor, Th1, Th17 inhibitor	No information
Tregalizumab	BT061	II	Completed	LT regulator	Lack of efficacy
Tibulizumab	LY3090106	I	Completed	LB activation inhibitor	Sponsor prioritization
Atacept		II	Completed	LB activation inhibitor	Lack of efficacy
	ASP2408	I	Completed	CTLA4-Ig fusion protein	No information
Monalizumab	NNC0141 0000 0100	I	Completed	NK cell lectin-like receptor subfamily C antagonists	Sponsor prioritization
NN8555	NNC 0142 0002	II	Completed	NK cell lectin-like-receptor subfamily K antagonists	Sponsor prioritization
Otelixizumab	GSK2136525	I	Terminated	CD3 inhibitor	Sponsor prioritization
TRX1	MTRX1011A	I	Terminated	CD4 inhibitor	Lack of efficacy
Zanolimumab	HuMax CD4	II/III	Terminated	CD4 inhibitor	Lack of efficacy
Efalizumab		II	Completed	CD11 inhibitor	Toxicity: Risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).
	MDX-1342	I	Completed	CD19 inhibitor	No information
Veltuzumab		II	Terminated	CD20 inhibitor	Sponsor prioritization
	SBI087	II	Completed	CD20 inhibitor	No information
	TRU015	II	Completed	CD20 inhibitor	Lack of efficacy
Ocrelizumab		III	Terminated	CD20 inhibitor	Lack of efficacy
Ofatumumab	HuMax CD20	III	Terminated	CD20 inhibitor	Sponsor prioritization
Theralizumab	TAB08	I/II	Completed	CD28 inhibitor	No information
Iscalimab	CFZ533	I	Completed	CD40 inhibitor	No information
	BI655064	I/II	Completed	CD40 inhibitor	Lack of efficacy
Alemtuzumab		II	Completed	CD52 inhibitor	Lack of efficacy
	ASP2409	I	Completed	CD86 inhibitor	Lack of efficacy
	BIIB023	I	Completed	Anti-TWEAK monoclonal antibody	No information
	ASK8007	I/II	Completed	Anti-ostéopontine	Lack of efficacy
	DE098	II	Completed	anti-APO-1 (anti-Fas) IgM monoclonal antibody	No information
	GSK315234	II	Completed	anti-OSM Immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody (mAb)	No information
	KB002	I	Completed	GM-CSF inhibitor	Sponsor prioritization
Lenzilumab	KB003	II	Terminated	GM-CSF inhibitor	Sponsor prioritization
Gimsilumab	MORab022	I	Completed	M-CSF inhibitor	Sponsor prioritization
	PD 0360324	I	Completed	M-CSF inhibitor	Sponsor prioritization
Cabralizumab	FPA008	I	Terminated	M-CSFR inhibitor	No information
	RO0506997	II	Terminated	Integrin A4 inhibitor	No information
Natalizumab		II	Terminated	integrin A4B1 inhibitor	Lack of efficacy
Etaracizumab	MEDI-522	II	Completed	Integrin A5B3 inhibitor	Lack of efficacy
Andecaliximab	G55745	II	Terminated	Metalloproteinase 9 inhibitor	Sponsor prioritization
Belimumab		II	Terminated	BlyS inhibitor	Lack of efficacy
Tabalumab	LY2127399	III	Terminated	BAFF inhibitor	Lack of efficacy
Eldelumab	MDX1100	II	Completed	CXCL10 inhibitor	Sponsor prioritization
Interferon β 1a		II	Completed	Synthesis Interferon β 1a	Lack of efficacy
IPH5401	NNC 0215 0384	I	Completed	C5a complément receptor inhibitor	Sponsor prioritization

NN8209	NNC0151 0000 0000	II	Completed	Antagoniste recepteur C5a complément	No information
Omalizumab		II	Recruiting	IgE inhibitor	Toxicity: possible Omalizumab induced arthritis
Timolimumab	BTT-1023	I	Completed	AOC3 (VAP-1) enzyme inhibitor	Sponsor prioritization
	RO7123520	II	Completed	Unknow mechanism	No information
tsDMARDs					
	PRN1008	I	Completed	BTK inhibitor	No information
Poseltinib	HM71224; LY3337641	II	Terminated	BTK inhibitor	Lack of efficacy
	HMPL 523	I	Completed	SYK inhibitor	No information
	MK8457	II	Completed	SYK inhibitor	Toxicity
PRT 062607	BIIB 057	II	Withdrawn	SYK inhibitor	No information
Fostamatinib	R935788 ; R788	III	Completed	SYK inhibitor	Sponsor prioritization
INCB47986	INCB047986	II	Terminated	JAK-1 inhibitor	Preclinical toxicology findings
Itacitinib		II	Completed	JAK-1 inhibitor	Sponsor prioritization
Ruxolitinib	INCB018424	II	Completed	JAK-1 and 2 inhibitor	No information
	AC430	I	Completed	JAK-2 inhibitor	Sponsor prioritization
Decernotinib	VX509	II/III	Completed	JAK-3 inhibitor	Sponsor prioritization
Binimetinib	Arry-438162	II	Completed	MAP kinase 1 and 2 inhibitor	Lack of efficacy
	GLPG 0259	II	Completed	MAP kinase 5 inhibitor	Lack of efficacy
	ARRY-371797	I	Completed	P38 MAPK inhibitor	Lack of efficacy :P38 MAPK inhibitor class inefficiency
	BMS582949	II	Completed	P38 MAPK inhibitor	
	KC706	II	Recruiting	P38 MAPK inhibitor	
	PG760564	II	Completed	P38 MAPK inhibitor	
	PH797804	II	Completed	P38 MAPK inhibitor	
	RO4402257	II	Completed	P38 MAPK inhibitor	
	TAK715	II	Completed	P38 MAPK inhibitor	
	VX702	II	Completed	P38 MAPK inhibitor	
Dilmapimod	SB681323	II	Completed	P38 MAPK inhibitor	
Doramapimod	BIRB 796 B5	II	Terminated	P38 MAPK inhibitor	
Losmapimod	GW856553	II	Completed	P38 MAPK inhibitor	
Talmapimod	SCIO469	II	Completed	P38 MAPK inhibitor	
	QAL964	II	Terminated	PI3K inhibitor	
Apilimod	STA5326	II	Completed	PI3K inhibitor	
	AMG357	I	Terminated	PI3K delta inhibitor	
Duvelisib	IPI145	II	Completed	PI3K delta and γ inhibitor	Lack of efficacy
	PLX5622	I	Completed	CSF1R (FMS) kinase inhibitor	Lack of efficacy
Pexidartinib	PLX3397	I	Withdrawn	Fns-Like tyrosine kinase 3 inhibitor	Sponsor prioritization
	GSK2982772	II	Completed	Serine threonine kinase receptor inhibitor	Sponsor prioritization
	BMS986104	I	Completed	Sphingosine 1 phosphate receptor modulator	No information
	PF04629991	I	Completed	Sphingosine 1 phosphate receptor modulator	No information
	BMS817399	II	Completed	CCR1 receptor antagonist	Lack of efficacy
	MLN3897	II	Completed	CCR1 receptor antagonist	Lack of efficacy
	SSR150106	II	Completed	CCR2 receptor antagonist	No information
	AZD5672	II	Completed	CCR5 antagonist	Lack of efficacy
Ancriviroc	SCH351125	I	Completed	CCR5 récepteur antagonist	Lack of efficacy
	GSK706769	II	Withdrawn	CCR5 récepteur antagonist	No information
Maraviroc		II	Terminated	CCR5 récepteur antagonist	Lack of efficacy
Rhudex	AV1142742	I	Completed	CD80 inhibitor	Sponsor prioritization
Masitinib	AB1010	II/III	Terminated	M-CSF inhibitor	No information
Edicotinib	JNJ40346527	II	Completed	M-CSFR inhibitor	Lack of efficacy
ARG301	APLA12	I	Completed	Th1, Th2 immunomodulator	No information
	MP435	II	Completed	C5a complement inhibitor	No information
Apremilast	CC10004	II	Completed	PDE4 inhibitor	Lack of efficacy
	MK0873 ; I000883191	II	Completed	PDE4c inhibitor	No information
Revamilast		II	Completed	PDE4c inhibitor	Lack of efficacy
Giripladib	PLA 695	I	Completed	PLA2 inhibitor	No information
	CP 195-543	II	Terminated	Selective leukotriene B4 antagonist	Toxicity : Poor tolerability and a high discontinuation rate
Apratastat	TMI005	II	Completed	TACE/MMP inhibitor	Lack of efficacy
	KZR616	I	Not yet recruiting	Proteasome inhibitor	Sponsor prioritization
Bortezomib		II	Recruiting	Proteasome inhibitor	Lack of efficacy
	AZD9056	II	Completed	P2X7 receptor antagonist (ATP)-gated cation channel	Lack of efficacy
	CE 224,535	II/III	Completed	P2X7 receptor antagonist (ATP)-gated cation channel	Lack of efficacy
Rimacalib	SMP114	II	Terminated	CaMKII inhibitor	Lack of efficacy
Amelubant	BIIL 284	II	Completed	LTB 4 receptor antagonist	Lack of efficacy
CHR 5154	GSK3117391	II	Terminated	Histone desacetylase inhibitor	No information
	RWJ445380	II	Completed	Cathepsine S inhibitor	No information
	JNJ39758979	II	Withdrawn	H4 histamine receptor antagonist	Toxicity: drug induced agranulocytosis
	HMPL011	I	Completed	Synthesis IL-10 oral	Sponsor prioritization
INV103	Cpn10	II	Completed	Synthesis Chaperonin 10	No information
dnajP1		II	Completed	induction of immune tolerance by epitope-specific immunotherapy	Sponsor prioritization

Supplementary Table 2

DMARDs under current development, phase, status and mechanism of action

Non-proprietary name	Molecule code	Phase	Status	Mechanism of action
csDMARDs				
Hydroxytriptolide	LTS	I/II	Completed	Unknow mechanism
	YRA1909	II	Recruiting	MMP2 and NFKB inhibitor
bDMARDs				
Levilimab	BCD-089	II	Active, not recruiting	IL-6R inhibitor
Satralizumab	SA237	I	Completed	IL-6R inhibitor
Vobarilizumab	ALX0061	II	Completed	IL-6R inhibitor
Clazakizumab	ALD518		Completed	IL-6 inhibitor
	BMS945429	II		
	FB704A	I	Recruiting	IL-6 inhibitor
Olokizumab	CDP6038	III	Recruiting	IL-6 inhibitor
Secukinumab	AIN457	III	Completed	IL-17 inhibitor
Ixekizumab	LY2439821	II	Completed	IL-17A inhibitor
Bimekizumab	UCB4940	II	Completed	IL-17A and IL-17F inhibitor
	CNT06785	II	Completed	IL-17A inhibitor
Guselkumab	CNT01959	II	Completed	IL-23 p19 inhibitor
Interleukine 2 low dose	HRIL2	II	Unknown	Low dose recombinant human IL-2
Efavaleukin alfa	AMG592	I/II	Recruiting	Recombinant IL-2 fusion protein
Dekavil	F8IL10		Unknown	Fully human fusion protein composed of the vascular targeting antibody F8 fused to the cytokine interleukin-10
		II		
Ozoralizumab	ATN-103		Recruiting	TNF alpha inhibitor
	TS152	III		
	MBS2320	II	Active, not recruiting	TNF alpha inhibitor
Mavrilimumab	CAM3001	II	Completed	GM-CSF inhibitor
Otilimab	GSK3196165; MOR103	II	Completed	GM-CSF inhibitor
Namilumab		II	Completed	GM-CSF inhibitor
Quetmolimab	E6011	II	Active, not recruiting	CX3CL1 inhibitor
	PF06835375	I	Recruiting	Unknown mechanism
Telitacicept	RC18	III	Recruiting	TACI antibody fusion protein
Ianalumab	VAY736	I	Completed	BAFF-Receptor inhibitor
MEDI0700	AMG570	I	Active, not recruiting	ICOSL and BAFF bispecific Ac inhibitor
Obixelimab	Xmab5871	II	Completed	CD19 inhibitor
Itolizumab		I/II	Terminated	CD6 inhibitor
Belatacept	LEA29Y	I/II	Completed	CD80 and CD86 inhibitor
	MEDI4920	I	Completed	CD40L inhibitor
VIB4920	FR104	I	Completed	CD28 inhibitor
	ASP5094	II	Completed	Integrin alpha9 antagonist
San300		II	Completed	integrin A1B1 antagonnist
Anifrolumab		II	Recruiting	IFNAR1 antagonist
	NI0101	II	Completed	TLR4 antagonist
Denosumab	AMG162	III	Completed	RANKL inhibitor
tsDMARDs				
Acalabrutinib	ACP196	II	Completed	BTK inhibitor
Spebrutinib	CC 292	II	Completed	BTK inhibitor
Fenebrutinib	GDC0853	II	Completed	BTK inhibitor
Evobrutinib	BMS986142	II	Completed	BTK inhibitor
		II	Recruiting	BTK inhibitor
	ABBV-105	2	Recruiting	BTK inhibitor
	TAS5315	2	Recruiting	BTK inhibitor
Branebrutinib	BMS 986195	I	Completed	BTK inhibitor
Tirabrutinib	GS4059	I	Completed	BTK inhibitor
Orelabrutinib		I	Completed	BTK inhibitor
	HHW486	I	Unknown	BTK inhibitor
	JTE051	II	Completed	ITK inhibitor
	PF 06650833	II	Completed	IRAK4 inhibitor
	BAY1830839	II	Active, not recruiting	IRAK4 inhibitor
	BAY1834845		Recruiting	IRAK4 inhibitor
Imatinib		II	Completed	BCR-ABL inhibitor
	CCX 354	II	Completed	Antagoniste CCR1 récepteur
	GSK3358699	I	Recruiting	BET targeted inhibitor
Seliciclib		II	Recruiting	cyclin-dependant kinase 1, 2, 7 and 9 (CDK) inhibitor
	ABX464	II	Not yet recruiting	RNA cap-binding protein modulator
	PF06651600	II	Completed	JAK-3 inhibitor
	SHR0302	II	Not yet recruiting	JAK-1 inhibitor
	KL130008	I	Not yet recruiting	JAK inhibitor
Lanraplenib	GS9876	II	Completed	Syk inhibitor
Cevidoplenib	SKI O 703	I	Completed	Syk inhibitor
LX2931	LX3305	II	Completed	S1P lyase inhibitor
	AKP11	II	Recruiting	S1P receptor antagonist
	MK0359	II	Completed	PDE4 inhibitor
Picidenoson	CF 101	III	Recruiting	Selective agonist of A3 adenosine receptor
	LNP1955	II	Recruiting	Calcium release-activated channel (CRAC) modulator
	HI237	I	Recruiting	STAT3 transcription factor inhibitor
	CIGB814	II	Not yet recruiting	Altered peptide ligand (APL), derived from a CD4+ T cell epitope of human heat-shock protein 60 (HSP60)

III. CONCLUSION

Depuis plusieurs années, l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est en constante évolution. Aujourd'hui, les rhumatologues bénéficient de 24 traitements de fond (DMARDs) différents, disponibles sur le marché (dont **17 ayant une AMM en France**), répartis en trois catégories :

- Les traitements dit conventionnels (**csDMARDs**) regroupent 8 molécules dont 4 ont actuellement l'AMM en France : le **méthotrexate**, pierre angulaire du traitement de la PR, le **léflunomide**, la **sulfasalazine** et l'**hydroxychloroquine**. Les 4 autres molécules n'ayant pas d'AMM en France sont la bucillamine, la mizoribine, la ciclosporine et le tacrolimus.
- Les biothérapies (**bDMARDs**) sont actuellement au nombre de 10 (sans prendre en compte les biosimilaires désormais disponibles) avec toute une AMM en France. Les différents mécanismes d'action ciblent le lymphocyte B via le CD20 (**rituximab**), le TNF- α (**adalimumab**, **certolizumab-pegol**, **étanercept**, **golimumab**, **infliximab**), le récepteur de l'IL 1 (**anakinra**), le récepteur de l'IL6 (**tocilizumab** et **sarilumab**) et la co-stimulation lymphocyte T et B par le CTLA4-Ig (**abatacept**).
- Les thérapies ciblées synthétiques (**tsDMARDs**) sont actuellement au nombre de 6 (dont 3 ont une AMM en France). Cinq molécules ciblent spécifiquement la voie JAK/STAT, le **baricitinib**, le **tofacitinib**, l'**upadacitinib** (avec chacune une AMM en France), le péficitinib (AMM au Japon en 2019) et le filgotinib (récemment approuvé par l'agence européenne du médicament et dont la commercialisation en France est en attente). La sixième molécule est l'iguratimod qui inhibe la production d'immunoglobulines, d'IL-1, IL-6 et du TNF- α via inhibition de la voie NF-KB (autorisée uniquement en Asie).

Malgré les récentes avancées thérapeutiques, un nombre important de patients ne sont pas suffisamment soulagés. Dans la plupart des essais contrôlés randomisés chez les patients insuffisamment répondeurs au méthotrexate et évaluant des b- ou tsDMARDs, seulement 20 à 40 % des patients atteignent 70% d'amélioration (réponse ACR70).

La meilleure compréhension de la physiopathologie de la PR ces dernières années a conduit à la mise en place de nombreux essais cliniques étudiant de nouvelles cibles thérapeutiques. L'objectif de notre étude a été d'analyser l'intégralité des essais cliniques, passés ou en cours, des traitements de fond (DMARDs) de la PR, d'en décrire leur phase de développement clinique ainsi que leurs mécanismes d'action.

A partir des 17 bases de données internationales recensées par l'OMS, nous avons identifié 242 essais cliniques évaluant 243 molécules. Les molécules identifiées sont principalement des bDMARDs (n=118) et tsDMARDs (n=103) pour seulement 22 csDMARDs.

On retrouve les 24 molécules précédemment décrites disposant d'une AMM dans au moins un pays ; 69 molécules sont actuellement en cours de développement tandis que 150 molécules (61%) ont été abandonnées pour différentes raisons (inefficacité n=66, toxicité n=9, décision du fabricant n=42, information non communiquée n=33).

Parmi les molécules en cours de développement :

- 34 sont des bDMARDs : 7 (20,6%) sont en phase I, 2 (5,9%) en phase I/II, 19 (55,9%) en phase II et 6 (17,6%) en phase III. Les différentes cibles sont les interleukines ou leurs récepteurs (n=14), les cytokines ou chémokines (n=7), le lymphocyte B (n=4), le lymphocyte T ou la costimulation B/T (n=4), les intégrines ou protéines d'adhésion

(n=2), les récepteurs interféron (n=1), ainsi que des cibles diverses ou non identifiées (n=2).

- 33 sont des tsDMARDs : 10 (30.3%) en phase I, 22 (66.7%) en phase II et 1 (3.2%) en phase III. Celles-ci ciblent les kinases de la famille Tec (n=12), des cytokines ou chémokines (n=5), la machinerie intracellulaire (n=4), la voie JAK (n=3), d'autres kinases (n=2), la voie sphingosine phosphate (n=2), les phosphodiesterases (n=1) ou des cibles variées (n=4).

Sept molécules (en dehors de celles déjà commercialisées) ont atteint au moins un essai clinique de phase III. Parmi elles, nous retrouvons un nouvel anti TNF-alpha (ozoralizumab), un inhibiteur direct de l'IL-6 (olokizumab), un inhibiteur de l'IL-17 (sécukinumab) et un inhibiteur de RANKL (dénosumab).

Les trois autres molécules évaluées en phase III ciblent des voies physiopathologiques novatrices :

- **L'otilimab**, un inhibiteur de GM-CSF évalué actuellement dans deux essais de phase III. Des taux élevés de GM-CSF ont été retrouvés dans les tissus synoviaux inflammés. Au contact du GM-CSF, les cellules myéloïdes prolifèrent et se différencient pour ensuite sécréter des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, IL-6 et le TNF- α .
- **Le télitacicept**, un inhibiteur de la protéine de fusion TACI qui est un récepteur exprimé par les lymphocytes B. En association avec BAFF et APRIL, le récepteur TACI est impliqué dans la différenciation et la prolifération des lymphocytes B ce qui contribue à l'apparition et l'entretien des maladies auto-immunes à travers la production d'immunoglobulines pathogènes.
- **Le piclidenoson** un agoniste du récepteur A3 de l'adénosine induisant des effets anti-inflammatoires via l'inhibition de la voie NF-KB.

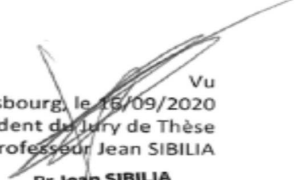
Notre étude nous a également permis de relever les molécules abandonnées ainsi que les raisons qui ont mené à leur abandon. Parmi les causes d'abandons de molécules, la première est le manque d'efficacité (pour 66 molécules sur 150). Pour rappel, pour faire la preuve de son efficacité, une molécule doit actuellement démontrer une efficacité supérieure ou au moins égale aux standards actuels que sont le méthotrexate pour un csDMARDs et une biothérapie actuellement commercialisée (majoritairement l'adalimumab) dans les cas des b- et tsDMARDs.

La poursuite de la recherche est nécessaire afin d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques et développer de nouveaux médicaments que l'on souhaiterait idéalement : plus efficaces, mieux tolérés et à l'administration moins contraignante afin de favoriser une meilleure observance thérapeutique. Bien souvent, les patients suivis dans le cadre de pathologies chroniques sont curieux et demandeurs d'informations quant aux perspectives d'avenir dans la prise en charge de leur pathologie tant d'un point de vue de l'efficacité des traitements que de leurs potentiels effets secondaires et éventuelles contraintes d'administration ou de conservation. Par notre étude, nous apportons aux rhumatologues une connaissance approfondie de l'arsenal thérapeutique actuellement à leur disposition mais également des développements en cours des potentiels médicaments du futur.

VU et approuvé
Strasbourg, le 14/09/2020
Le Vice-doyen de la faculté de médecine de Strasbourg
Professeur Bernard GOICHOT



Vu
Strasbourg, le 16/09/2020
Le président du jury de Thèse
Professeur Jean SIBILIA



Pr Jean SIBILIA
P.U. - P.H.
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Hôpital de Hautepierre
Service de Rhumatologie
Tél. : 03 88 12 79 54 - Fax : 03 88 12 82 90
N° RPPS : 10002430105

IV. BIBLIOGRAPHIE

1. Otón T, Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 24 janv 2020;101477.
2. Kwiecinski J, Rothschild BM. No rheumatoid arthritis in ancient Egypt: a reappraisal. *Rheumatol Int*. juin 2016;36(6):891-5.
3. Tsoucalas G, Sgantzios M. Primary Asthenic Gout by Augustin-Jacob Landre-Beauvais in 1800: Is this the first description of Rheumatoid Arthritis? *Mediterr J Rheumatol*. 22 déc 2017;28(4):223-6.
4. Moreland LW, Russell AS, Paulus HE. Management of Rheumatoid Arthritis: The Historical Context. *J Rheumatol*. :22.
5. Healy ML, Lim KKT, Travers R. Jacques Forestier (1890-1978) and gold therapy. *Int J Rheum Dis*. juill 2009;12(2):145-8.
6. Fleischmann R. Don't forget traditional DMARDs. *Rheumatology*. 1 mars 2011;50(3):429-30.
7. Burns CM. The History of Cortisone Discovery and Development. *Rheum Dis Clin N Am*. févr 2016;42(1):1-14.
8. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis*. sept 2016;19(9):844-51.
9. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. oct 2017;Volume 11:2891-904.
10. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccines Immunother*. 2 sept 2017;13(9):1972-88.
11. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. mai 2018;78(7):761-72.
12. Duggan S, Keam SJ. Upadacitinib: First Approval. *Drugs*. nov 2019;79(16):1819-28.
13. Markham A, Keam SJ. Peficitinib: First Global Approval. *Drugs*. juin 2019;79(8):887-91.
14. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. déc 2017;77(18):1987-2001.

Introduction : L'arsenal thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde s'est considérablement développé ces dernières années avec l'arrivée sur le marché dans un premier temps des DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) dits conventionnels (csDMARDs) avec comme chef de file le méthotrexate puis des biothérapies (bDMARDs) fabriquées à partir d'organismes vivants et enfin plus récemment les thérapies ciblées synthétiques (tsDMARDs). Malgré ces récents progrès seuls environ 20% des patients non répondeurs au méthotrexate atteignent une réponse ACR70. Pour ces patients n'atteignant pas la rémission et qui continuent à s'aggraver, une meilleure compréhension de la maladie et la recherche de nouvelles approches thérapeutiques est un enjeu majeur. L'objectif de notre étude était d'analyser l'ensemble des essais cliniques évaluant des traitements de fond (cs-, b- et tsDMARDs) de la polyarthrite rhumatoïde et d'en décrire leur mécanisme d'action ainsi que leur phase de développement clinique.

Méthode : Nous avons effectué une revue systématique de l'ensemble des molécules faisant l'objet d'un essai clinique dans la polyarthrite rhumatoïde à partir des 17 bases de données internationales référencées par l'OMS. Nous avons exclu les essais ne faisant pas l'objet d'une thérapeutique médicamenteuse, les thérapies cellulaires, les anti inflammatoires non stéroïdiens, les glucocorticoïdes et leurs dérivés, les molécules n'ayant pas d'effet immunomodulateur.

Résultats : Notre recherche a abouti à 4652 essais cliniques à partir desquels nous avons identifié 243 molécules. Ces molécules sont des csDMARDs (n=22), bDMARDs (n=118) et tsDMARDs (n=103). Parmi elles, 24 sont actuellement commercialisées dans au moins un pays. Les molécules en développement sont principalement des bDMARDs (n=34) et tsDMARDs (n=33). Sept molécules (en dehors de celles déjà commercialisées) ont atteint au moins un essai clinique de phase III. Parmi elles, nous retrouvons un nouvel anti TNF-alpha (ozoralizumab), un inhibiteur direct de l'IL-6 (olokizumab), un inhibiteur de l'IL-17 (sécukinumab) et un inhibiteur de RANKL (dénosumab). Les trois autres molécules évaluées en phase III ciblent des voies physiopathologiques novatrices, l'otilimab, un inhibiteur de GM-CSF évalué actuellement dans deux essais de phase III. Le télitacécept, un inhibiteur de la protéine de fusion TACI qui est un récepteur exprimé par les lymphocytes B. Le piclidenoson un agoniste du récepteur A3 de l'adénosine induisant des effets anti-inflammatoires via l'inhibition de la voie NF-KB. Notre étude a également permis de relever un nombre important de molécules abandonnées (n=150). Parmi les causes d'abandons de molécules, la première est le manque d'efficacité (pour 66 molécules sur 150).

Conclusion : La poursuite de la recherche est toujours active avec 243 molécules faisant l'objet d'essais cliniques. L'objectif étant d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques et développer de nouveaux médicaments que l'on souhaiterait idéalement : plus efficaces, mieux tolérés et à l'administration moins contraignante afin de favoriser une meilleure observance thérapeutique.

Rubrique de classement :

Rhumatologie

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde ; Thérapies ciblées ; Essais cliniques ; Revue systématique

Président : Professeur Jean SIBILIA

Assesseurs : Professeur Laurent ARNAUD, Professeur Jacques-Eric GOTTENBERG, Docteur Renaud FELTEN

Adresse de l'auteur :

12 rue des hallebardes, 67000 STRASBOURG, FRANCE