

EPOC

« J'ai peur des effets secondaires de mon traitement »

Synthèse (niveau 3)

Table des matières

| | |
|---|----|
| Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de la spondyloarthrite axiale (SPA) | 3 |
| Principaux effets indésirables des traitements non biologiques (csDMARDs) | 5 |
| Principaux effets indésirables des traitements biologiques (bDMARDs) | 9 |
| Conclusions | 20 |
| Références..... | 22 |

Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de la spondyloarthrite axiale (SPA)

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de la spondyloarthrite axiale (SPA) a bénéficié, au cours de ces dernières années, d'avancées majeures avec l'optimisation des traitements de fond, dits synthétiques (sDMARD pour *synthetic modifying antirheumatic drugs*), comprenant les traitements synthétiques conventionnels (csDMARD) et ciblés (tsDMARD), l'introduction des traitements biologiques, l'utilisation des glucocorticoïdes à faible dose et les combinaisons de ces différentes classes thérapeutiques (Gaujoux-Viala *et al.*, 2014).

Les recommandations de prise en charge, élaborées en concertation avec les rhumatologues et les patients et intégrant les résultats récents de la littérature, reposent sur un algorithme simple et pratique (Figure). (Gaujoux-Viala *et al.*, 2014)

Dans la PR, le traitement est initié avec les csDMARD : méthotrexate (MTX) ou sulfasalazine (SSZ), léflunomide (LEF), hydroxychloroquine (HCQ) en cas d'intolérance au MTX, de contre-indication ou de patient non répondant. En cas de maladie sévèrement active ou ne répondant pas aux csDMARD, il est recommandé de passer aux bDMARD : Les anti-TNF- α , les anti-IL6, les inhibiteurs des lymphocytes B et les inhibiteurs des lymphocytes T.

Dans la SPA, le traitement est initié avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), jusqu'à la dose maximale recommandée. En cas d'échec de la thérapie par AINS ou de maladie sévèrement active, il est recommandé de passer aux csDMARD non biologiques (MTX, SSZ, LEF, HCQ) et/ou aux bDMARD.

Dans les deux pathologies, les corticoïdes sont utilisés comme traitement d'appoint ou de secours et dans les exacerbations de la maladie, généralement pour une période de courte durée ne dépassant pas 6 mois.

Le choix du traitement, en particulier dans le cas des patients avec une réponse insuffisante à un premier traitement synthétique conventionnel se fait principalement en fonction de l'efficacité attendue d'un médicament. Cependant, il n'y a pas de différences importantes dans l'efficacité entre les traitements biologiques et synthétiques. Par conséquent, d'autres aspects, parmi lesquels la sécurité, peut avoir une place plus importante dans la prise de décision (Ramiro *et al.*, 2017).

Comme pour toute classe de médicaments, il existe des effets indésirables à l'utilisation des traitements antirhumatismaux - un aspect d'autant plus important étant donné l'action intense de ces molécules sur divers processus immunologiques d'importance critique. De plus, plusieurs cibles de ces molécules participent à de multiples processus physiologiques, prolongeant l'éventail d'effets possibles des

inhibiteurs ou des antagonistes. Comme pour toute classe de médicaments, il existe des effets secondaires à l'utilisation des traitements antirhumatismaux, particulièrement du fait de l'action intense de ces molécules sur divers processus immunologiques d'importance critique. Les effets indésirables à court et à long terme associés à ces traitements sont connus et, dans l'ensemble, leur profil de sécurité est acceptable, particulièrement à la lumière de l'efficacité de ces traitements et la gravité des maladies.

Dans la majorité des effets secondaires, une surveillance attentive ainsi que le dépistage, s'il est indiqué, permet de les gérer et/ou de modifier le traitement en cas de contre-indication. Au vu du grand choix de traitements actuellement disponibles, il convient de toujours considérer la balance bénéfices/risques, c'est-à-dire évaluer si les résultats positifs attendus de la prise du médicament sont plus importants que les aspects négatifs qui lui sont associés, notamment les effets indésirables et l'inconfort.

Les recommandations actuelles de prise en charge conseillent d'adapter le traitement aux caractéristiques individuelles du patient et de surveiller de près la réponse au traitement, afin de le modifier, si nécessaire. Nous présentons ici les principaux effets indésirables associés aux traitements antirhumatismaux qui pourront informer le patient sur le choix du traitement le mieux adapté à ses caractéristiques individuelles, en concertation avec le médecin (Gaujoux-Viala et al., 2014).

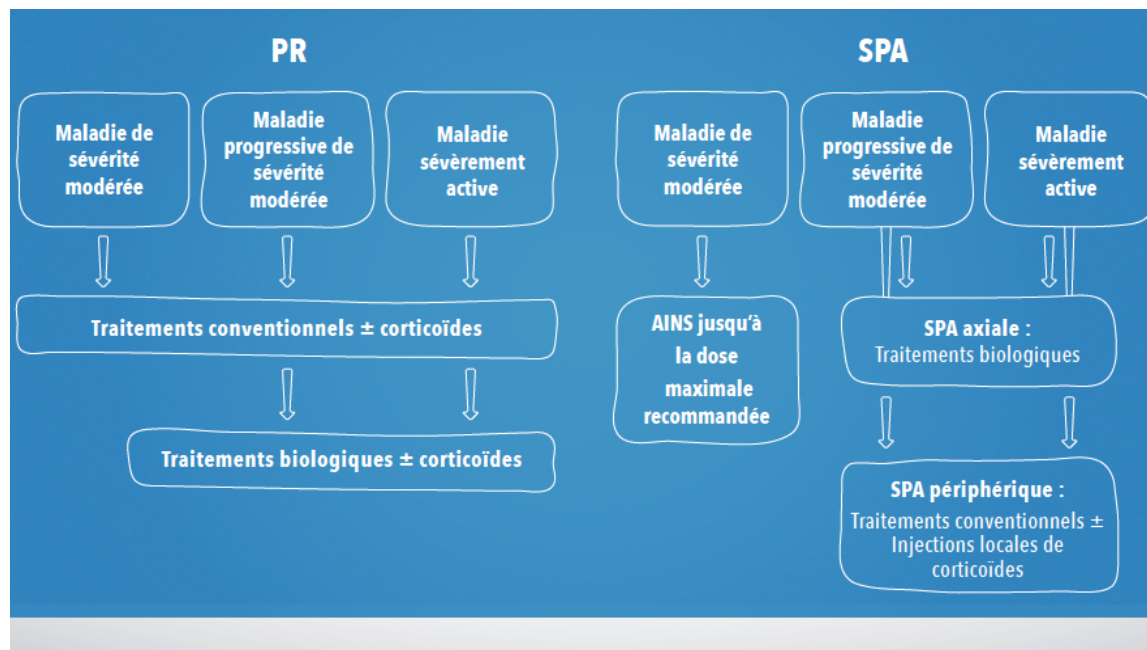


Figure : Recommandations de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la spondyloarthrite axiale (SPA) (Gaujoux-Viala et al., 2014)

Principaux effets indésirables des traitements non biologiques (csDMARDs)

Les infections

Du fait du processus de la maladie, les patients atteints de PR présentent un risque d'infection multiplié par 2,5 par rapport à la population générale (Doran *et al.*, 2002a). L'implication des csDMARDs dans le risque d'infection est cependant controversée (Ramiro *et al.*, 2017).

S'il est confirmé que la SSZ et le HCQ ne sont pas associés à un risque accru d'infection, le risque réel associé à MTX n'est pas tout à fait clair et les données sont contradictoires (Ruderman, 2012). Une étude prospective a suggéré que les patients atteints de PR traités par le MTX présentaient un risque plus élevé d'infection ou de traitement par des antibiotiques que ceux qui ne recevaient pas le médicament (RR : 1,52 ; IC95% [1,04, 2,13]) (van der Veen *et al.*, 1994). De même, les données du registre CORRONA aux États-Unis ont révélé un risque d'infection accru dans une cohorte de 7971 patients (RR : 1,30 ; IC95% [1,12, 1,50]) (Greenberg *et al.*, 2010).

Inversement, les données d'une cohorte prospective de 609 patients suivis pendant 12,7 ans en moyenne, a montré que les patients atteints de PR étaient plus à risque d'infection, mais l'utilisation des csDMARDs, y compris le MTX, ne contribuait pas à ce risque (Doran *et al.*, 2002a ; Doran *et al.*, 2002b). Une méta-analyse a confirmé qu'après 3 ans de traitement avec le MTX, 8,3% des patients avaient des infections graves, et une grande majorité des infections (79%) ont eu lieu au cours des deux premières années de traitement. Cependant, le MTX n'était pas associé à un risque plus élevé d'infections, en général, ou d'infections graves, y compris l'herpès zoster, ou de complications infectieuses après un remplacement total de la hanche ou du genou (Salliot *et al.*, 2009b).

Plusieurs études ont également étudié le risque d'infection lié à l'utilisation de la thérapie combinée de MTX et de traitements biologiques dans la PR. Dans le registre américain CORRONA (Greenberg *et al.*, 2010), les taux d'infection étaient similaires sous anti-TNF- α et sous thérapie combinée anti-TNF- α et MTX (40,1/100 années-patients ; IC95% [37,0 à 43,4] et 37,1/100 années-patients IC95% [34,9 à 39,3], respectivement). De même, dans le registre espagnol BIOBADASER (Cobo-Ibanez *et al.*, 2014), l'utilisation du MTX n'était pas un facteur associé à des infections graves (Baradat *et al.*, 2017). Ces résultats ont été confirmés dans une revue systématique récente qui a comparé la combinaison MTX et de traitement biologique au traitement biologique en monothérapie. Les données n'ont montré aucune

différence significative entre les deux groupes (RR : 1,15 ; IC95% [0,84 à 1,58]) dans le risque d'apparition d'infections graves (Baradat *et al.*, 2017).

La pneumonie reste un sujet de préoccupation avec la thérapie par MTX, en particulier la première année de traitement ; les patients âgés et les diabétiques peuvent être à risque particulier pour cette complication (Alarcon *et al.*, 1997). Une étude prospective suggère que le risque pour cette toxicité particulière est plus faible que présumé (Sathi *et al.*, 2012). Selon les résultats des 21 études prospectives, seuls 15 cas de pneumonie (0,43%) ont été observés chez les 3463 patients atteints de PR recevant du MTX pendant une durée allant jusqu'à 36,5 mois (Salliot *et al.*, 2009b). Dans tous les cas, chez les patients sous MTX, la pneumonie est considérée comme une réaction aiguë d'hypersensibilité qui se produit tôt dans le cours du traitement, et qui ne semble donc pas être un problème de traitement à long terme lié au traitement par MTX (Salliot *et al.*, 2009b).

Les infections respiratoires (y compris la bronchite et la pneumonie) ont été observées chez 15% des patients traités par LEF sur une période de six mois. Les infections des voies respiratoires supérieures, sont le site d'infection le plus couramment touché suivi par les voies urinaires, la peau ou les tissus mous (RCP ARAVA). Plus des deux tiers des infections sont bénignes ou modérées en sévérité, cependant, des infections graves (3,3 pour 100 années-patients), y compris la pneumonie et la tuberculose, ont été signalées (Jenks *et al.*, 2007). Rarement, certains patients développent une septicémie fulminante et même fatale. Le risque d'infection grave est plus grand chez les patients souffrant de PR sévère, ou chez ceux qui reçoivent une combinaison de thérapies ou des corticostéroïdes de manière continue. Comme le LEF a un effet inhibiteur direct sur la prolifération des lymphocytes T, il existe également un risque de nouvelles infections herpétiques ou réactivées telles que le zona ou l'infection par l'*herpès simplex* buccal ou génital (RCP ARAVA ; Jenks *et al.*, 2007).

Les tumeurs malignes

[Voir la section spécifique aux effets indésirables de type cancer]

Les affections hématologiques

Le MTX, la SSZ, le LEF peuvent être associés à des troubles hématologiques. Des diminutions mineures des globules blancs/neutrophiles sont fréquentes, mais les anomalies importantes sont rares (Ruderman, 2012).

La prévalence de la toxicité hématologique, y compris la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie mégalo-blastique et la pancytopenie affecterait entre 2% à 4% des patients atteints de PR sous MTX

(Gutierrez-Urena *et al.*, 1996). La fréquence de la pancytopenie peut augmenter en présence d'autres médicaments, tels que les AINS, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les antidiabétiques. La prévalence de la pancytopenie peut être augmentée en cas de carence en acide folique, d'hypoalbuminémie, d'infections concomitantes, d'âge avancé, de déshydratation ou d'insuffisance rénale (Preet Singh *et al.*, 2007). Des troubles hématologiques sont également observés avec la SSZ durant les premiers mois du traitement, notamment l'anémie, l'agranulocytose, la thrombocytopenie, la leucopénie et la pancytopenie (RCP Salazopyrine ; Ruderman, 2012).

Le LEF partage plusieurs des toxicités potentielles observées avec le MTX, y compris la cytopenie. Des cas d'agranulocytose, de leucopénie, de neutropénie et de pancytopenie ont également été observés (RCP ARAVA ; Saag *et al.*, 2008). Dans une étude transversale, la neutropénie a été rapportée chez 2,3% des patients sous MTX, 5,5% des patients sous LEF, 3,9% des patients traités par la combinaison MTX/LEF et 4,2% des patients ne prenant aucun des deux médicaments (Bird *et al.*, 2013).

Du fait de la toxicité hématologique de ces traitements, une surveillance rapprochée des numérations sanguines est justifiée pendant les premiers mois de la thérapie (Gaujoux-Viala *et al.*, 2014 ; Singh *et al.*, 2016).

Les affections hépatiques

L'hépatotoxicité est une complication commune du MTX et du LEF (Olsen, 1991 ; Sotoudehmanesh *et al.*, 2010), en particulier en présence de facteurs de risques tels que l'obésité, l'alcoolisme, le diabète, la stéatohépatite non alcoolique et l'infection à l'hépatite B ou C (Kremer *et al.*, 1995 ; Diouf *et al.*, 2001). Une élévation réversible des taux d'aminotransférase est le signe le plus commun d'hépatotoxicité. Ceci a été observé chez les patients atteints de PR et traités par le MTX avec une fréquence variant entre 7,5% et 26% (Sotoudehmanesh *et al.*, 2010).

La prise d'acide folique concomitante au traitement par MTX permettrait de réduire les effets indésirables hépatiques (Katchamart *et al.*, 2008).

Le LEF seul ou en combinaison avec d'autres traitements est associé à des élévations des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)), la plupart sont inférieures à deux fois la limite supérieure à la normale, sont transitoires ou se résolvent avec une réduction de dose.

De rares cas de lésions hépatiques graves, dont certains ayant eu un résultat fatal, ont été signalés. La plupart des cas se sont produits durant les six premiers mois de traitement et chez des patients présentant des facteurs de risque multiples pour l'hépatotoxicité (RCP ARAVA).

Le registre des données CORRONA a analysé le risque d'hépatotoxicité chez les patients sous MTX en monothérapie ou en combinaison avec le LEF. L'élévation des taux d'aminotransférase a été observée chez 31,5% des patients du groupe mixte comparativement à 6,8% dans le groupe sous monothérapie MTX. La majorité des élévations (21,5%) ont été < 2 fois la limite supérieure de normal. L'élévation des ASAT a été notée chez 16,9% des patients par rapport à 4,6% dans le groupe placebo (Curtis *et al.*, 2010). Dans l'essai SMILE qui a suivi la sécurité du MTX et du LEF dans une cohorte de 2975 patients atteints de PR sur une période de 12 mois, des anomalies transaminales ont été signalées chez 12% des patients chez les patients sous MTX, 16% des patients sous LEF, 19% des patients sous association MTX/LEF et 14% des patients ne prenant aucun des deux médicaments. Aucun cas de fibrose hépatique ou de cirrhose n'a été rapporté (Bird *et al.*, 2013).

Les résultats des deux grandes cohortes sont rassurants et renforcent l'idée que les anomalies hépatiques graves chez les patients utilisant du MTX à faible dose ou du LEF sont rares. La fréquence des anomalies transaminales peuvent être considérées comme faibles et se résolvent généralement avec une réduction de la dose ou la cessation du traitement lorsque la causalité est avérée (Bird *et al.*, 2014). Les patients doivent éviter la consommation excessive d'alcool et l'utilisation simultanée d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques doit être surveillée (Tilling *et al.*, 2006). Dans tous les cas, une surveillance régulière des taux d'enzymes hépatiques est indiquée (Chakravarty *et al.*, 2008 ; Saag *et al.*, 2008).

Les affections gastro-intestinales (GI)

Les affections GI constituent l'effet indésirable le plus fréquent des traitements par MTX, LEF ou SSZ. Ils consistent principalement en des nausées, des troubles gastriques et des diarrhées transparentes avec des taux similaires observés avec le MTX, le LEF et la SSZ (Osiri *et al.*, 2003).

De rares cas de pancréatite, stomatite ou plus rarement d'exacerbation d'une colite ulcéreuse rémittente ou de colite pseudomembraneuse ont été observés avec la SSZ (RCP Salazopyrine).

Les effets indésirables GI peuvent aisément être gérés symptomatiquement avec une supplémentation en acide folique, et se résolvent avec la réduction ou la cessation de la thérapie. Les effets ont tendance à se produire pendant les phases initiales de la thérapie, souvent pendant la 24-48 heures après la dose (Ortiz *et al.*, 1998) (Bird *et al.*, 2014).

Lésions de la rétine

Le traitement par la HCQ est associé à un risque de lésions rétinienne, un risque qui est d'autant plus élevé que la durée de traitement est longue (Ruderman, 2012). Un examen annuel par un optométriste, avec consultation d'un ophtalmologiste pour les patients recevant plus de 5 ans de thérapie est recommandé pour les patients sous HCQ (Chakravarty *et al.*, 2008).

Les affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des cas d'éruption cutanée non spécifique, de prurit isolé, d'alopécie, d'ulcères muqueux, du syndrome de Stevens-Johnson, de Syndrome de Lyell, de réaction lichenoïde, de vascularite cutanée, d'érythème multiforme et de lupus cutané subaigu ont été signalés avec le MTX, le LEF ou la SSZ (RCP ARAVA ; RCP Salazopyrine ; van Riel *et al.*, 2004 ; Keen *et al.*, 2013).

Les affections neurologiques

La neurotoxicité du MTX peut être liée à l'accumulation d'adénosine due à l'inhibition de la synthèse des purines. Les effets indésirables cognitifs incluent la léthargie, la concentration altérée et les maux de tête. Ces effets secondaires peuvent être gérés par une supplémentation en acide folique. Les effets sont réversibles et se résolvent avec une réduction de dose ou une cessation de traitement (Quinn *et al.*, 1996).

Des maux de tête et des vertiges ont également été observés avec la SSZ (RCP Salazopyrine).

Dans le cas du LEF, des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés chez 2,9% des patients (Keen *et al.*, 2013).

Principaux effets indésirables des traitements biologiques (bDMARDs)

L'accumulation des données de sécurité liées aux bDMARDs nous montre constamment que les patients atteints de PR ou de SPA peuvent être traités de façon relativement sûre avec ces médicaments. Cette conclusion est également étendue aux bDMARDs autres que les anti-TNF- α (Ramiro *et al.*, 2017).

Les données issues de 160 essais randomisés (48676 patients) et de 46 études observationnelles (11954 patients) ont montré que le nombre d'effets indésirables graves observés avec chacun des neuf traitements biologiques (anti-TNF- α (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab et infliximab)), antagonistes des récepteurs de l'interleukine-1 (anakinra); antagonistes des récepteurs de l'interleukine-6 (tocilizumab); modulateur sélectif de co-stimulation des lymphocytes T (abatacept) et des cellule B (rituximab)) n'était pas significativement différent du nombre d'effets indésirables graves observés avec le placebo (Codreanu *et al.*, 2015).

Dans le cas particulier des anti-TNF- α , même si ceux-ci montrent une légère, mais vraisemblablement réelle, augmentation du risque d'infections (Ruderman, 2012), la plupart des infections signalées sont mineures et peuvent être traitées avec un antibiotique ambulatoire ou par une cessation temporaire du médicament (Keystone, 2003).

Le dépistage de la tuberculose et de certaines infections virales (comme le virus de l'hépatite B, le virus de l'herpès et le cytomégalovirus) est recommandé lors de l'instauration du traitement par anti-TNF- α (Nathan *et al.*, 2006). Ce test a prouvé son efficacité et a permis de réduire les taux de réactivation de tuberculose (Carmona *et al.*, 2005). Il est également recommandé, d'administrer, Lorsque cela est possible, les vaccins contre le pneumocoque et l'influenza avant la thérapie par des anti-TNF- α ou tout autre bDMARD (Saag *et al.*, 2008). Ces pratiques peuvent expliquer pourquoi les résultats des études plus récentes ne montrent pas de risque accru d'infections avec ces traitements.

Anti-TNF- α (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab)

Les infections

Les inhibiteurs du TNF bloquent une protéine de signalisation surexprimée dans la PR ; de ce fait, ils inhibent également une protéine importante de signalisation dans la réponse immunitaire, ce qui conduit à un risque accru d'infection par des pathogènes bactériens, fongiques et opportunistes plus atypiques (Saag *et al.*, 2008).

Les infections graves, en particulier, sont une préoccupation majeure pour les patients qui envisagent des traitements pour la PR. Les données actuelles sont incohérentes quant au risque accru d'infection grave associé aux bDMARDs par rapport aux csDMARDs (Singh *et al.*, 2015).

Les patients traités par les anti-TNF- α ont un risque d'infection grave de 1,5 à 2,5 fois plus élevé que ceux qui reçoivent des cDMARDs. Ce risque accru est accentué dans les 6 à 12 premiers mois de traitement (Keane *et al.*, 2001 ; Askling *et al.*, 2007). Les données issues des registres semblent confirmer qu'il existe un risque plus élevé d'infection grave associé au traitement par anti-TNF- α . Dans deux registres, ARTIS et BSRBR, le risque était nettement plus élevé au cours de la première année de thérapie (Askling *et al.*, 2007 ; Galloway *et al.*, 2011). Une explication possible est que les patients ayant une prédisposition à développer des infections vont le faire rapidement et ensuite cesser le traitement (Askling *et al.*, 2007). Par ailleurs, il se peut que le risque d'infection soit lié à l'activité de la maladie et que ce risque additionnel diminue à mesure que les patients répondent au traitement (Au *et al.*, 2011).

Dans une méta-analyse qui a analysé les données de 43 registres mondiaux (21 registres qui ont inclus exclusivement des patients atteints de PR, les autres ont inclus des patients avec d'autres troubles inflammatoires chroniques tels que la SPA, le rhumatisme arthritique) ont fourni des données de sécurité à long terme, issues de la pratique réelle des bDMARDs. Pour toutes les études incluses, le nombre d'infections graves était significativement plus élevé suite au traitement par anti-TNF- α par rapport aux cDMARD (de La Forest Divonne *et al.*, 2017).

Toutefois, il ne semble pas exister de différences de sécurité majeures entre les différents agents TNF α dans les différentes indications (Elalouf *et al.*, 2015). Huit études ont comparé le risque d'infections graves à travers les bDMARDs et, en général, n'ont pas montré de différences entre les médicaments (Johnston *et al.*, 2013 ; Chiang *et al.*, 2014 ; Chiu *et al.*, 2014 ; Curtis *et al.*, 2014 ; Aaltonen *et al.*, 2015 ; Lampropoulos *et al.*, 2015 ; Sakai *et al.*, 2015 ; Yun *et al.*, 2016). Une seule de ces études a signalé un risque plus élevé d'infections graves avec infliximab par rapport à étanercept (Curtis *et al.*, 2014) et une autre pour infliximab, étanercept et rituximab (RTX) par rapport à abatacept (Yun *et al.*, 2016). Une méta-analyse plus récente a révélé un risque accru d'infection grave par certolizumab (OR : 3,51; IC95% : [1,59 - 7,79]) mais aucune augmentation avec les autres agents de la classe, y compris avec l'adalimumab et l'infliximab (Singh *et al.*, 2011).

Le risque d'infections graves par les bDMARDs semble être dicté par plusieurs facteurs, et notamment par un effet-dose. Une revue systématique récente a montré que par rapport aux cDMARDs, les traitements biologiques à dose standard et à forte dose étaient associés à un risque accru d'infections graves, alors que les biologiques à faible dose ne l'étaient pas (Singh *et al.*, 2015). Ceci a été confirmé dans une méta-analyse des essais cliniques d'infliximab et de adalimumab dans le traitement de la PR qui a trouvé un risque plus élevé d'infection grave avec ces agents et a suggéré que le risque augmentait avec la dose (Bongartz *et al.*, 2006).

D'autres facteurs ont été identifiés comme facteurs de risque pour les infections graves chez les patients atteints de PR sous traitements biologiques, tels que les comorbidités (maladies pulmonaires chroniques, tabagisme, diabète, infection grave antérieure), l'utilisation concomitante de corticostéroïdes, l'âge avancé, la présence de manifestations extra-articulaires et l'activité de la maladie (Gottenberg *et al.*, 2010 ; Weaver *et al.*, 2013 ; Salmon *et al.*, 2016).

Il est à noter que les études plus récentes traitant des infections graves, ne montrent pas de risque accru d'infections (Morgan *et al.*, 2014 ; Aaltonen *et al.*, 2015). Cet effet peut refléter un changement dans l'attitude des médecins qui sélectionnent et surveillent plus les patients dorénavant (y compris la

prophylaxie de l'infection, lorsque cela est indiqué) et traitent les infections de manière appropriée chez les patients sous bDMARDs (Ramiro *et al.*, 2017).

Dans la SPA, deux études évaluant la sécurité à long terme des anti-TNF- α n'ont montré aucun risque accru d'infection chez les utilisateurs d'anti-TNF- α versus les non-utilisateurs (HR : 1,25 IC95% (0,90 à 1,73) (Wallis *et al.*, 2015) et HR : 1,05 IC95% (0,45 à 2,45) (Moura *et al.*, 2015), respectivement). Dans les deux études, les estimations ont été ajustées pour l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes, de csDMARDs et des comorbidités (Sepriano *et al.*, 2017).

La réactivation de la tuberculose a été signalée avec tous les anti-TNF- α et semble être un effet de classe, même si certaines études suggèrent que le risque peut être inférieur avec l'éta nercept (Gomez-Reino *et al.*, 2003 ; Tubach *et al.*, 2009). Cette infection a été diagnostiquée chez 20/10000 individus traités par des agents biologiques, comparativement à 4/10000 individus traités par placebo (Codreanu *et al.*, 2015).

Les données concernant les cas de tuberculose ont été collectées pendant 3 ans chez des patients français traités par des anti-TNF- α . L'incidence annuelle de la tuberculose était de 9,3/100000 patients traités par l'éta nercept, et de 187,5/100000 et 215,0/100000 patients traités par infliximab et adalimumab, respectivement (Tubach *et al.*, 2009).

En comparaison à la population générale et aux patients atteints de PR traités par les cDMARD, les anti-TNF- α sont reconnus comme un facteur de risque de réactivation de la tuberculose latente et d'autres infections opportunistes non tuberculeuses, comme la salmonellose non typhoïde, l'histoplasmosse, la listériose et la légionellose, ces deux dernières infections ont récemment été ajoutées aux avertissements sur les notices respectives aux US (Dixon *et al.*, 2006 ; Tubach *et al.*, 2009 ; Salmon-Ceron *et al.*, 2011). Certaines de ces infections, telles que l'histoplasmosse (Ohio River Valley) et la coccidioïdomycose (American Southwest), ont tendance à être régionales, mais les cliniciens devraient en être conscients des risques chez les patients qui se rendent dans des régions endémiques (Ruderman, 2012).

Des cas d'autres infections graves ont également été rapportés : l'arthrite septique, les infections de la peau et des tissus mous, comme l'herpès zoster (Strangfeld *et al.*, 2009 ; Galloway *et al.*, 2011). Dans une méta-analyse, le risque relatif d'herpès zoster a été estimé à 1,6 (IC95% [1,16 - 2,3]) (Ramiro *et al.*, 2014).

La réactivation de l'hépatite B a également été signalée après traitement par des anti-TNF- α (Carroll *et al.*, 2008).

Les infections fongiques et granulomateuse, bien que très rares, se produisent clairement à un taux qui est plus élevé que le taux dans la population générale (Ruderman, 2012).

Tumeurs malignes

[Voir la section spécifique aux effets indésirables de type cancer]

Événements cardiovasculaires

Du fait de l'inflammation systémique chronique, la PR confère un risque sensiblement accru de morbidité cardiovasculaire et de mortalité par rapport à la population générale (de La Forest Divonne *et al.*, 2017), mais la preuve actuelle ne soutient pas un effet de bDMARDs sur l'augmentation du risque.

Les résultats regroupés (Carmona *et al.*, 2007 ; Lunt *et al.*, 2010 ; Greenberg *et al.*, 2011 ; Morgan *et al.*, 2014 ; Listing *et al.*, 2015) d'une méta-analyse ont montré une diminution de la mortalité (RR : 0,60 ; IC95% [0,38 – 0,94]) et du risque d'événements cardiovasculaires (RR : 0,62 ; IC95% [0,44 – 0,88]) (Carmona *et al.*, 2007 ; Dixon *et al.*, 2007 ; Listing *et al.*, 2008 ; Gibofsky *et al.*, 2011 ; Greenberg *et al.*, 2011 ; Ljung *et al.*, 2012 ; Morgan *et al.*, 2014) chez les patients recevant des anti-TNF- α par rapport à ceux sous cDMARD.

Ces résultats confirment ceux d'une méta-analyse précédente par Barnabe *et al.*, dans laquelle il a été montré que les anti-TNF- α n'augmentaient pas le risque d'événements cardiovasculaires (RR : 0,16 IC95% [0,28 – 0,77]) (Barnabe *et al.*, 2011).

Cependant, une étude pilote sur l'infliximab pour le traitement de l'insuffisance cardiaque a permis d'identifier un risque accru de décès chez les patients traités avec la dose la plus élevée, de ce fait cette classe de traitements biologiques est généralement contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (Chung *et al.*, 2003).

Les affections neurologiques

De rares cas d'aggravation de maladies démyélinisantes ont été rapportés chez des patients traités par des anti-TNF α . Dans une étude de surveillance post-commercialisation sur l'adalimumab, 10 cas de syndromes démyélinisants ont été observés après 12506 années-patients d'exposition : 6 avec une sclérose en plaques, 2 avec un syndrome de Guillain-Barré et 2 non spécifiques (Schiff *et al.*, 2006). Le taux d'activité résultant (0,10/100 années-patients) est légèrement inférieur à celui rapporté avec l'infliximab (0,19 à 0,22) ou l'étanercept (0,18) (Ramos-Casals *et al.*, 2010). Les résultats d'une étude de cohorte qui a inclus plus de 10000 patients atteints de PR suggère que les anti-TNF- α sont associés à une augmentation d'environ 30% du risque d'événement démyélinisant; toutefois, l'effet n'était pas

statistiquement significatif (Bernatsky *et al.*, 2010). Trois cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), dont 2 fatales, ont été signalés sur un total de 100000 patients atteints de PR traités par le rituximab (Carson *et al.*, 2009). La LMP est une maladie démyélinisante rare et généralement mortelle causée par la réactivation du virus latent de John Cunningham (JCV). Les trois patients avaient reçu ou recevaient diverses thérapies immunosuppressives.

Le risque d'aggravation de maladie démyélinisante suggère que ces agents doivent être contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents de sclérose en plaques ou de névrite optique (Mohan *et al.*, 2001).

Les réactions au site d'injection

L'un des événements indésirables les plus courants associés aux produits biologiques est le développement de réactions à la perfusion ou de réactions au site d'injection. Les réactions au site d'injection ou les brûlures sont courantes avec les médicaments auto-injectables, mais constituent rarement une raison de cessation de la thérapie.

Les réactions à la perfusion varient d'une réaction de perfusion légère (nausées, céphalées, rinçage) à l'anaphylaxie. Dans l'ensemble, les réactions à la perfusion se produisent chez environ 4% des patients comparativement à 1,6% pour le placebo (Harrison *et al.*, 2009).

L'inconfort au site d'injection se produit moins souvent avec le certolizumab qu'avec les autres agents (Smolen *et al.*, 2009).

Des réactions à la perfusion graves peuvent se produire avec l'infliximab, en raison de sa structure chimérique, bien que la notice indique que ceux-ci se produisent chez moins de 1% des patients ; ce risque peut être réduit en association avec le MTX ou le LEF (Smolen *et al.*, 2009).

Une réaction qui semble être spécifique à l'étaNERCEPT est la réaction au site d'injection de rappel, c'est-à-dire le développement d'une réaction à un ou plusieurs sites d'injection antérieurs, habituellement dans les 24 h après la dernière injection et dans les 2 à 5 jours suivant l'injection (Zeltser *et al.*, 2001 ; Rajakulendran *et al.*, 2004 ; Winfield *et al.*, 2006 ; Gonzalez-Lopez *et al.*, 2007).

Les affections hématologiques

Des changements tels que la thrombocytopénie, l'anémie (type aplasique) et la pancitopénie sont rarement signalés lors d'un traitement par anti-TNF- α (Mota *et al.*, 2015).

Des cas de cytopénie ont été signalés avec des anti-TNF- α , mais l'incidence est assez rare (Smolen *et al.*, 2009 ; Ruderman, 2012).

Des tests biologiques peuvent être effectués avant d'initier le traitement et durant le suivi (Mota *et al.*, 2015).

Les affections immunologiques

Des symptômes apparentés au lupus et des autoanticorps ont été signalés avec tous les anti-TNF- α , avec une incidence moindre pour l'éta nercept par rapport aux anticorps monoclonaux (Moulis *et al.*, 2014). L'alopecie aerata a été récemment associée au traitement par infliximab, adalimumab, éta nercept et certolizumab (Béné *et al.*, 2012).

Des éruptions allergiques, des infections cutanées, un psoriasis, un lupus médicamenteux, un érythème polyforme et une vascularite cutanée ne sont pas rares et ont été signalés chez 23-25% des patients atteints de maladies rhumatismales traitées par des anti-TNF- α (Flendrie *et al.*, 2005 ; Lee *et al.*, 2007).

Autres DMARDs biologiques

Les infections

Le rituximab n'a pas été associé à une incidence statistiquement plus importante d'infections graves, et il n'y a aucune preuve à ce jour que le risque d'infection augmente avec le traitement à long terme malgré les inquiétudes au sujet de la diminution des niveaux d'immunoglobulines qui a été observée suite à plusieurs cures de traitement et qui est considéré comme un facteur de risque pour les infections graves (Keystone *et al.*, 2007 ; Salliot *et al.*, 2009a). De même, les infections opportunistes ne constituent pas une menace avec le rituximab, à l'exception de la LMP dont le risque est accru. Toutefois, cet événement est assez rare, avec seulement quelques cas signalés à ce jour chez les patients atteints de PR traités par le rituximab (Carson *et al.*, 2009).

Les essais cliniques menés avec le tocilizumab n'ont pas signalé un nombre plus élevé d'infections opportunistes, bien que le dépistage de la tuberculose avant la thérapie soit recommandé (Singh *et al.*, 2011).

Les méta-analyses de plusieurs essais cliniques n'ont pas révélé un risque accru d'infection grave chez les patients traités par abatacept (Salliot *et al.*, 2009a ; Singh *et al.*, 2011), bien que la combinaison abatacept avec d'autres thérapies biologiques soit contre-indiquée en raison d'un risque beaucoup plus élevé d'infection grave (Weinblatt *et al.*, 2006). Toutefois, l'abatacept porte un avertissement marqué sur le risque d'infections pulmonaires chez les patients également atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, basé sur un essai clinique randomisé et contrôlé montrant un risque accru d'infection dans cette population (Weinblatt *et al.*, 2006).

Il n'existe pas encore d'études observationnelles portant sur le tofacitinib. Cependant, les données d'essais randomisés pointent vers un risque plus élevé d'infections graves, d'infections causées par l'herpès zoster (zona) et de tuberculose, des risques qui ne devraient pas être ignorés et qui justifient d'autres recherches (Winthrop *et al.*, 2016 ; Chatzidionysiou *et al.*, 2017). En particulier, les taux d'incidence de l'infection par l'herpès zoster signalés dans le programme de développement du tofacitinib dans la PR (4,4 par 100 années-patient) étaient de 1,5 à 2 fois plus élevés que ceux observés habituellement chez les patients atteints de PR (Winthrop *et al.*, 2014). Malgré ce risque accru, très peu de cas de zona multidermatomal ou disséminé ont été signalés, et aucun cas n'a entraîné de maladie viscérale ou de décès. Actuellement, l'infection par l'herpès zoster semble être un effet de classe, car la plupart des inhibiteurs de jak montrent un risque élevé (Winthrop, 2017).

Les affections gastro-intestinales (GI)

Une préoccupation particulière identifiée par l'utilisation de tocilizumab est le risque de perforation GI. Ce risque est particulièrement important chez les patients ayant des antécédents de diverticulite. En effet, au cours d'essais cliniques, 26 individus ont développé des perforations, dont 3 sont décédés. Par conséquent, ce traitement doit être évité chez ces personnes (van Vollenhoven *et al.*, 2009).

Une étude qui a inclus 13310 patients atteints de PR du registre allemand a montré un risque significativement élevé pour les perforations intestinales inférieures chez les patients traités par le tocilizumab comparativement aux patients traités par d'autres traitements synthétiques conventionnels, des anti-TNF- α ou d'autres traitements biologiques. Toutefois, ces événements sont très rares chez les patients sous tocilizumab avec une incidence de 2,7/1000 années-patients seulement (Strangfeld *et al.*, 2017)

Pendant le traitement par tocilizumab, certains patients peuvent présenter des symptômes de perforation intestinale relativement légers associés à une réduction des valeurs de protéine C réactive (PCR). Cela peut conduire à un diagnostic retardé par des médecins non spécialisés et non familiers avec le tocilizumab. Les rhumatologues doivent donc être conscients que l'inhibition de l'IL-6 peut être associée à un risque accru de perforations intestinales inférieures chez les patients présentant une diverticulite antérieure. Les patients devraient être conseillés de surveiller attentivement les signes et les symptômes de perforations intestinales inférieures et d'informer les médecins non spécialisés que la PCR, dans leur cas, ne peut pas être interprétée comme un marqueur de l'inflammation diverticulaire. Cela pourrait contribuer à réduire un risque rare mais grave dans les soins quotidiens (Strangfeld *et al.*, 2017).

L'utilisation du tofacitinib chez les patients atteints de PR a été également associée une incidence de perforation GI de 1,29 par 1 000 années-patients dans une analyse de données de santé aux Etats-Unis en 2016. Ce taux était semblable à celui observé avec le tocilizumab dans la même étude, mais le nombre de cas et le temps d'exposition pour le tofacitinib étaient limités, et le risque relatif élevé n'était pas significativement différent par rapport à celui des autres produits biologiques (Xie *et al.*, 2016).

De nouveaux cas et des réactivations de la maladie de Crohn ont été observés avec le secukinumab chez les patients atteints de SPA axiale (Sepriano *et al.*, 2017).

Les affections hépatiques

Des élévations mineures des transaminases se produisent couramment chez les patients traités par le tocilizumab, et ces valeurs de laboratoire doivent être surveillées de près, surtout chez les patients recevant le MTX de manière concomitante, bien qu'il ne soit pas clair lequel des médicaments doit être modifié en cas de test anormal (Ruderman, 2012).

L'élévation des taux de lipides

Les élévations des lipides peuvent être observées avec le traitement par le tocilizumab, et les profils lipidiques doivent être mesurés après le début du traitement. En raison du risque accru de maladie cardiovasculaire associé à la PR, il serait approprié d'amorcer une thérapie par statine lorsque les niveaux lipidiques deviennent élevés (Ruderman, 2012).

Principaux effets indésirables des anti-inflammatoires et les glucocorticoïdes

AINS traditionnels et coxib

Le traitement continu par les AINS est indiqué pour les patients avec une maladie symptomatique active et persistante (Braun *et al.*, 2011). Bien que leur utilisation à court terme soit sûre, ces traitements doivent être utilisés avec vigilance à long terme du fait d'effets indésirables particuliers (Kroon *et al.*, 2016). En effet, les AINS sont associés à plusieurs effets indésirables GI (Armstrong *et al.*, 1987 ; Griffin *et al.*, 1988 ; Gabriel *et al.*, 1991 ; Stalnikowicz *et al.*, 1993 ; Langman *et al.*, 1994 ; MacDonald *et al.*, 1997), cardiovasculaires et une toxicité rénale permanente ou réversible (Feenstra *et al.*, 2002 ; Bresalier *et al.*, 2005 ; Kearney *et al.*, 2006 ; Trelle *et al.*, 2011b).

Les données les plus récentes, et notamment une méta-analyse de 39 études, évaluant la sécurité des AINS traditionnels ou les coxib chez les patients atteints de spondylarthrite axiale n'a montré aucune différence en comparaison avec le placebo dans le nombre de cessation de traitement en raison

d'événements indésirables ou du nombre d'événements indésirables (graves ou en général) (Kroon *et al.*, 2016). Dans 5 des essais (Dougados *et al.*, 1994 ; Dougados *et al.*, 1999 ; Dougados *et al.*, 2001 ; van der Heijde *et al.*, 2005 ; Barkhuizen *et al.*, 2006), le nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux (GI) était plus important chez les patients qui prenaient des AINS par rapport au placebo (RR 1,92 ; IC95% [1,41–2,61]) et 4 études ont révélé moins d'effets neurologiques indésirables (y compris les céphalées et les étourdissements) dans le groupe des AINS comparativement au placebo (RR : 0,44 ; IC95% [0,24 - 0,82]). Il n'y avait pas de différences entre les groupes dans le nombre d'événements indésirables respiratoires, hématologiques ou dermatologiques (Kroon *et al.*, 2016).

Trois études (Dougados *et al.*, 2001 ; van der Heijde *et al.*, 2005 ; Barkhuizen *et al.*, 2006) comparant les coxibs au placebo ont également révélé plus d'effets indésirables GI avec les coxibs (RR 1,80 ; IC95% [1,22–2,67]) et pas de différences dans le nombre d'événements indésirables respiratoires, hématologiques ou dermatologiques (Kroon *et al.*, 2016).

Les affections gastro-intestinales (GI)

L'utilisation des coxibs et des AINS conventionnels expose aux mêmes types d'effets indésirables GI, parfois graves (ulcères, perforations, hémorragies). Ce risque augmente avec la dose (Kroon *et al.*, 2016).

Le risque de complications digestives est plus élevé chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : âge avancé, prise concomitante d'un autre AINS y compris aspirine (même à faible dose), antécédents de lésions GI (ANSM, 2013).

Une récente méta analyse s'est donnée comme objectif de découvrir des façons de réduire le risque de dommages GI par les AINS, tout en conservant un soulagement efficace contre la douleur. Une réduction des symptômes gastriques chez les patients qui prenaient un AINS non sélectif avec un IPP a été observée, cependant la combinaison d'inhibiteur de la COX-2 et IPP offrait la meilleure protection contre les symptômes gastro-intestinaux. Les anti-H2 n'offraient pas la même protection que les IPP (Yuan *et al.*, 2016).

Afin de réduire le risque GI, le traitement doit être choisi en fonction des facteurs de risque du patient. Pour les personnes qui courent un risque élevé de symptômes GI, mais un plus faible risque cardiovasculaire, il serait préférable de passer à un inhibiteur de la COX-2 accompagné d'un IPP, afin d'obtenir le meilleur soulagement possible de la douleur et le plus faible risque d'effets secondaires GI. Cependant, chez la plupart des patients, il pourrait être plus sûr d'éviter les complications cardiovasculaires associées aux inhibiteurs de la COX-2. Pour ces personnes, la combinaison d'un IPP à un

AINS non sélectif peut offrir une protection modérée contre les lésions GI sans compromettre la santé cardiovasculaire (ACR *et al.*, 2008 ; Lanza *et al.*, 2009).

Les affections cardiovasculaires

Le risque d'effets indésirables cardiovasculaires des AINS est associé à leur capacité d'inhibition de COX-1 et COX-2, à leurs effets sur la pression artérielle et la fonction endothéliale et rénale et à la production d'oxyde nitrique (FitzGerald 2004 ; Harirforoosh *et al.*, 2006 ; Garcia Rodriguez *et al.*, 2008 ; Trelle *et al.*, 2011a).

Une étude a montré une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (IM) associé aux inhibiteurs de la COX-2 (concentration plasmatique de COX-2 <90%). Ce risque augmente avec l'amplitude d'inhibition de COX-2 (Garcia Rodriguez *et al.*, 2008).

Les données d'une base de données comptant 8852 patients ayant un IM non fatal ont révélé une augmentation de 35% du risque d'IM chez les utilisateurs des AINS. Le risque était directement lié à une exposition prolongée au médicament (Garcia Rodriguez *et al.*, 2008).

Les études ne s'accordent pas sur le fait que les AINS sont associés à de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque (IC) mais les patients âgés peuvent avoir un risque d'exacerbation d'IC (Page *et al.*, 2000 ; Feenstra *et al.*, 2002)

Plusieurs stratégies ont été proposées afin d'atténuer les effets indésirables cardiovasculaires des AINS comme respecter un intervalle de 2h chez les utilisateurs d'aspirine, éviter l'utilisation des AINS dans les 2 à 6 mois suivants un évènement cardiovasculaire aigu, surveiller la pression artérielle des patients, privilégier l'utilisation à court terme et éviter les formules à libération prolongée (Friedewald *et al.*, 2010).

Les affections rénales

Les prostaglandines rénales jouent un rôle modulateur sur la réabsorption tubulaire du sodium et de l'eau. Les AINS inhibent cette modulation, et l'absorption exagérée de sodium et d'eau qui en résulte peut être la cause d'œdème périphérique. Cet effet peut être suffisamment important pour provoquer des manifestations cliniques importantes chez les patients avec une insuffisance cardiaque congestive. La rétention de sodium a été observée chez 25% des patients traités par AINS et elle est particulièrement présente chez les patients avec une IC légère ou ceux présentant des atteintes hépatiques (Brater *et al.*, 2001 ; Crofford, 2013).

Les AINS sont associés à une augmentation de la pression artérielle (entre 5 et 10 mm Hg) et à des cas d'acidose tubulaire rénale de type IV et d'hyperkaliémie (Brater *et al.*, 2001 ; Crofford, 2013).

Beaucoup plus rarement, les AINS peuvent aussi causer une insuffisance rénale aiguë mais réversible, due à leur effet vasoconstricteur (Harris *et al.*, 2006).

Les affections cutanées

Les AINS peuvent être la cause de réactions cutanées très rares, mais graves, comme certains types de syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson. En ce qui concerne le célécoxib, les études cliniques pré- et post-commercialisation (Silverstein *et al.*, 2000 ; Whelton *et al.*, 2001) montrent que le risque de réactions à type d'éruptions cutanées pourrait être plus élevé qu'avec les autres AINS (ANSM, 2013).

Les AINS réduisent efficacement les symptômes des maladies rhumatismales. Cependant, leur utilisation est associée à des effets indésirables qui peuvent être minimisés en adaptant le traitement au profil du patient notamment les sujets âgés et en limitant surtout leur durée d'utilisation (Crofford, 2013).

Glucocorticoïdes (GC)

En 2006, une revue approfondie de la sécurité du traitement par GC à faible dose dans la PR qui a combiné les données de plusieurs études randomisées a conclu que les effets indésirables associés à ce traitement dans les essais cliniques sont faibles, et souvent non statistiquement différents de ceux du placebo, en dehors du gain de poids et des effets cutanés, tels que l'atrophie cutanée et l'alopecie (Da Silva *et al.*, 2006). Dans une mise à jour récente de cette revue (Santiago *et al.*, 2015), les auteurs ont conclu que le profil de sécurité des GC à faible dose est bon et similaire à celui décrit pour le placebo, à l'exception du gain de poids et du glaucome (Santiago *et al.*, 2014).

Les risques d'effets indésirables associés aux GC à faible dose semblent, par conséquent, être souvent surestimés, notamment du fait de la tolérabilité plus controversée des GC à forte dose.

Conclusions

Dans l'ensemble, la sécurité des différents traitements des rhumatismes inflammatoires chroniques est acceptable, particulièrement à la lumière de l'efficacité de ces agents et de la sévérité et du mauvais pronostic des maladies. Bien que de nombreux patients subissent des événements indésirables pendant le traitement, ils sont généralement légers et transitoires. Au vu de la multiplicité des traitements disponibles, une surveillance attentive, ainsi que le dépistage, s'il est indiqué, permet de gérer les effets indésirables et de modifier le traitement en cas de contre-indication.

En plus des avancées majeures sur les traitements médicamenteux, la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques a bénéficié d'avancées conceptuelles tout aussi essentielles qui ont souligné le rôle central du médecin, l'importance d'une prise de décision partagée avec l'émergence du concept de patient-partenaire, la notion de fenêtre thérapeutique, ainsi que l'intérêt d'un contrôle serré de la maladie (Gaujoux-Viala et al., 2014). Ainsi, la réussite de la prise en charge de la PR et de SPA repose sur le renforcement de la relation entre le médecin et du patient. L'éducation thérapeutique des patients permet une prise de décision médicale partagée éclairée où le patient est conscient de la gravité de sa maladie et des bénéfices/ risques de son traitement. Il peut ainsi orienter son médecin et participer à son suivi et à sa prise en charge (Gaujoux-Viala et al., 2014).

De nombreux pays ont mis en place des registres nationaux et locaux pour évaluer la sécurité à long terme dans la pratique clinique et les données sur la sécurité de ces agents continuent d'être collectées. La surveillance post-commercialisation des traitements nouvellement commercialisés est également essentielle car les études cliniques pivots n'ont pas la puissance statistique pour révéler des événements indésirables rares.

Références

1. Aaltonen, K. J., J. T. Joensuu, L. Virkki, T. Sokka, P. Aronen, H. Relas, H. Valleala, V. Rantalaiho, L. Pirila, K. Puolakka, T. Uusitalo, M. Blom, Y. T. Konttinen and D. Nordstrom (2015). "Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy." J Rheumatol **42**(3): 372-378.
2. ACR, A. H. G. o. U. o. S. and N. N. A. Drugs (2008). "Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper." Arthritis Rheum **59**(8): 1058-1073.
3. Alarcon, G. S., J. M. Kremer, M. Macaluso, M. E. Weinblatt, G. W. Cannon, W. R. Palmer, E. W. St Clair, J. S. Sundry, R. W. Alexander, G. J. Smith and C. A. Axiotis (1997). "Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group." Ann Intern Med **127**(5): 356-364.
4. ANSM (2013). Rappel sur la sécurité d'emploi des coxibs (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2).
5. Armstrong, C. P. and A. L. Blower (1987). "Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration." Gut **28**(5): 527-532.
6. Askling, J., C. M. Fored, L. Brandt, E. Baecklund, L. Bertilsson, N. Feltelius, L. Coster, P. Geborek, L. T. Jacobsson, S. Lindblad, J. Lysholm, S. Rantapaa-Dahlqvist, T. Saxne, R. F. van Vollenhoven and L. Klareskog (2007). "Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists." Ann Rheum Dis **66**(10): 1339-1344.
7. Au, K., G. Reed, J. R. Curtis, J. M. Kremer, J. D. Greenberg, V. Strand, D. E. Furst and C. Investigators (2011). "High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **70**(5): 785-791.
8. Baradat, C., Y. Degboe, A. Constantin, A. Cantagrel and A. Ruysen-Witrand (2017). "No impact of concomitant methotrexate use on serious adverse event and serious infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with bDMARDs: a systematic literature review and meta-analysis." RMD Open **3**(1): e000352.
9. Barkhuizen, A., S. Steinfeld, J. Robbins, C. West, J. Coombs and S. Zwillich (2006). "Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis." J Rheumatol **33**(9): 1805-1812.
10. Barnabe, C., B. J. Martin and W. A. Ghali (2011). "Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis." Arthritis Care Res (Hoboken) **63**(4): 522-529.
11. Béné, J., G. Moulis, M. Auffret, C. Fessier, G. Lefevre and S. Gautier (2012). "Tumor necrosis factor antagonists and alopecia: a case/non case in a nationwide pharmacovigilance database." Arthritis Rheum **64**: S788.
12. Bernatsky, S., C. Renoux and S. Suissa (2010). "Demyelinating events in rheumatoid arthritis after drug exposures." Ann Rheum Dis **69**(9): 1691-1693.
13. Bird, P., H. Griffiths and G. Littlejohn (2014). "Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Efficacy and Safety." J Pharmacovigilance **2**(2): 127.

14. Bird, P., H. Griffiths, K. Tymms, D. Nicholls, L. Roberts, M. Arnold, S. Burnet, J. de Jager, J. Scott, J. Zochling and G. Littlejohn (2013). "The SMILE study -- safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis." J Rheumatol **40**(3): 228-235.
15. Bongartz, T., A. J. Sutton, M. J. Sweeting, I. Buchan, E. L. Matteson and V. Montori (2006). "Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials." JAMA **295**(19): 2275-2285.
16. Brater, D. C., C. Harris, J. S. Redfern and B. J. Gertz (2001). "Renal effects of COX-2-selective inhibitors." Am J Nephrol **21**(1): 1-15.
17. Braun, J., R. van den Berg, X. Baraliakos, H. Boehm, R. Burgos-Vargas, E. Collantes-Estevez, H. Dagfinrud, B. Dijkmans, M. Dougados, P. Emery, P. Geher, M. Hammoudeh, R. D. Inman, M. Jongkees, M. A. Khan, U. Kiltz, T. Kvien, M. Leirisalo-Repo, W. P. Maksymowych, I. Olivieri, K. Pavelka, J. Sieper, E. Stanislawska-Biernat, D. Wendling, S. Ozgocmen, C. van Drogen, B. van Royen and D. van der Heijde (2011). "2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis." Ann Rheum Dis **70**(6): 896-904.
18. Bresalier, R. S., R. S. Sandler, H. Quan, J. A. Bolognese, B. Oxenius, K. Horgan, C. Lines, R. Riddell, D. Morton, A. Lanas, M. A. Konstam and J. A. Baron (2005). "Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial." N Engl J Med **352**(11): 1092-1102.
19. Carmona, L., M. A. Descalzo, E. Perez-Pampin, D. Ruiz-Montesinos, A. Erra, T. Cobo, J. J. Gomez-Reino, Biobadaser and E. Groups (2007). "All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists." Ann Rheum Dis **66**(7): 880-885.
20. Carmona, L., J. J. Gomez-Reino, V. Rodriguez-Valverde, D. Montero, E. Pascual-Gomez, E. M. Mola, L. Carreno, M. Figueroa and B. Group (2005). "Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists." Arthritis Rheum **52**(6): 1766-1772.
21. Carroll, M. B. and M. I. Bond (2008). "Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection." Semin Arthritis Rheum **38**(3): 208-217.
22. Carson, K. R., A. M. Evens, E. A. Richey, T. M. Habermann, D. Focosi, J. F. Seymour, J. Laubach, S. D. Bawn, L. I. Gordon, J. N. Winter, R. R. Furman, J. M. Vose, A. D. Zelenetz, R. Mamtani, D. W. Raisch, G. W. Dorshimer, S. T. Rosen, K. Muro, N. R. Gottardi-Littell, R. L. Talley, O. Sartor, D. Green, E. O. Major and C. L. Bennett (2009). "Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project." Blood **113**(20): 4834-4840.
23. Chakravarty, K., H. McDonald, T. Pullar, A. Taggart, R. Chalmers, S. Oliver, J. Mooney, M. Somerville, A. Bosworth, T. Kennedy, B. H. P. i. R. S. G. British Society for Rheumatology, G. Audit Working and D. British Association of (2008). "BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists." Rheumatology (Oxford) **47**(6): 924-925.
24. Chatzidionysiou, K., S. Emamikia, J. Nam, S. Ramiro, J. Smolen, D. van der Heijde, M. Dougados, J. Bijlsma, G. Burmester, M. Scholte, R. van Vollenhoven and R. Landewe (2017). "Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a

systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **76**(6): 1102-1107.

25. Chiang, Y. C., L. N. Kuo, Y. H. Yen, C. H. Tang and H. Y. Chen (2014). "Infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept or adalimumab." Comput Methods Programs Biomed **116**(3): 319-327.
26. Chiu, Y. M., H. C. Lang, H. Y. Lin, M. T. Yang, C. H. Fang, Y. W. Yang, V. F. Schabert and B. Tang (2014). "Risk of tuberculosis, serious infection and lymphoma with disease-modifying biologic drugs in rheumatoid arthritis patients in Taiwan." Int J Rheum Dis **17 Suppl 3**: 9-19.
27. Chung, E. S., M. Packer, K. H. Lo, A. A. Fasanmade, J. T. Willerson and T. N. F. T. A. C. H. F. I. Anti (2003). "Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial." Circulation **107**(25): 3133-3140.
28. Cobo-Ibanez, T., M. A. Descalzo, E. Loza-Santamaria, L. Carmona and S. Munoz-Fernandez (2014). "Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0." Rheumatol Int **34**(7): 953-961.
29. Codreanu, C. and N. Damjanov (2015). "Safety of biologics in rheumatoid arthritis: data from randomized controlled trials and registries." Biologics **9**: 1-6.
30. Crofford, L. J. (2013). "Use of NSAIDs in treating patients with arthritis." Arthritis Research & Therapy **15**(Suppl 3): S2-S2.
31. Curtis, J. R., T. Beukelman, A. Onofrei, S. Cassell, J. D. Greenberg, A. Kavanaugh, G. Reed, V. Strand and J. M. Kremer (2010). "Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide." Ann Rheum Dis **69**(1): 43-47.
32. Curtis, J. R., S. Yang, N. M. Patkar, L. Chen, J. A. Singh, G. W. Cannon, T. R. Mikuls, E. Delzell, K. G. Saag, M. M. Safford, S. DuVall, K. Alexander, P. Napalkov, K. L. Winthrop, M. J. Burton, A. Kamaau and J. W. Baddley (2014). "Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis." Arthritis Care Res (Hoboken) **66**(7): 990-997.
33. Da Silva, J. A., J. W. Jacobs, J. R. Kirwan, M. Boers, K. G. Saag, L. B. Ines, E. J. de Koning, F. Buttgereit, M. Cutolo, H. Capell, R. Rau and J. W. Bijlsma (2006). "Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data." Ann Rheum Dis **65**(3): 285-293.
34. de La Forest Divonne, M., J. E. Gottenberg and C. Salliot (2017). "Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers." Joint Bone Spine **84**(2): 133-140.
35. Diouf, M. L., S. Diallo, M. Mbengue and T. Moreira-Diop (2001). "[Methotrexate, liver and rheumatoid arthritis in tropical areas]." Sante **11**(3): 195-200.
36. Dixon, W. G., K. Watson, M. Lunt, K. L. Hyrich, A. J. Silman, D. P. Symmons and R. British Society for Rheumatology Biologics (2006). "Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register." Arthritis Rheum **54**(8): 2368-2376.

37. Dixon, W. G., K. D. Watson, M. Lunt, K. L. Hyrich, C. British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre, A. J. Silman, D. P. Symmons and R. British Society for Rheumatology Biologics (2007). "Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register." Arthritis Rheum **56**(9): 2905-2912.
38. Doran, M. F., C. S. Crowson, G. R. Pond, W. M. O'Fallon and S. E. Gabriel (2002a). "Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study." Arthritis Rheum **46**(9): 2287-2293.
39. Doran, M. F., C. S. Crowson, G. R. Pond, W. M. O'Fallon and S. E. Gabriel (2002b). "Predictors of infection in rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **46**(9): 2294-2300.
40. Dougados, M., J. M. Behier, I. Jolchine, A. Calin, D. van der Heijde, I. Olivieri, H. Zeidler and H. Herman (2001). "Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug." Arthritis Rheum **44**(1): 180-185.
41. Dougados, M., A. Gueguen, J. P. Nakache, P. Velicitat, E. M. Veys, H. Zeidler and A. Calin (1999). "Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial." Rheumatology (Oxford) **38**(3): 235-244.
42. Dougados, M., M. Nguyen, R. Caporal, J. Legeais, A. Bouxin-Sauzet, B. Pellegrini-Guegnault and C. Gomeni (1994). "Ximoprofen in ankylosing spondylitis. A double blind placebo controlled dose ranging study." Scand J Rheumatol **23**(5): 243-248.
43. Elalouf, O. and O. Elkayam (2015). "Long-term safety and efficacy of infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis." Ther Clin Risk Manag **11**: 1719-1726.
44. Feenstra, J., E. R. Heerdink, D. E. Grobbee and B. H. Stricker (2002). "Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study." Arch Intern Med **162**(3): 265-270.
45. FitzGerald, G. A. (2004). "Coxibs and Cardiovascular Disease." New England Journal of Medicine **351**(17): 1709-1711.
46. Flendrie, M., W. H. Vissers, M. C. Creemers, E. M. de Jong, P. C. van de Kerkhof and P. L. van Riel (2005). "Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study." Arthritis Res Ther **7**(3): R666-676.
47. Friedewald, V. E., J. S. Bennett, J. P. Christo, J. L. Pool, J. M. Scheiman, L. S. Simon, V. Strand, W. B. White, G. W. Williams and W. C. Roberts (2010). "AJC Editor's consensus: Selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk." Am J Cardiol **106**(6): 873-884.
48. Gabriel, S. E., L. Jaakkimainen and C. Bombardier (1991). "Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis." Ann Intern Med **115**(10): 787-796.
49. Galloway, J. B., K. L. Hyrich, L. K. Mercer, W. G. Dixon, B. Fu, A. P. Ustianowski, K. D. Watson, M. Lunt, D. P. Symmons, B. C. C. Consortium and R. British Society for Rheumatology Biologics (2011). "Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly." Rheumatology (Oxford) **50**(1): 124-131.

50. Garcia Rodriguez, L. A., S. Tacconelli and P. Patrignani (2008). "Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population." J Am Coll Cardiol **52**(20): 1628-1636.
51. Gaujoux-Viala, C., L. Gossec, A. Cantagrel, M. Dougados, B. Fautrel, X. Mariette, H. Nataf, A. Saraux, S. Trope, B. Combe and R. French Society for (2014). "Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis." Joint Bone Spine **81**(4): 287-297.
52. Gibofsky, A., W. R. Palmer, E. C. Keystone, M. H. Schiff, J. Feng, P. McCroskery, S. W. Baumgartner and J. A. Markenson (2011). "Rheumatoid arthritis disease-modifying antirheumatic drug intervention and utilization study: safety and etanercept utilization analyses from the RADIUS 1 and RADIUS 2 registries." J Rheumatol **38**(1): 21-28.
53. Gomez-Reino, J. J., L. Carmona, V. R. Valverde, E. M. Mola, M. D. Montero and B. Group (2003). "Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report." Arthritis Rheum **48**(8): 2122-2127.
54. Gonzalez-Lopez, M. A., V. M. Martinez-Taboada, M. C. Gonzalez-Vela, R. Blanco, H. Fernandez-Llaca, V. Rodriguez-Valverde and J. F. Val-Bernal (2007). "Recall injection-site reactions associated with etanercept therapy: report of two new cases with immunohistochemical analysis." Clin Exp Dermatol **32**(6): 672-674.
55. Gottenberg, J. E., P. Ravaud, T. Bardin, P. Cacoub, A. Cantagrel, B. Combe, M. Dougados, R. M. Flipo, B. Godeau, L. Guillevin, X. Le Loet, E. Hachulla, T. Schaeffer, J. Sibilia, G. Baron, X. Mariette, Autoimmunity, r. Rituximab and R. French Society of (2010). "Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry." Arthritis Rheum **62**(9): 2625-2632.
56. Greenberg, J. D., J. M. Kremer, J. R. Curtis, M. C. Hochberg, G. Reed, P. Tsao, M. E. Farkouh, A. Nasir, S. Setoguchi, D. H. Solomon and C. Investigators (2011). "Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **70**(4): 576-582.
57. Greenberg, J. D., G. Reed, J. M. Kremer, E. Tindall, A. Kavanaugh, C. Zheng, W. Bishai, M. C. Hochberg and C. Investigators (2010). "Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORONA registry." Ann Rheum Dis **69**(2): 380-386.
58. Griffin, M. R., W. A. Ray and W. Schaffner (1988). "Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons." Ann Intern Med **109**(5): 359-363.
59. Gutierrez-Urena, S., J. F. Molina, C. O. Garcia, M. L. Cuellar and L. R. Espinoza (1996). "Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **39**(2): 272-276.
60. Harirforoosh, S., A. Aghazadeh-Habashi and F. Jamali (2006). "EXTENT OF RENAL EFFECT OF CYCLO-OXYGENASE-2-SELECTIVE INHIBITORS IS PHARMACOKINETIC DEPENDENT." Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology **33**(10): 917-924.
61. Harris, R. C. and M. D. Breyer (2006). "Update on cyclooxygenase-2 inhibitors." Clin J Am Soc Nephrol **1**(2): 236-245.
62. Harrison, M. J., W. G. Dixon, K. D. Watson, Y. King, R. Groves, K. L. Hyrich, D. P. Symmons, C. British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre and Bsrbr (2009). "Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy:

- results from the British Society for Rheumatology Biologics Register." Ann Rheum Dis **68**(2): 209-215.
63. Jenks, K. A., L. K. Stamp, J. L. O'Donnell, R. L. Savage and P. T. Chapman (2007). "Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis." J Rheumatol **34**(11): 2201-2203.
 64. Johnston, S. S., A. Turpcu, N. Shi, R. Fowler, B. C. Chu and K. Alexander (2013). "Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent, a retrospective administrative claims analysis." Semin Arthritis Rheum **43**(1): 39-47.
 65. Katchamart, W., Z. Ortiz, B. Shea, P. Tugwell and C. Bombardier (2008). AbstractTHU0186: Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (an update systematic review and meta-analysis). EULAR 2008.
 66. Keane, J., S. Gershon, R. P. Wise, E. Mirabile-Levens, J. Kasznica, W. D. Schwieterman, J. N. Siegel and M. M. Braun (2001). "Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent." N Engl J Med **345**(15): 1098-1104.
 67. Kearney, P. M., C. Baigent, J. Godwin, H. Halls, J. R. Emberson and C. Patrono (2006). "Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials." Bmj **332**(7553): 1302-1308.
 68. Keen, H. I., P. G. Conaghan and S. E. Tett (2013). "Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis." Expert Opin Drug Saf **12**(4): 581-588.
 69. Keystone, E., R. Fleischmann, P. Emery, D. E. Furst, R. van Vollenhoven, J. Bathon, M. Dougados, A. Baldassare, G. Ferraccioli, A. Chubick, J. Udell, M. W. Cravets, S. Agarwal, S. Cooper and F. Magrini (2007). "Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis." Arthritis Rheum **56**(12): 3896-3908.
 70. Keystone, E. C. (2003). "Advances in targeted therapy: safety of biological agents." Ann Rheum Dis **62 Suppl 2**: ii34-36.
 71. Kremer, J. M., G. F. Petrillo and R. A. Hamilton (1995). "Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy." J Rheumatol **22**(1): 38-40.
 72. Kroon, F. P., L. R. van der Burg, S. Ramiro, R. B. Landewe, R. Buchbinder, L. Falzon and D. van der Heijde (2016). "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review." J Rheumatol **43**(3): 607-617.
 73. Lampropoulos, C. E., P. Orfanos, V. K. Bournia, T. Karatsourakis, C. Mavragani, D. Pikazis, M. N. Manoussakis, A. G. Tzioufas, H. M. Moutsopoulos and P. G. Vlachoyiannopoulos (2015). "Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study." Clin Exp Rheumatol **33**(2): 216-224.
 74. Langman, M. J., J. Weil, P. Wainwright, D. H. Lawson, M. D. Rawlins, R. F. Logan, M. Murphy, M. P. Vessey and D. G. Colin-Jones (1994). "Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs." Lancet **343**(8905): 1075-1078.
 75. Lanza, F. L., F. K. Chan, E. M. Quigley and G. Practice Parameters Committee of the American College of (2009). "Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications." Am J Gastroenterol **104**(3): 728-738.

76. Lee, H. H., I. H. Song, M. Friedrich, A. Gaudiard, J. Detert, J. Rowert, H. Audring, S. Kary, G. R. Burmester, W. Sterry and M. Worm (2007). "Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists." Br J Dermatol **156**(3): 486-491.
77. Listing, J., J. Kekow, B. Manger, G. R. Burmester, D. Pattloch, A. Zink and A. Strangfeld (2015). "Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab." Ann Rheum Dis **74**(2): 415-421.
78. Listing, J., A. Strangfeld, J. Kekow, M. Schneider, A. Kapelle, S. Wassenberg and A. Zink (2008). "Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis?" Arthritis Rheum **58**(3): 667-677.
79. Ljung, L., J. F. Simard, L. Jacobsson, S. Rantapaa-Dahlqvist, J. Askling and G. Anti-Rheumatic Therapy in Sweden Study (2012). "Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **64**(1): 42-52.
80. Lunt, M., K. D. Watson, W. G. Dixon, C. British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre, D. P. Symmons, K. L. Hyrich and R. British Society for Rheumatology Biologics (2010). "No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register." Arthritis Rheum **62**(11): 3145-3153.
81. MacDonald, T. M., S. V. Morant, G. C. Robinson, M. J. Shield, M. M. McGilchrist, F. E. Murray and D. G. McDevitt (1997). "Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study." BMJ : British Medical Journal **315**(7119): 1333-1337.
82. Mohan, N., E. T. Edwards, T. R. Cupps, P. J. Oliverio, G. Sandberg, H. Crayton, J. R. Richert and J. N. Siegel (2001). "Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides." Arthritis Rheum **44**(12): 2862-2869.
83. Morgan, C. L., P. Emery, D. Porter, A. Reynolds, A. Young, H. Boyd, C. D. Poole and C. J. Currie (2014). "Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data." Rheumatology (Oxford) **53**(1): 186-194.
84. Mota, L. M., B. A. Cruz, C. V. Brenol, D. F. Pollak, R. Pinheiro Gda, I. M. Laurindo, I. A. Pereira, J. F. Carvalho, M. B. Bertolo, M. Pinheiro Mde, M. V. Freitas, N. A. Silva, P. Louzada-Junior, P. D. Sampaio-Barros, R. D. Giorgi, R. A. Lima and L. E. Andrade (2015). "[Safe use of biological therapies for the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritides]." Rev Bras Reumatol **55**(3): 281-309.
85. Moulis, G., A. Sommet, M. Lapeyre-Mestre, J. L. Montastruc and P. Association Francaise des Centres Regionaux de (2014). "Is the risk of tumour necrosis factor inhibitor-induced lupus or lupus-like syndrome the same with monoclonal antibodies and soluble receptor? A case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database." Rheumatology (Oxford) **53**(10): 1864-1871.
86. Moura, C. S., E. Rahme and W. P. Sieper (2015). "Risk of hospitalized serious infection in spondylitis ankylosing (AS) patients using NBDMARD or ANTI-TNF." Ann Rheum Dis **74**: 266-267.
87. Nathan, D. M., P. W. Angus and P. R. Gibson (2006). "Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach." J Gastroenterol Hepatol **21**(9): 1366-1371.

88. Olsen, E. A. (1991). "The pharmacology of methotrexate." J Am Acad Dermatol **25**(2 Pt 1): 306-318.
89. Ortiz, Z., B. Shea, M. E. Suarez-Almazor, D. Moher, G. A. Wells and P. Tugwell (1998). "The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials." J Rheumatol **25**(1): 36-43.
90. Osiri, M., B. Shea, V. Robinson, M. Suarez-Almazor, V. Strand, P. Tugwell and G. Wells (2003). "Leflunomide for treating rheumatoid arthritis." Cochrane Database Syst Rev(1): CD002047.
91. Page, J. and D. Henry (2000). "Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem." Arch Intern Med **160**(6): 777-784.
92. Preet Singh, Y., A. Aggarwal, R. Misra and V. Agarwal (2007). "Low-dose methotrexate-induced pancytopenia." Clin Rheumatol **26**(1): 84-87.
93. Quinn, C. T. and B. A. Kamen (1996). "A biochemical perspective of methotrexate neurotoxicity with insight on nonfolate rescue modalities." J Investig Med **44**(9): 522-530.
94. Rajakulendran, S. and C. Deighton (2004). "Delayed multiple injection site reaction in a rheumatoid arthritis patient treated with etanercept." Rheumatology (Oxford) **43**(12): 1588-1589.
95. Ramiro, S., C. Gaujoux-Viala, J. L. Nam, J. S. Smolen, M. Buch, L. Gossec, D. van der Heijde, K. Winthrop and R. Landewe (2014). "Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **73**(3): 529-535.
96. Ramiro, S., A. Sepriano, K. Chatzidionysiou, J. L. Nam, J. S. Smolen, D. van der Heijde, M. Dougados, R. van Vollenhoven, J. W. Bijlsma, G. R. Burmester, M. Scholte-Voshaar, L. Falzon and R. B. M. Landewe (2017). "Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **76**(6): 1101-1136.
97. Ramos-Casals, M., A. Roberto Perez, C. Diaz-Lagares, M. J. Cuadrado, M. A. Khamashta and B. S. Group (2010). "Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword?" Autoimmun Rev **9**(3): 188-193.
98. RCP ARAVA Résumé des caractéristiques du produit
99. RCP Salazopyrine Résumé des caractéristiques du produit
100. Ruderman, E. M. (2012). "Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs." Rheumatology (Oxford) **51 Suppl 6**: vi37-43.
101. Saag, K. G., G. G. Teng, N. M. Patkar, J. Anuntiyo, C. Finney, J. R. Curtis, H. E. Paulus, A. Mudano, M. Pisu, M. Elkins-Melton, R. Outman, J. J. Allison, M. Suarez Almazor, S. L. Bridges, Jr., W. W. Chatham, M. Hochberg, C. MacLean, T. Mikuls, L. W. Moreland, J. O'Dell, A. M. Turkiewicz, D. E. Furst and R. American College of (2008). "American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **59**(6): 762-784.
102. Sakai, R., S. K. Cho, T. Nanki, K. Watanabe, H. Yamazaki, M. Tanaka, R. Koike, Y. Tanaka, K. Saito, S. Hirata, K. Amano, H. Nagasawa, T. Sumida, T. Hayashi, T. Sugihara, H. Dobashi, S. Yasuda, T. Sawada, K. Ezawa, A. Ueda, T. Fujii, K. Migita, N. Miyasaka, M. Harigai and R. S. Group (2015). "Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in

- rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry." *Arthritis Res Ther* **17**: 74.
103. Salliot, C., M. Dougados and L. Gossec (2009a). "Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials." *Ann Rheum Dis* **68**(1): 25-32.
 104. Salliot, C. and D. van der Heijde (2009b). "Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research." *Ann Rheum Dis* **68**(7): 1100-1104.
 105. Salmon-Ceron, D., F. Tubach, O. Lortholary, O. Chosidow, S. Bretagne, N. Nicolas, E. Cuillerier, B. Fautrel, C. Michelet, J. Morel, X. Puechal, D. Wendling, M. Lemann, P. Ravaud, X. Mariette and R. group (2011). "Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry." *Ann Rheum Dis* **70**(4): 616-623.
 106. Salmon, J. H., J. E. Gottenberg, P. Ravaud, A. Cantagrel, B. Combe, R. M. Flipo, T. Schaefferbeke, E. Houvenagel, P. Gaudin, D. Loeuille, S. Rist, M. Dougados, J. Sibilia, X. Le Loet, O. Meyer, E. Solau-Gervais, C. Marcelli, T. Bardin, I. Pane, G. Baron, E. Perrodeau, X. Mariette, O. R. A. r. all the investigators of the and R. the French Society of (2016). "Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Orenica and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry." *Ann Rheum Dis* **75**(6): 1108-1113.
 107. Santiago, T. and J. A. da Silva (2014). "Safety of low- to medium-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: myths and reality over the years." *Ann N Y Acad Sci* **1318**: 41-49.
 108. Santiago, T. and J. A. da Silva (2015). "Safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: evidence from recent clinical trials." *Neuroimmunomodulation* **22**(1-2): 57-65.
 109. Sathi, N., B. Chikura, V. V. Kaushik, R. Wiswell and J. K. Dawson (2012). "How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates." *Clin Rheumatol* **31**(1): 79-83.
 110. Schiff, M. H., G. R. Burmester, J. D. Kent, A. L. Pangan, H. Kupper, S. B. Fitzpatrick and C. Donovan (2006). "Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* **65**(7): 889-894.
 111. Sepriano, A., A. Regel, D. van der Heijde, J. Braun, X. Baraliakos, R. Landewe, F. Van den Bosch, L. Falzon and S. Ramiro (2017). "Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis." *RMD Open* **3**(1): e000396.
 112. Silverstein, F. E., G. Faich, J. L. Goldstein, L. S. Simon, T. Pincus, A. Whelton, R. Makuch, G. Eisen, N. M. Agrawal, W. F. Stenson, A. M. Burr, W. W. Zhao, J. D. Kent, J. B. Lefkowitz, K. M. Verburg and G. S. Geis (2000). "Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study." *JAMA* **284**(10): 1247-1255.
 113. Singh, J. A., C. Cameron, S. Noorbaloochi, T. Cullis, M. Tucker, R. Christensen, E. T. Ghogomu, D. Coyle, T. Clifford, P. Tugwell and G. A. Wells (2015). "Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis." *Lancet* **386**(9990): 258-265.
 114. Singh, J. A., K. G. Saag, S. L. Bridges, Jr., E. A. Akl, R. R. Bannuru, M. C. Sullivan, E. Vaysbrot, C. McNaughton, M. Osani, R. H. Shmerling, J. R. Curtis, D. E. Furst, D. Parks, A. Kavanaugh, J. O'Dell, C.

- King, A. Leong, E. L. Matteson, J. T. Schousboe, B. Drevlow, S. Ginsberg, J. Grober, E. W. St Clair, E. Tindall, A. S. Miller, T. McAlindon and R. American College of (2016). "2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis." Arthritis Care Res (Hoboken) **68**(1): 1-25.
115. Singh, J. A., G. A. Wells, R. Christensen, E. Tanjong Ghogomu, L. Maxwell, J. K. Macdonald, G. Filippini, N. Skoetz, D. Francis, L. C. Lopes, G. H. Guyatt, J. Schmitt, L. La Mantia, T. Weberschock, J. F. Roos, H. Siebert, S. Hershan, M. P. Lunn, P. Tugwell and R. Buchbinder (2011). "Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview." Cochrane Database Syst Rev(2): CD008794.
116. Smolen, J., R. B. Landewe, P. Mease, J. Brzezicki, D. Mason, K. Lijntens, R. F. van Vollenhoven, A. Kavanaugh, M. Schiff, G. R. Burmester, V. Strand, J. Vencovsky and D. van der Heijde (2009). "Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial." Ann Rheum Dis **68**(6): 797-804.
117. Sotoudehmanesh, R., B. Anvari, M. Akhlaghi, S. Shahraeeni and S. Kolahdoozan (2010). "Methotrexate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis." Middle East J Dig Dis **2**(2): 104-109.
118. Stalnikowicz, R. and D. Rachmilewitz (1993). "NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed? A review and metaanalysis." J Clin Gastroenterol **17**(3): 238-243.
119. Strangfeld, A., J. Listing, P. Herzer, A. Liebhaber, K. Rockwitz, C. Richter and A. Zink (2009). "Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents." JAMA **301**(7): 737-744.
120. Strangfeld, A., A. Richter, B. Siegmund, P. Herzer, K. Rockwitz, W. Demary, M. Aringer, Y. Meissner, A. Zink and J. Listing (2017). "Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs." Ann Rheum Dis **76**(3): 504-510.
121. Tilling, L., S. Townsend and J. David (2006). "Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis." Clin Drug Investig **26**(2): 55-62.
122. Trelle, S., S. Reichenbach, S. Wandel, P. Hildebrand, B. Tschannen, P. M. Villiger, M. Egger and P. Juni (2011a). "Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis." Bmj **342**: c7086.
123. Trelle, S., S. Reichenbach, S. Wandel, P. Hildebrand, B. Tschannen, P. M. Villiger, M. Egger and P. Juni (2011b). "Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis." BMJ **342**.
124. Tubach, F., D. Salmon, P. Ravaud, Y. Allanore, P. Goupille, M. Breban, B. Pallot-Prades, S. Pouplin, A. Sacchi, R. M. Chichemanian, S. Bretagne, D. Emilie, M. Lemann, O. Lortholary, X. Mariette and G. Research Axed on Tolerance of Biotherapies (2009). "Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry." Arthritis Rheum **60**(7): 1884-1894.
125. van der Heijde, D., H. S. Baraf, C. Ramos-Remus, A. Calin, A. L. Weaver, M. Schiff, M. James, J. E. Markind, A. S. Reicin, A. Melian and M. Dougados (2005). "Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study." Arthritis Rheum **52**(4): 1205-1215.

126. van der Veen, M. J., A. van der Heide, A. A. Kruize and J. W. Bijlsma (1994). "Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate." Ann Rheum Dis **53**(4): 224-228.
127. van Riel, P. L., J. S. Smolen, P. Emery, J. R. Kalden, M. Dougados, C. V. Strand and F. C. Breedveld (2004). "Leflunomide: a manageable safety profile." J Rheumatol Suppl **71**: 21-24.
128. van Vollenhoven, R., E. Keystone, R. Furie, A. Blesch, C. Wang and J. R. Curtis (2009). "Gastrointestinal safety in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: data from Roche clinical trials." Arthritis Rheum **60**(S10):1613).
129. Wallis, D., A. Thavaneswaran, N. Haroon, R. Ayearst and R. D. Inman (2015). "Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort." Rheumatology (Oxford) **54**(1): 152-156.
130. Weaver, A., O. Troum, M. Hooper, A. S. Koenig, S. Chaudhari, J. Feng and D. Wenkert (2013). "Rheumatoid arthritis disease activity and disability affect the risk of serious infection events in RADIUS 1." J Rheumatol **40**(8): 1275-1281.
131. Weinblatt, M., B. Combe, A. Covucci, R. Aranda, J. C. Becker and E. Keystone (2006). "Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study." Arthritis Rheum **54**(9): 2807-2816.
132. Whelton, A., J. G. Fort, J. A. Puma, D. Normandin, A. E. Bello, K. M. Verburg and S. V. S. Group (2001). "Cyclooxygenase-2--specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients." Am J Ther **8**(2): 85-95.
133. Winfield, H., E. Lain, T. Horn and J. Hoskyn (2006). "Eosinophilic cellulitislike reaction to subcutaneous etanercept injection." Arch Dermatol **142**(2): 218-220.
134. Winthrop, K. L. (2017). "The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease." Nat Rev Rheumatol **13**(4): 234-243.
135. Winthrop, K. L., S. H. Park, A. Gul, M. H. Cardiel, J. J. Gomez-Reino, Y. Tanaka, K. Kwok, T. Lukic, E. Mortensen, D. Ponce de Leon, R. Riese and H. Valdez (2016). "Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **75**(6): 1133-1138.
136. Winthrop, K. L., H. Yamanaka, H. Valdez, E. Mortensen, R. Chew, S. Krishnaswami, T. Kawabata and R. Riese (2014). "Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis." Arthritis Rheumatol **66**(10): 2675-2684.
137. Xie, F., H. Yun, S. Bernatsky and J. R. Curtis (2016). "Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments." Arthritis Rheumatol **68**(11): 2612-2617.
138. Yuan, J. Q., K. K. Tsoi, M. Yang, J. Y. Wang, D. E. Threapleton, Z. Y. Yang, B. Zou, C. Mao, J. L. Tang and F. K. Chan (2016). "Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity." Aliment Pharmacol Ther **43**(12): 1262-1275.
139. Yun, H., F. Xie, E. Delzell, E. B. Levitan, L. Chen, J. D. Lewis, K. G. Saag, T. Beukelman, K. L. Winthrop, J. W. Baddley and J. R. Curtis (2016). "Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With

Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare." Arthritis Rheumatol **68**(1): 56-66.

140. Zeltser, R., L. Valle, C. Tanck, M. M. Holyst, C. Ritchlin and A. A. Gaspari (2001). "Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein." Arch Dermatol **137**(7): 893-899.