

Polyarthrites rhumatoïdes difficiles à traiter : actualités

Sébastien Ottaviani, Philippe Dieudé

RÉSUMÉ

L'avènement des thérapies ciblées, qu'elles soient biologiques (bDMARD) ou synthétiques (tsDMARD), ainsi qu'un changement de paradigme stratégique avec le traitement à la cible (*treat-to-target*) associé au contrôle serré (*tight control*), visant une faible activité voire la rémission de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont considérablement amélioré le pronostic du rhumatisme. Toutefois, on estime qu'environ un patient sur cinq garde une maladie active après une troisième ligne de thérapies ciblées. Cette problématique de patients peu, voire non répondeurs à plusieurs lignes de traitements ciblés a conduit au concept de « PR difficiles à traiter » (PR-DT). L'EULAR a récemment proposé une définition de la PR-DT, reposant sur trois critères : 1) un échec des csDMARD et deux b/tsDMARD ayant un mécanisme d'action différent ; 2) la persistance d'une activité (DAS 28 > 3,2) ou l'échec de la décroissance des corticoïdes (< 7,5 mg/j pendant plus d'un an) ou une progression radiographique ; 3) une prise en charge perçue comme difficile par le rhumatologue et/ou le patient.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer au développement d'une PR-DT. Il peut s'agir d'une résistance intrinsèque aux thérapies ciblées. L'immunogénicité dirigée contre une biothérapie, l'obésité, le tabagisme ou certaines comorbidités et/ou manifestations extra-articulaires, telles qu'une atteinte pulmonaire, peuvent également constituer un facteur de risque de PR-DT. On notera que des symptômes tels que ceux de la fibromyalgie peuvent parasiter l'évaluation de l'activité de la maladie et aboutir à une escalade thérapeutique inutile et potentiellement dangereuse. Afin d'éviter cet écueil, l'EULAR a proposé : 1) d'évaluer de façon objective l'activité de la PR par échographie si besoin ; 2) d'intensifier le dépistage et le traitement des comorbidités/manifestations extra-articulaires ; et 3) d'augmenter le recours aux stratégies non pharmacologiques telles que l'éducation thérapeutique ou l'activité physique. L'identification de facteurs prédictifs de bonne réponse aux thérapies ciblées de la PR est une voie de recherche

importante renvoyant au concept de médecine de précision. Enfin, en cas de PR-DT réfractaire à de multiples lignes de thérapies ciblées, un recours à l'association de b/tsDMARD peut s'avérer nécessaire. Une étude française (CRI-RA) est en cours pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'une bithérapie ciblée dans la PR.

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique à potentiel destructeur [1]. Le pronostic a été considérablement amélioré par une meilleure compréhension de la maladie, mais aussi grâce aux progrès thérapeutiques incluant : 1) l'apparition de thérapies ciblées biologiques (bDMARD) ou synthétiques (tsDMARD) et 2) la mise en place de nouveaux concepts de stratégies thérapeutiques. En effet, les sociétés savantes, nationale et internationales, ont établi des recommandations [2, 3] qui constituent désormais le socle de la prise en charge des patients atteints de PR.

Dans un premier temps, l'identification d'une *fenêtre d'opportunité* [4] a été à l'origine du concept de PR récente (< 2 ans d'évolution) dont la prise en charge repose sur l'introduction rapide d'un traitement de fond [3]. Dans un second temps, l'ajustement thérapeutique se fait en fonction d'une cible préalablement établie selon un rythme de suivi rapproché. Ces notions de *traitement à la cible* (*treat-to-target*) et de *contrôle serré* (*tight control*) ont été mises en avant lors des dernières recommandations ; elles ont pour objectif l'obtention d'une rémission clinicobiologique et la prévention des lésions radiologiques [3]. L'évaluation de l'activité se fait selon des scores composites comme

le DAS 28 (*Disease Activity Score*) ou le CDAI (*Clinical Disease Activity Index*), mais aussi selon des PRO (*patient reported outcomes*). Cependant, un certain nombre de patients gardent une PR active malgré plusieurs lignes successives de b/tsDMARD. Ces patients peu, voire non répondeurs à plusieurs lignes de traitements ciblés ont conduit au concept de « PR difficiles à traiter » (PR-DT).

Dans ce chapitre, nous passerons en revue les implications de ce nouveau concept qui n'est pas spécifique de la PR.

Définition de la polyarthrite rhumatoïde difficile à traiter (PR-DT)

Il est communément admis que les PR-DT sont caractérisées par la persistance d'une activité de la maladie malgré plusieurs lignes successives de traitements de fond classiques ou ciblés. Afin d'homogénéiser les études sur le sujet, un groupe de travail de l'EULAR a été formé pour aboutir à une définition plus précise de ce concept. Pour ce faire, un questionnaire en ligne a été envoyé à des rhumatologues européens dont 410 ont répondu [5]. Différents items caractérisant les variables à prendre en compte pour les PR-DT ont été proposés, que ce soit le seuil de l'activité de la maladie, l'intégration de la fatigue, le nombre de traitements ou encore la dose de corticoïdes. D'autres caractéristiques pouvaient être proposées par les rhumatologues interrogés. Après analyse de ces données, le groupe de l'EULAR a proposé une définition de la PR-DT [6]. Trois grands items ont été retenus : l'*historique des traitements*, l'*activité de la maladie* et la *perception de la maladie* par le patient ou le médecin. Le [tableau 2.1](#) détaille les différents critères de PR-DT proposés par l'EULAR [6].

En résumé, les patients doivent avoir été traités selon les recommandations de l'EULAR, être en échec d'au moins deux lignes de thérapies ciblées, avoir une maladie active et une prise en charge de la maladie ressentie comme difficile par eux-mêmes et/ou le rhumatologue. Par ailleurs, en cas de contre-indication au csDMARD, un échec d'au moins deux b/tsDMARD de mécanismes différents suffit.

Tableau 2.1. Définition de la polyarthrite difficile à traiter (PR-DT) selon l'EULAR [6]*.

Historique des traitements
Traitement selon les recommandations de l'EULAR ET échec ou CI aux csDMARD ET échec ≥ 2 b/tsDMARD de mécanisme d'action différent
Activité de la maladie, au moins 1 parmi les suivants
Activité au moins modérée de la maladie : DAS28 $> 3,2$ ou CDAI > 10 OU signes cliniques, biologiques ou d'imagerie d'activité OU impossibilité de diminuer les CTC $< 7,5$ mg/j OU progression radiographique OU maladie bien contrôlée selon l'EULAR mais symptômes de PR persistants avec réduction de la qualité de vie
Perception clinique du médecin/patient
Prise en charge des symptômes perçue comme problématique par le médecin ou le patient

* Les trois critères doivent être présents afin de définir une PR-DT.

b/ts : *biologic/targeted synthetic*; CI : contre-indication; CDAI : *Clinical Disease Activity Index*; cs : *conventional synthetic*; CTC : corticoïdes; DAS : *Disease Activity Score*; DMARD : *disease modifying anti-rheumatic drug*.

Facteurs de risque de PR-DT

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine d'une réponse thérapeutique insuffisante. Il est important de noter que la définition de la PR-DT ne distingue pas l'échec thérapeutique primaire et secondaire. Le [tableau 2.2](#) détaille les facteurs de risque de la PR-DT.

Facteurs de risques liés au traitement

Un échec primaire peut être lié à un *mauvais ciblage* cytokinique ou cellulaire illustrant l'hétérogénéité physiopathologique de la maladie. Dans une étude italienne de vraie vie, l'inefficacité primaire était la cause d'arrêt des csDMARD et des bDMARD chez respectivement 20 % et 30 % des patients [7].

Un échec thérapeutique peut être favorisé par la présence de facteurs limitant la réponse

Tableau 2.2. Principaux facteurs favorisant de polyarthrite difficile à traiter (PR-DT).

Facteurs favorisants	Conséquences	Potentielle action
Liés au traitement		
Résistance au traitement		
Mauvais ciblage cytokine/voie de signalisation	Échec primaire	Protéomique synoviale Autre biomarqueurs ?
Réponse thérapeutique		
Immunogénicité	Production d'AAM → échec 2 ^{aire}	Ajout de MTX, choix de la molécule
Obésité	↓ réponse aux anti-TNF, MTX	Réduction pondérale
Tabagisme	↓ réponse aux anti-TNF, MTX	Sevrage tabagique
Intrinsèques au patient		
Âge		
↑ comorbidités	Risque d'infection/cancer Limitation de l'utilisation de JAKi	Dépistage/choix de la molécule Autre choix de molécule
Autres sources de douleurs	Surévaluation de la maladie	Imagerie/interrogatoire
Troubles cognitifs	Sous-évaluation de la maladie	Imagerie
Comorbidités et choix thérapeutique		
Obésité	↓ réponse aux anti-TNF, MTX	Perte de poids, éviter l'IFX
Tabagisme	↓ réponse aux anti-TNF, MTX	Sevrage tabagique, éviter les JAKi
Diverticulite	CI aux anti-IL6	Autre choix de molécule
Cardiovasculaire	Limitation des JAKi	Autre choix de molécule
Atteinte pulmonaire	Limitation des anti-TNF ?	Autre choix de molécule
Infection virale chronique	Limitation du RTX	Avis de l'hépto-/infectiologue
Néoplasies	Limitation des b/tsDMARD	RTX ou avis de l'oncologue
Herpès/zona	Limitation des JAKi	Valaciclovir préventif
Sclérose en plaques	Limitation des anti-TNF	Autre choix de molécule
Mauvaise évaluation de la PR		
Évaluation des synovites		
Obésité	Mauvaise estimation des synovites	S'aider de l'imagerie
Arthrose		Échographie/radiographie
Évaluation des douleurs		
Syndrome polyalgique		
Syndrome dépressif	Surestimation des douleurs	Interrogatoire et imagerie
Arthrose/tendinite		

AAM : anticorps antimédicaments ; IFX ; infliximab ; MTX : méthotrexate ; JAKi : inhibiteurs de JAK ; RTX : rituximab ; b/ts DMARD : *biologic/targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug*.

thérapeutique. Parmi ceux-ci, l'immunogénicité, caractérisée par le développement d'anticorps antimédicaments (AAM), peut entraîner un échec secondaire. Le plus souvent, cette résistance n'est pas immédiate, sauf en cas de reprise thérapeutique après une période d'interruption. Les AAM se fixent

au médicament, neutralisant ainsi son effet pharmacologique [8]. Ces AAM sont principalement décrits avec les anticorps monoclonaux anti-TNF (*tumor necrosis factor*), notamment l'infliximab. Le développement d'AAM est rapporté jusqu'à 50 % des patients sous infliximab, jusqu'à 20 % sous

adalimumab et moins de 10 % avec les autres anti-TNF. Un traitement concomitant par méthotrexate (MTX) diminue la production de ces AAM [8].

L'obésité est également un facteur de mauvaise réponse à l'infliximab intraveineux [9], mais aussi au MTX [10]. Le mécanisme n'est pas clairement établi, mais un défaut de biodistribution du médicament ainsi que le rôle pro-inflammatoire des adipokines sont évoqués [9].

Le tabagisme est aussi reconnu comme un facteur de mauvaise réponse thérapeutique à l'infliximab et au MTX. Une étude a évalué, grâce aux données du registre danois, l'effet du tabac sur la réponse au MTX et aux anti-TNF [11]. Les patients fumeurs actifs étaient moins répondeurs au MTX que les non-fumeurs (27 % versus 36 %) ainsi qu'aux biothérapies anti-TNF (29 % versus 43 %) [11].

Facteurs liés aux patients

Les caractéristiques individuelles peuvent également influencer la réponse thérapeutique au cours de la PR. En premier lieu, l'âge est un facteur important à prendre en compte. Un âge élevé est associé à une augmentation de certains troubles musculosquelettiques, tels que l'arthrose, les tendinopathies ou les arthropathies microcristallines, pouvant gêner l'évaluation de la maladie. Ainsi, dans une population d'individus témoins de 50 ans non atteints de rhumatisme inflammatoire, 18 % des individus avaient un score HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) supérieur à 0,5, 64 % rapportaient des douleurs ou raideurs articulaires et seuls 15 % satisfaisaient les critères de rémission ACR 1981 [12]. La présence d'un plus grand nombre de comorbidités ainsi qu'une polymédication plus fréquente peuvent aussi limiter le choix thérapeutique du praticien (voir paragraphe suivant). L'âge est également un élément à prendre en compte pour la prescription de certains traitements de fond. Les récentes recommandations du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) sous l'égide de l'European Medical Agency à l'égard de la classe des inhibiteurs de JAK (JAKi), qui préconisent une alternative thérapeutique aux JAKi pour les patients de plus de 65 ans indépendamment de leurs comorbidités sous-jacentes, en sont une illustration [13].

Bien que l'âge constitue un potentiel facteur limitant le choix thérapeutique, les études montrent tout de même une efficacité similaire

des traitements quel que soit l'âge du patient [14]. Le niveau socio-économique est aussi un facteur de mauvaise réponse aux traitements [15].

Indépendamment de l'âge, les comorbidités peuvent influencer le choix thérapeutique. Comme vu plus haut, l'obésité et le tabac sont des facteurs associés à une mauvaise réponse aux anti-TNF et au MTX [9–11]. A contrario, l'obésité n'influence pas la réponse au tocilizumab (TCZ), au rituximab (RTX) ou à l'abatacept [16–18]. Des antécédents cardiovasculaires, d'herpès/zona ou thrombo-emboliques vont limiter l'initiation des JAKi [13]. Une atteinte pulmonaire peut représenter un facteur limitant la prescription d'anti-TNF du fait d'un doute concernant la possibilité d'une aggravation de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la PR (PR-PID) [19]. Le risque de diverticulite et de perforation digestive est augmenté sous TCZ par comparaison au RTX et à l'abatacept [20]. Enfin, une néoplasie de moins de 5 ans est une contre-indication théorique aux b/tsDMARD, excepté le RTX. La liste des comorbidités n'est pas exhaustive et d'autres, comme les infections virales chroniques (VIH, virus de l'hépatite B et C) ou la sclérose en plaques, sont des maladies à rechercher avant toute introduction de b/tsDMARD.

Mauvaise évaluation de la maladie

La présence de comorbidités peut entraîner une altération de l'évaluation de la maladie ayant pour conséquence une surestimation de l'activité de celle-ci. L'obésité, par l'augmentation du tissu adipeux péri-articulaire, peut rendre difficile le décompte des synovites. Deux études comparant l'échographie articulaire et l'examen clinique pour le calcul de nombre de synovites ont montré que ce nombre était sous-évalué par l'examen clinique chez les patients obèses en comparaison avec les patients non obèses [21, 22]. La présence d'une arthrose peut aussi rendre difficile le décompte des synovites et des articulations douloureuses. Enfin, un syndrome polyalgique ou un syndrome dépressif peut entraîner une surévaluation des douleurs et de la perception négative de l'activité de sa maladie par le patient, influant sur la valeur d'index composites tel que le DAS 28. Pour les patients inclus dans le registre anglais des bDMARD, il existait une association entre dépression et mauvaise réponse aux biothérapies [23].

Prise en charge de la PR-DT selon l'EULAR

Afin d'améliorer la prise en charge des patients ayant une PR-DT, l'EULAR a récemment proposé un algorithme de prise en charge (figure 2.1) [24].

La première étape est de s'assurer du diagnostic de PR [25] et que le patient remplit bien les critères de PR-DT définis par l'EULAR [6].

La deuxième étape consiste à : 1) chercher des comorbidités pouvant parasiter l'évaluation de la maladie, 2) s'assurer que la PR est activée. Pour cela, le clinicien peut s'aider en cas de doute de l'échographie. L'EULAR et le GEISPER (Groupement des échographistes impliqués dans la standardisation, les publications et l'éducation en rhumatologie) recommandent, en cas de doute sur la présence de synovite ou de discordance entre l'évaluation du clinicien et celle du patient, de réaliser une échographie articulaire [26]. En l'absence d'activité, l'intensification thérapeutique ne sera pas réalisée.

En cas de PR active, la troisième étape consiste à vérifier l'observance du patient. Si un défaut

d'observance est constaté, des mesures éducatives sont à proposer [27]. En cas d'observance et de non-réponse aux traitements avec une activité persistante du rhumatisme, la prise en charge des comorbidités influençant la réponse thérapeutique et des modifications thérapeutiques *ad hoc* doivent être envisagées (voir tableau 2.2). Le sevrage tabagique et la réduction pondérale contribuent à une diminution de l'activité de la PR [28, 29]. La prise en charge d'un syndrome dépressif et/ou polyalgique peut permettre d'améliorer la perception de la maladie par le patient. L'activité physique est à conseiller, même si l'effet bénéfique sur l'activité de la maladie n'est pas démontré [30].

En cas de persistance de la non-réponse après avoir réalisé les trois étapes sus-citées, un changement de stratégie thérapeutique est à considérer en privilégiant un changement de classe. Ainsi, bien qu'il n'existe aucune recommandation, on notera qu'en cas d'échec avec un anti-TNF, un changement de classe semble associé à une augmentation de la proportion de réponse par rapport à une rotation intraclasse [31]. Une étude a suggéré qu'en cas d'échec du RTX, un traitement par TCZ était plus efficace que l'abatacept [32].

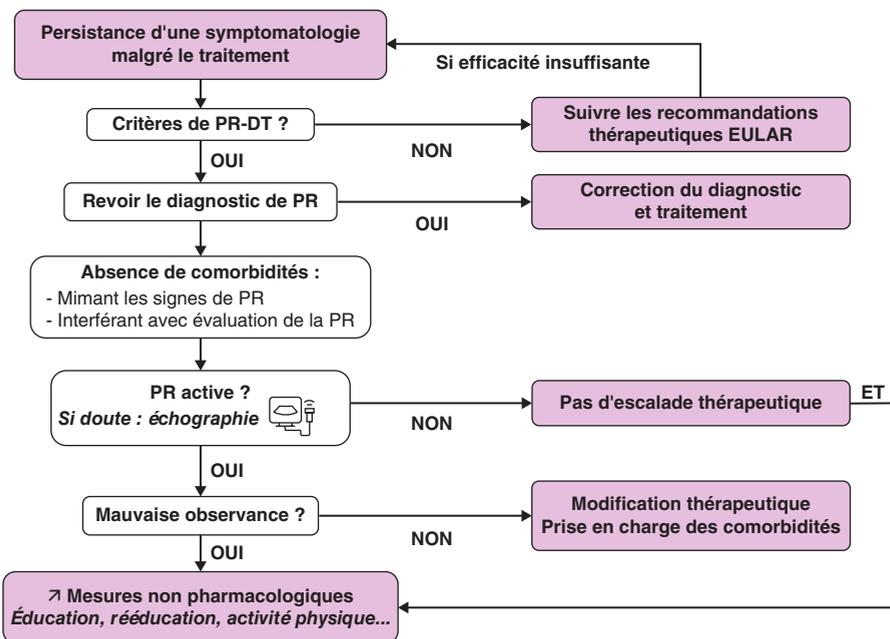


Figure 2.1. Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde difficile à traiter (PR-DT), adaptée des recommandations de l'EULAR (d'après [6]).

CDAI : Clinical Disease Activity Index ; CI : contre-indication ; DAS : Disease Activity Score.

En cas d'échec des rotations des b/tsDMARD, l'association de ces thérapies (combothérapie) peut être envisagée. Il y a, cependant, peu de données disponibles dans la littérature sur la combothérapie ciblée. Deux études randomisées d'association sont disponibles. La première, datant de 2004, a analysé l'efficacité de l'association anakinra 100 mg/jour et étanercept (25 mg × 2/semaine) comparée à l'étanercept seul ou à l'association anakinra-étanercept à demi-dose [33]. Un total de 244 patients a été randomisé et l'analyse a été faite à 6 mois sur la réponse ACR. Les résultats ne montraient pas de différence entre les trois groupes en termes d'efficacité, avec plus d'infections dans le groupe association. La deuxième étude a évalué l'association abatacept-étanercept versus étanercept seul [34]. La dose d'abatacept était de 2 mg/kg mensuel pendant 6 mois puis la dose standard, et l'analyse se faisait à 6 mois sur la réponse ACR20. Comme l'étude précédente, il n'y avait pas de différence entre les deux bras, avec un peu plus d'effets indésirables dans le groupe association [34].

Concernant la tolérance des combothérapies ciblées, on dispose de l'étude française COMBIO sous l'égide du Club rhumatisme et inflammation (CRI) et du Groupe d'étude des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID) [35]. Dans cette étude rétrospective, était analysée l'association de diverses b/tsDMARD dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), du psoriasis, de la PR, ou les spondyloarthrites. La plupart des combothérapies étaient utilisées pour une association MICI-spondyloarthrite. Un total de 143 patients a été évalué, dont 51 % pour une seule maladie. Une amélioration significative avait été observée chez 50 % des patients, avec peu d'infections sévères [35].

Afin de répondre à la question de l'efficacité et de la sécurité de telles associations, une étude française est en cours, CRI-RA, qui évalue l'association baricitinib-adalimumab versus baricitinib (ClinicalTrials.gov : NCT04870203).

Quelles sont les perspectives concernant la PR-DT ?

Les perspectives d'avenir pour améliorer la prise en charge des PR-DT passent par l'identification des comorbidités associées aux PR-DT, mais aussi des facteurs de réponse aux traitements. L'objectif

est d'arriver à une médecine de précision afin d'éviter un trop grand nombre de rotations inutiles conduisant à un surcoût de santé. L'analyse des marqueurs synoviaux pourrait représenter une voie d'exploration. Des études suggèrent que des marqueurs de la biopsie synoviale peuvent prédire la réponse à certains bDMARD [36–38]. L'absence de signature transcriptomique « lymphocyte B » dans la membrane synoviale est associée à une diminution de la réponse au RTX [38]. Cependant, cette analyse n'est pas aisée, car les traitements antérieurs peuvent modifier ces biomarqueurs synoviaux [39]. Une étude avait suggéré qu'en cas d'échec du RTX, un traitement par TCZ était plus efficace que l'abatacept [32]. Il n'y a cependant pas de stratégie thérapeutique bien établie pour les rotations de b/tsDMARD. L'amélioration de l'observance et de l'hygiène de vie passe par un renforcement des mesures éducatives. Enfin, une meilleure évaluation de l'activité de la maladie est nécessaire, avec un recours peut-être plus systématique à l'échographie [26, 40].

Conclusions et limites du concept

La polyarthrite rhumatoïde (PR) étant une maladie chronique, le clinicien sera de plus en plus souvent confronté à des patients en échec de plusieurs lignes thérapeutiques et répondant aux critères actuels de PR-DT (difficile à traiter). La notion de PR-DT présente plusieurs limites : la durée de la maladie n'est pas prise en compte. En effet, il est différent de prendre en charge une PR en échec de plusieurs lignes de b/tsDMARD évoluant depuis quelques années qu'une PR ancienne de plus de 20 ans. La définition d'échec thérapeutique est très large, englobant contre-indications et effets indésirables, sans tenir compte de l'échec primaire ou secondaire. En outre, la posologie seuil de corticoïdes peut questionner. Ce seuil de 7,5 mg/jour a été choisi de manière arbitraire car, dans l'étude ayant suivi le recueil des questionnaires, il y avait autant de réponses pour les posologies 5 et 10 mg/jour [5]. Il est maintenant établi que le seuil de 5 mg/jour est celui à ne dépasser [41, 42]. Enfin, la prise en charge proposée par l'EULAR n'est que la continuité des recommandations de prise en charge de la PR. Aussi, 1) une

définition plus précise de la PR-DT, notamment, sur la base de la nature de l'échec (primaire ou secondaire), et 2) la mise en place d'études interventionnelles contrôlées comparant des stratégies distinctes dans la PR-DT sont souhaitables si l'on envisage une prise en charge optimale de ces patients difficiles à traiter.

Conflits d'intérêts

Le Dr Ottaviani déclare les conflits d'intérêts suivants : interventions ponctuelles, activités de conseil, laboratoires Chugai, UCB, Lilly, Janssen, Abbvie, Boheringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Pfizer; conférences, invitations en qualité d'intervenant, laboratoires Chugai, UCB, Lilly, Janssen, Abbvie, Boheringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Pfizer; invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise), laboratoire Chugai.

Le Pr Dieudé déclare les conflits d'intérêts suivants : interventions ponctuelles, activités de conseil, laboratoires Chugai, UCB, Lilly, Janssen, Abbvie, Boheringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Pfizer; conférences, invitations en qualité d'intervenant, laboratoires Chugai, UCB, Lilly, Janssen, Abbvie, Boheringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Pfizer.

Références

- [1] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023–38.
- [2] Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019;86:135–50.
- [3] Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:3–18.
- [4] Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1771–4.
- [5] Roodenrijs NMT, de Hair MJH, van der Goes MC, et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis : results of an international survey. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1705–9.
- [6] Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80:31–5.
- [7] Conigliaro P, D'Antonio A, D'Erme L, et al. Failure and multiple failure for disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis : real-life evidence from a tertiary referral center in Italy. *PLoS One* 2023;18, e0281213.
- [8] Mehta P, Manson JJ. What is the clinical relevance of TNF inhibitor immunogenicity in the management of patients with rheumatoid arthritis? *Front Immunol* 2020;11:589.
- [9] Ottaviani S, Gardette A, Tubach F, et al. Body mass index and response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:478–83.
- [10] Sandberg ME, Bengtsson C, Kallberg H, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2029–33.
- [11] Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors : observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum* 2011;63:26–36.
- [12] Sokka T, Makinen H, Hannonen P, et al. Most people over age 50 in the general population do not meet ACR remission criteria or OMERACT minimal disease activity criteria for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1020–3.
- [13] EMA. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. *Journal* 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf.
- [14] Novella-Navarro M, Balsa A. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in older adults : implications of ageing for managing patients. *Drugs Aging* 2022;39:841–9.
- [15] Schafer C, Keysser G. Lifestyle factors and their influence on rheumatoid arthritis : a narrative review. *J Clin Med* 2022;11:7179.
- [16] Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, et al. Body mass index and response to abatacept in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest* 2016;46:1048–52.
- [17] Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, et al. Body mass index and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis : a real life study. *Clin Rheumatol* 2016;35:857–61.
- [18] Ottaviani S, Gardette A, Roy C, et al. Body mass index and response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2015;82:432–6.
- [19] Juge PA, Crestani B, Dieude P. Recent advances in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:477–86.
- [20] Rempnault C, Lukas C, Combe B, et al. Risk of diverticulitis and gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis treated with tocilizumab compared to rituximab or abatacept. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:953–62.
- [21] Bauer EM, Ben-Artzi A, Duffy EL, et al. Joint-specific assessment of swelling and power Doppler in obese rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18:99.
- [22] Goossens J, Coustet B, Palazzo E, et al. Overweight and obesity affect clinical assessment of synovitis in rheumatoid arthritis : comparison of

- ultrasonography and clinical exam. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:49–54.
- [23] Matcham F, Davies R, Hotopf M, et al. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis : an analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:835–43.
- [24] Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:20–33.
- [25] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81.
- [26] Mouterde G, Gandjbakhch F, Le Goff B, et al. Recommendations for the pragmatic use of ultrasound in rheumatoid arthritis by the GEISPER French group. *Joint Bone Spine* 2021;88, 105187.
- [27] Ottaviani S, Forien M. Compliance with biologic agents : Current situation. *Rev Mal Respir* 2021;38:698–705.
- [28] Ranganath VK, La Cava A, Vangala S, et al. Improved outcomes in rheumatoid arthritis with obesity after a weight loss intervention : randomized trial. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62:565–74.
- [29] Sparks JA, Halperin F, Karlson JC, et al. Impact of bariatric surgery on patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1619–26.
- [30] Sobejana M, van der Esch M, van den Hoek J, et al. Do disease-modifying anti-rheumatic drugs and exercise therapy have a combined effect on disease activity in patients with RA? A scoping review *Curr Rheumatol Rep* 2023;25:69–81.
- [31] Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, et al. Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug : a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1172–80.
- [32] Das S, Vital EM, Horton S, et al. Abatacept or tocilizumab after rituximab in rheumatoid arthritis? An exploratory study suggests non-response to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2014;73:909–12.
- [33] Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412–9.
- [34] Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept : a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228–34.
- [35] Guillo L, Flachaire B, Avouac J, et al. Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease : the COMBIO study. *Dig Liver Dis* 2023;55:61–8.
- [36] Hogan VE, Holweg CT, Choy DF, et al. Pretreatment synovial transcriptional profile is associated with early and late clinical response in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1888–94.
- [37] Humby F, Durez P, Buch MH, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA) : 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397:305–17.
- [38] Rivellesse F, Surace AEA, Goldmann K, et al. Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis : synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nat Med* 2022;28:1256–68.
- [39] Ouboussad L, Burska AN, Melville A, et al. Synovial tissue heterogeneity in rheumatoid arthritis and changes with biologic and targeted synthetic therapies to inform stratified therapy. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:45.
- [40] Forien M, Ottaviani S. Ultrasound and follow-up of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2017;84:531–6.
- [41] Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis : a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1128–33.
- [42] Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis : the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74:415–21.