

Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais

**FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS**

Année 2015

N°

**THÈSE**

pour le

**DOCTORAT EN MÉDECINE**

Diplôme d'Etat

Par

**Maïté de La Forest Divonne**

**Née le 27 mai 1987 à ORLEANS**

Présentée et soutenue publiquement le 2 Septembre 2015

**Revue systématique de la littérature sur les registres de polyarthrites  
rhumatoïdes sous biothérapie dans le monde et méta-analyse sur les  
données de tolérance.**

**Jury**

**Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE**

**Membres du jury : Monsieur le Professeur Jacques Eric GOTTENBERG  
Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN  
Madame le Docteur Carine SALLIOT**

**UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS**  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Professeur Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Professeur Henri MARRET

**ASSESSEURS**

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Catherine BARTHELEMY  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Etienne LEMARIE  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - Ch. BERGER –  
J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER –  
A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD -  
G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - J.P. MUH -  
J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE  
– J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

|     |                                     |                                                                          |
|-----|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| MM. | ALISON Daniel.....                  | Radiologie et Imagerie médicale                                          |
|     | ANDRES Christian.....               | Biochimie et Biologie moléculaire                                        |
|     | ANGOULVANT Denis.....               | Cardiologie                                                              |
|     | ARBEILLE Philippe.....              | Biophysique et Médecine nucléaire                                        |
|     | AUPART Michel.....                  | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                 |
|     | BABUTY Dominique.....               | Cardiologie                                                              |
|     | BALLON Nicolas.....                 | Psychiatrie ; Addictologie                                               |
| Mme | BARILLOT Isabelle.....              | Cancérologie ; Radiothérapie                                             |
| MM. | BERNARD Louis.....                  | Maladies infectieuses ; maladies tropicales                              |
|     | BEUTTER Patrice.....                | Oto-Rhino-Laryngologie                                                   |
|     | BINET Christian.....                | Hématologie ; Transfusion                                                |
|     | BODY Gilles.....                    | Gynécologie et Obstétrique                                               |
|     | BONNARD Christian.....              | Chirurgie infantile                                                      |
|     | BONNET Pierre.....                  | Physiologie                                                              |
| Mme | BONNET-BRILHAULT Frédérique.....    | Physiologie                                                              |
| MM. | BOUGNOUX Philippe.....              | Cancérologie ; Radiothérapie                                             |
|     | BRILHAULT Jean.....                 | Chirurgie orthopédique et traumatologique                                |
|     | BRUNEREAU Laurent.....              | Radiologie et Imagerie médicale                                          |
|     | BRUYERE Franck.....                 | Urologie                                                                 |
|     | BUCHLER Matthias.....               | Néphrologie                                                              |
|     | CALAIS Gilles.....                  | Cancérologie ; Radiothérapie                                             |
|     | CAMUS Vincent.....                  | Psychiatrie d'adultes                                                    |
|     | CHANDENIER Jacques.....             | Parasitologie et Mycologie                                               |
|     | CHANTEPIE Alain.....                | Pédiatrie                                                                |
|     | COLOMBAT Philippe.....              | Hématologie ; Transfusion                                                |
|     | CONSTANS Thierry.....               | Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement               |
|     | CORCIA Philippe.....                | Neurologie                                                               |
|     | COSNAY Pierre.....                  | Cardiologie                                                              |
|     | COTTIER Jean-Philippe.....          | Radiologie et Imagerie médicale                                          |
|     | COUET Charles.....                  | Nutrition                                                                |
|     | DANQUECHIN DORVAL Etienne.....      | Gastroentérologie ; Hépatologie                                          |
|     | DE LA LANDE DE CALAN Loïc.....      | Chirurgie digestive                                                      |
|     | DE TOFFOL Bertrand.....             | Neurologie                                                               |
|     | DEQUIN Pierre-François.....         | Thérapeutique ; médecine d'urgence                                       |
|     | DESTRIEUX Christophe.....           | Anatomie                                                                 |
|     | DIOT Patrice.....                   | Pneumologie                                                              |
|     | DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague..... | Anatomie & Cytologie pathologiques                                       |
|     | DUMONT Pascal.....                  | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                 |
|     | EL HAGE Wissam.....                 | Psychiatrie adultes                                                      |
|     | FAUCHIER Laurent.....               | Cardiologie                                                              |
|     | FAVARD Luc.....                     | Chirurgie orthopédique et traumatologique                                |
|     | FOUQUET Bernard.....                | Médecine physique et de Réadaptation                                     |
|     | FRANCOIS Patrick.....               | Neurochirurgie                                                           |
|     | FROMONT-HANKARD Gaëlle.....         | Anatomie & Cytologie pathologiques                                       |
|     | FUSCIARDI Jacques.....              | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence         |
|     | GAILLARD Philippe.....              | Psychiatrie d'Adultes                                                    |
|     | GYAN Emmanuel.....                  | Hématologie ; thérapie cellulaire                                        |
|     | GOGA Dominique.....                 | Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie                                |
|     | GOUDEAU Alain.....                  | Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière                          |
|     | GOUPILLE Philippe.....              | Rhumatologie                                                             |
|     | GRUEL Yves.....                     | Hématologie ; Transfusion                                                |
|     | GUERIF Fabrice.....                 | Biologie et Médecine du développement et de la reproduction              |
|     | GUILMOT Jean-Louis.....             | Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire                               |
|     | GUYETANT Serge.....                 | Anatomie et Cytologie pathologiques                                      |
|     | HAILLOT Olivier.....                | Urologie                                                                 |
|     | HALIMI Jean-Michel.....             | Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique) |
|     | HANKARD Régis.....                  | Pédiatrie                                                                |
|     | HERAULT Olivier.....                | Hématologie ; transfusion                                                |
|     | HERBRETEAU Denis.....               | Radiologie et Imagerie médicale                                          |
| Mme | HOMMET Caroline.....                | Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement                |
| MM. | HUTEN Noël.....                     | Chirurgie générale                                                       |
|     | LABARTHE François.....              | Pédiatrie                                                                |
|     | LAFFON Marc.....                    | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence         |
|     | LARDY Hubert.....                   | Chirurgie infantile                                                      |
|     | LAURE Boris.....                    | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                                |
|     | LEBRANCHU Yvon.....                 | Immunologie                                                              |
|     | LECOMTE Thierry.....                | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                           |
|     | LESCANNE Emmanuel.....              | Oto-Rhino-Laryngologie                                                   |

|     |                               |                                                             |
|-----|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|     | LINASSIER Claude .....        | Cancérologie ; Radiothérapie                                |
|     | LORETTE Gérard .....          | Dermato-Vénéréologie                                        |
|     | MACHET Laurent .....          | Dermato-Vénéréologie                                        |
|     | MAILLOT François .....        | Médecine Interne                                            |
|     | MARCHAND-ADAM Sylvain .....   | Pneumologie                                                 |
|     | MARRET Henri .....            | Gynécologie et Obstétrique                                  |
|     | MARUANI Annabel .....         | Dermatologie                                                |
|     | MEREGHETTI Laurent .....      | Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière              |
|     | MORINIERE Sylvain .....       | O.R.L.                                                      |
|     | MULLEMAN Denis .....          | Rhumatologie                                                |
|     | PAGES Jean-Christophe .....   | Biochimie et biologie moléculaire                           |
|     | PAINTAUD Gilles .....         | Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique          |
|     | PATAT Frédéric .....          | Biophysique et Médecine nucléaire                           |
|     | PERROTIN Dominique .....      | Réanimation médicale ; médecine d'urgence                   |
|     | PERROTIN Franck .....         | Gynécologie et Obstétrique                                  |
|     | PISELLA Pierre-Jean .....     | Ophtalmologie                                               |
|     | QUENTIN Roland .....          | Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière              |
|     | REMERAND Francis .....        | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale                 |
|     | ROBIER Alain .....            | Oto-Rhino-Laryngologie                                      |
|     | ROINGEARD Philippe .....      | Biologie cellulaire                                         |
|     | ROSSET Philippe .....         | Chirurgie orthopédique et traumatologique                   |
|     | ROYERE Dominique .....        | Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction |
|     | RUSCH Emmanuel .....          | Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention           |
|     | SALAME Ephrem .....           | Chirurgie digestive                                         |
|     | SALIBA Elie .....             | Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction |
| Mme | SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....  | Biophysique et Médecine Nucléaire                           |
| MM. | SIRINELLI Dominique .....     | Radiologie et Imagerie médicale                             |
|     | THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... | Pédiatrie                                                   |
| Mme | TOUTAIN Annick .....          | Génétique                                                   |
| MM. | VAILLANT Loïc .....           | Dermato-Vénéréologie                                        |
|     | VELUT Stéphane .....          | Anatomie                                                    |
|     | WATIER Hervé .....            | Immunologie.                                                |

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

|     |                                 |                   |
|-----|---------------------------------|-------------------|
| M.  | LEBEAU Jean-Pierre .....        | Médecine Générale |
| Mme | LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie ..... | Médecine Générale |

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

|     |                       |                   |
|-----|-----------------------|-------------------|
| MM. | MALLET Donatien ..... | Soins palliatifs  |
|     | POTIER Alain .....    | Médecine Générale |
|     | ROBERT Jean .....     | Médecine Générale |

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|      |                                   |                                                                        |
|------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Mme  | ANGOULVANT Théodora .....         | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie     |
| M.   | BAKHOS David .....                | Physiologie                                                            |
| Mme  | BERNARD-BRUNET Anne .....         | Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication |
| M.   | BERTRAND Philippe .....           | Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication |
| Mme  | BLANCHARD Emmanuelle .....        | Biologie cellulaire                                                    |
|      | BLASCO Hélène .....               | Biochimie et biologie moléculaire                                      |
| M.   | BOISSINOT Éric .....              | Physiologie                                                            |
| Mme  | CAILLE Agnès .....                | Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication |
| M.   | DESOUBEAUX Guillaume .....        | Parasitologie et mycologie                                             |
| Mme  | DUFOUR Diane .....                | Biophysique et Médecine nucléaire                                      |
| M.   | EHRMANN Stephan .....             | Réanimation médicale                                                   |
| Mme  | FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... | Anatomie et Cytologie pathologiques                                    |
| M.   | GATAULT Philippe .....            | Néphrologie                                                            |
| Mmes | GAUDY-GRAFFIN Catherine .....     | Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière                       |
|      | GOUILLEUX Valérie .....           | Immunologie                                                            |
|      | GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....   | Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication |
| MM.  | HOARAU Cyrille .....              | Immunologie                                                            |
|      | HOURIOUX Christophe .....         | Biologie cellulaire                                                    |
| Mmes | LARTIGUE Marie-Frédérique .....   | Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière                       |
|      | LE GUELLEC Chantal .....          | Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique                    |
|      | MACHET Marie-Christine .....      | Anatomie et Cytologie pathologiques                                    |
| MM.  | PIVER Eric .....                  | Biochimie et biologie moléculaire                                      |

|     |                                 |                                                  |
|-----|---------------------------------|--------------------------------------------------|
|     | ROUMY Jérôme.....               | Biophysique et médecine nucléaire in vitro       |
| Mme | SAINT-MARTIN Pauline .....      | Médecine légale et Droit de la santé             |
| MM. | SAMIMI Mahtab .....             | Dermatologie                                     |
|     | TERNANT David.....              | Pharmacologie – toxicologie                      |
| Mme | VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie.. | Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière |
| M.  | VOURC'H Patrick.....            | Biochimie et Biologie moléculaire                |

### **MAITRES DE CONFERENCES**

|     |                       |                                   |
|-----|-----------------------|-----------------------------------|
| Mme | ESNARD Annick .....   | Biologie cellulaire               |
| M.  | LEMOINE Maël.....     | Philosophie                       |
| Mme | MONJAUZE Cécile ..... | Sciences du langage - Orthophonie |
| M.  | PATIENT Romuald ..... | Biologie cellulaire               |

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

|      |                             |                   |
|------|-----------------------------|-------------------|
| Mmes | HUAS Caroline.....          | Médecine Générale |
|      | RENOUX-JACQUET Cécile ..... | Médecine Générale |

### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

|      |                              |                                                 |
|------|------------------------------|-------------------------------------------------|
| M.   | BOUAKAZ Ayache .....         | Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  |
| Mmes | BRUNEAU Nicole .....         | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930    |
|      | CHALON Sylvie.....           | Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  |
| MM.  | CHARBONNEAU Michel.....      | Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292     |
|      | COURTY Yves.....             | Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100      |
|      | GAUDRAY Patrick .....        | Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292     |
|      | GILOT Philippe .....         | Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282        |
|      | GOUILLEUX Fabrice .....      | Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292     |
| Mmes | GOMOT Marie .....            | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930    |
|      | GRANDIN Nathalie .....       | Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292       |
|      | HEUZE-VOURCH Nathalie .....  | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100   |
| MM.  | KORKMAZ Brice .....          | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100    |
|      | LAUMONNIER Frédéric.....     | Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930     |
|      | LE PAPE Alain .....          | Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100   |
| Mme  | MARTINEAU Joëlle .....       | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930    |
| MM.  | MAZURIER Frédéric.....       | Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292   |
|      | MEUNIER Jean-Christophe..... | Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966     |
|      | RAOUL William.....           | Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292      |
| Mme  | RIO Pascale.....             | Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069   |
| M.   | SI TAHAR Mustapha.....       | Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100 |

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

#### ***Pour la Faculté de Médecine***

|      |                          |                                                   |
|------|--------------------------|---------------------------------------------------|
| Mme  | BIRMELE Béatrice .....   | Praticien Hospitalier ( <i>éthique médicale</i> ) |
| M.   | BOULAIN Thierry .....    | Praticien Hospitalier ( <i>CSCT</i> )             |
| Mme  | CRINIERE Lise .....      | Praticien Hospitalier ( <i>endocrinologie</i> )   |
| M.   | GAROT Denis.....         | Praticien Hospitalier ( <i>sémiologie</i> )       |
| Mmes | MAGNAN Julie.....        | Praticien Hospitalier ( <i>sémiologie</i> )       |
|      | MERCIER Emmanuelle ..... | Praticien Hospitalier ( <i>CSCT</i> )             |

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

|     |                        |                       |
|-----|------------------------|-----------------------|
| Mme | DELORE Claire .....    | Orthophoniste         |
| MM. | GOUIN Jean-Marie ..... | Praticien Hospitalier |
|     | MONDON Karl .....      | Praticien Hospitalier |
| Mme | PERRIER Danièle.....   | Orthophoniste         |

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

|     |                       |                       |
|-----|-----------------------|-----------------------|
| Mme | LALA Emmanuelle ..... | Praticien Hospitalier |
| M.  | MAJZOUB Samuel.....   | Praticien Hospitalier |

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Goupille**, Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la qualité de l'encadrement et de la formation que j'ai reçue dans votre service.

**A Monsieur le Professeur Mulleman**, Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et merci de t'occuper de notre formation dès l'externat.

**A Monsieur le Professeur Gottenberg**, Merci d'avoir accepté de vous déplacer de si loin pour faire partie de mon jury et de bien vouloir juger de ce travail. Votre présence est un grand honneur.

**A Madame le Docteur Salliot**, Je te remercie Carine, d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour tes précieux conseils, ton investissement et ta disponibilité tout au long de ce travail. Je t'en suis très reconnaissante.

**Aux Bibliothécaires**, Julie Brugneaux, Chantal Prudhomme et Guillemette Utard, Merci pour votre aide dans l'élaboration de la revue de la littérature.

**A mes tous mes Chefs de Rhumatologie**, les Docteurs Isabelle Griffoul, Delphine Chu-Miow-Lin, Saloua Mammou, Stéphanie Rist, Eric Lespessailles, Anca Corondan, Saliha Metritter, Julien Melet, Piera Fuzibet, Emilie Ricard, Mathilde Marot, Frédéric Medina, Sarah Butin, Merci pour votre enseignement clinique de rhumatologie et votre soutien.

**A Tous mes Co-Internes**, Matthieu, Nada, Céline, Clara, Fred, Elsa, Lucie, Anaïs, Lorraine, Julien, Audrey, Adeline, et Lulu. C'était un plaisir de travailler avec vous!!!! Un Merci tout particulier, à ma fidèle acolyte Céline pour ses pauses Nutella.

**Aux médecins, équipes soignantes et secrétaires** des services de Rhumatologie de Tours et d'Orléans, MPR de Tours, Médecine interne de Blois, et de Dermatologie d'Orléans, Merci pour votre accueil, et votre gentillesse. J'ai passé d'excellents semestres avec vous.

**A mes Parents, mes Frères et Soeur**, Merci pour votre soutien, votre présence et votre patience tout au long de mes études. Vous avez toujours été là pour moi. Si j'en suis là, c'est grâce à vous!

**A mes Grands-Parents**, qui ont toujours cru en moi. Merci pour vos encouragements répétés, et vos prières.

**A Nicolas**, Dank u wel voor uw liefde, uw steun, en uw kostbare hulp voor de ontwikkeling van dit proefschrift. Ik hou van jou mijn Liefde.

**A mes Supers Colocs, Julie Delvallée et Mathilde Choquet**, Merci pour ses soirées sooo girly !!!

**A mes Amies de Toujours**, Addison, Mao, ma Coug', Céline de Grenoble, Flo, Caro, Margaux. Merci pour tous ses supers moments passés ensemble. Vous avez toujours été compréhensives, et là pour moi. Vous avez été de vrais boosters.

**A ma Marraine**, qui m'a donné le goût de la médecine,... de la plongée et de la Polynésie! Merci pour ces beaux voyages et vacances passés ensemble!

**Je dédie cette thèse à ma sœur Sibylle, qui se lance à son tour dans la grande et belle aventure qu'est la Médecine. Je suis fière de toi et je te souhaite le meilleur.**

## **Revue systématique de la littérature sur les registres de polyarthrites rhumatoïdes sous biothérapie dans le monde et méta-analyse sur les données de tolérance.**

**Introduction:** L'avènement des biothérapies a révolutionné le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Connaître la tolérance de ces traitements est capitale. Les registres, à la différence des études randomisées contrôlées, fournissent des données à long terme, dans la vraie vie, sur la tolérance.

**Objectif :** Identifier les registres de PR sous biothérapie dans le monde, pour extraire et analyser les données de tolérance de ces traitements, en situation de vie réelle.

**Méthodes :** Une revue systématique de la littérature a été effectuée indépendamment par 2 rhumatologues, à partir de PUBMED et EMBASE, jusqu'en décembre 2014. Après identification des publications de chaque registre, les articles concernant la tolérance des biothérapies ont été retenus. Des méta-analyses ont été effectuées pour évaluer les risques ratio (RRs) des différentes thématiques sur la tolérance (la mortalité, les accidents cardiovasculaires, le cancer y compris les lymphomes et mélanomes, et les infections sérieuses) entre les DMARDs, 1) biologiques (bDMARDs) et les non-biologiques (cDMARDs), et 2) entre les anti-TNFs, quand cela est possible.

**Résultats :** 43 registres ont été identifiés dans le monde entier et 28 publications ont été incluses pour les méta-analyses. Comparés aux cDMARDs, la mortalité et les accidents cardiovasculaires ont été significativement diminués chez patients traités par anti-TNFs : RR= 0,60 (IC 95% [0,38-0,94]) et RR = 0,63 [IC 95% : 0,41-0,99]), respectivement. Les anti-TNFs n'augmentent pas le risque de cancer solide chez les patients sans ou avec antécédent de cancer, RR = 0,84 (IC 95% [0,60-1,18]) et RR= 0,77 (IC 95% [0,29-2,03]) respectivement, de lymphome, RR= 0,90 (IC 95% [0,62-1,31]) et de mélanome, RR= 1,17 (IC 95% [0,86-1,59]). Comme attendu, le risque d'infection sérieuse est augmentée pendant le traitement par anti-TNF, RR=1,47 [IC 95% : 1,16-1,86], comparé à un cDMARD. Aucune différence significative sur le risque d'infections sévères, n'a été trouvée entre le récepteur soluble au TNF et les anticorps monoclonaux, RR = 0,55 [IC 95% : 0,22-1,35].

**Conclusions :** 43 registres de PR sous biothérapies existent dans le monde, avec au moins 334 publications à ce jour. Les données extraites de 28 articles, confirment les résultats rassurants de tolérances issues des RCTs. En réduisant drastiquement l'inflammation chronique, les anti-TNFs diminuent la mortalité, et les accidents cardiovasculaires sans augmentation significative du risque de cancer, comparés aux cDMARDs. Il faut néanmoins rester vigilant quant aux risques d'infections sévères.

**Mots clés :** Polyarthrite rhumatoïde – Registre – Biothérapies

## **Lessons from biologic registers: Safety of anti-TNFs in RA patients in real life, a systematic literature review and meta-analyses.**

**Background:** In daily practice safety in rheumatoid arthritis (RA) patients receiving biological treatment is an important issue. Unlike randomized controlled trials, biologic registers provide long term real life safety data.

**Objectives:** To identify all biologic registers worldwide, to extract and analyze data regarding safety in RA patients under biologics.

**Method:** Systematic review was performed independently by 2 rheumatologists using PUBMED, COCHRANE Library and EMBASE databases, up to December 2014. Worldwide biologic registers and related publications were identified. Data on safety issues in RA patients were extracted for meta analyses. Random-effect meta-analyses were performed to estimate risk ratios (RRs) of mortality, cardiovascular events, cancer including lymphoma and melanoma and serious infections between 1) biological and non-biological DMARD (cDMARD), 2) between biologics when data were available.

**Results:** 43 biological registers were identified worldwide and 28 publications were included for safety meta-analyses on anti-TNFs. Compared to cDMARD, mortality and cardiovascular events were significantly decreased in patients treated with anti-TNFs, (RR, 0.60; 95% CI 0.38 to 0.94) and (RR, 0.63; 95% CI 0.41 to 0.99), respectively. Anti-TNFs did not increase the risk of solid cancer in patients without or with prior malignancy (RR, 0.84; 95% CI 0.60-1.18) and (RR, 0.77; 95% CI 0.29-2.03), respectively, lymphoma (RR, 0.90 CI 95% 0.62-1.31) and melanoma (RR, 1.17; CI 95% 0.86-1.59). As expected, serious infections were significantly increased during anti-TNF treatment (RR, 1.47 CI 95% 1.16-1.86) compared to cDMARD. No significant difference was found between soluble receptor to TNF and monoclonal antibodies (RR, 0.55; CI 95% 0.22-1.35)

**Conclusions:** By reducing dramatically chronic inflammation in RA patients, anti-TNFs decrease mortality, cardiovascular events without increase significantly the risk of cancer, compared to cDMARDs.

**Key words:** Rheumatoid arthritis – Registries – Biotherapy

## LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

PR : Polyarthrite Rhumatoïde  
FR: Facteur Rhumatoïde  
DMARD : Disease-Modifying Antirheumatic Drugs  
bDMARD : biological DMARD  
cDMARD : conventional DMARD  
IFX : infliximab  
ADA : adalimumab  
ETN : etanercept  
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien  
ORA : Oencia and Rheumatoid Arthritis  
RATIO : Recherche Axée sur la Tolérance des bIOthérapies  
AIR : Auto-Immunité et Rituximab  
REGATE : REGistry-roAcTEmra  
RABBIT : Rheumatoid Arthritis oBservaion of Biologic Therapy  
GISEA : Gruppo Italiano di Studio sulle Early Arthritis  
LORHEN : LOmbardy RHEumatoid arthritis Network  
SCQM : Swiss Clinical Quality Management in rheumatic diseases  
ROB-FIN : FINnish Registry Of Biological treatment  
DREAM : Dutch RhEumatoid Arthritis Monitoring  
MIRA : MabThera In Rheumatoid Arthritis  
HSR : Hellenic Society for Rheumatology  
ARTIS : Anti-Rheumatic Therapy In Sweden  
SSATG : Southern Swedish Arthritis Treatment Group  
STURE : Registre de STockholm de suivi des RIC sous anti-TNF  
EIRA : Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis  
DANBIO : DANish BIOlogic  
NOR-DMARD : NORwegian DMARD  
BIOBADASER : BAse deDATos de Productos BIOlogicos de la Sociedad Espanola de Reumatologia  
EMECAR : Estudio de Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide  
RHEUMA.pt : Portuguese Registry of Rheumatic Diseases treated with Biological Treatments  
ATTRA : Anti-TNF Treatment of Rheumatoid Arthritis  
BioRx.si : Registre national de biothérapie en Slovénie  
HU-REGAR : Registre national de biothérapie en Hongrie  
BSRBR-RA : British Society for Rheumatology Biologics Registry - Rheumatoid Arthritis  
CRRONA : Consortium of Rheumatology Researchers of North America  
RADIUS : Rheumatoid Arthritis DMARD Intervention and Utilization Study  
ERATER : Early Rheumatoid Arthritis Treatment Evaluation Registry  
VARA : Veterans Affairs Rheumatoid Arthritis  
NDB : National Data Bank for Rheumatic Diseases  
AERS : Adverse Event Reporting System  
BRASS : Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study  
REACH : Real-Life Evaluation of Rheumatoid Arthritis in Canadians receiving HUMIRA  
OBRI : Ontario Biologics Research Initiative  
BIOBADABRASIL : Brazilian National Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases  
BIOBADAMEX : Mexican National Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases  
BIOBADASAR : Argentinian National Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases  
BIOBADAURUGUAY : Urugayan National Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases  
TBCR : Tsurumai Biologics Communication Registry  
REAL : Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety  
PMS of ETN : Postmarketing Surveillance of Etanercept

KORONA : Korean Observational Study Network for Arthritis  
ARAD : Australian Rheumatology Association Database  
URDR : United Arab Emirates Rheumatological Disease Registry  
RR : Risque Relatif  
HR : Hazard Ratio  
IC : Intervalle de confiance  
DS : deviation standard  
MAI : Maladie AutoImmune  
RIC : Rhumatisme inflammatoire Chronique  
RhumPso : Rhumatisme Psoriasique  
AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique  
Crohn : maladie de Crohn  
OA : Ostéo-arthrite  
OI : infection opportuniste  
MCV : maladie cardiovasculaire  
IDM: infarctus du myocarde  
AVC : accident vasculaire cérébral  
BPCO : bronchopathie chronique obstructive

## TABLE DES MATIERES

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION.....                                                        | 14 |
| METHODES.....                                                            | 15 |
| I. REVUE DE LA LITTERATURE. ....                                         | 15 |
| 1) Mots clés utilisés. ....                                              | 15 |
| 2) Critères d'inclusion des registres et des publications.....           | 15 |
| 3) Données extraites pour décrire les registres. ....                    | 15 |
| II. META-ANALYSES. ....                                                  | 16 |
| 1) Critères de sélection des publications.....                           | 16 |
| 2) Données extraites à partir des publications retenues. ....            | 16 |
| 3) Evaluation de la qualité des publications.....                        | 16 |
| 4) Analyses statistiques. ....                                           | 16 |
| RESULTATS .....                                                          | 17 |
| I. REVUE DE LA LITTERATURE. ....                                         | 17 |
| 1) Identification des registres. ....                                    | 17 |
| 2) Identification des publications des registres. ....                   | 17 |
| 3) Caractéristiques des registres.....                                   | 17 |
| 4) Caractéristiques des publications.....                                | 18 |
| II. TOLÉRANCE DES BIOTHÉRAPIES DANS LA PR : RESULTATS DES META-ANALYSES. | 19 |
| 1) Mortalité et événements cardio-vasculaires.....                       | 19 |
| 2) Cancers solides. ....                                                 | 20 |
| 3) Autres cancers.....                                                   | 20 |
| 4) Infections sévères.....                                               | 20 |
| DISCUSSION. ....                                                         | 21 |
| REFERENCES: .....                                                        | 24 |
| TABLEAUX.....                                                            | 29 |
| FIGURES .....                                                            | 35 |
| ANNEXES .....                                                            | 41 |

## INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Cette maladie se caractérise par des douleurs et des gonflements articulaires, liés à l'inflammation chronique du pannus synovial. Elle peut se compliquer de déformations articulaires responsables d'un handicap fonctionnel et d'un retentissement socioprofessionnel.

Les recommandations actuelles de la Haute Autorité de Santé, sont de diagnostiquer précocement la maladie, pour traiter tôt, afin d'obtenir une rémission rapide, éviter la destruction articulaire, principe « Treat To Target », et prévenir ainsi le handicap ultérieur. Le traitement de fond, de première intention, est un traitement conventionnel (cDMARD), par méthotrexate dans la majorité des cas.

Depuis l'avènement des biothérapies, le pronostic des PR a été complètement révolutionné. Ces traitements agissent de façon ciblée sur la réponse immunitaire et inflammatoire en inhibant des cytokines pro-inflammatoires (anti-TNF $\alpha$ , anti-IL6), en neutralisant ou détruisant spécifiquement des cellules impliquées dans les réactions inflammatoires (anti-CD20), ou en bloquant l'action de cellules avec des acteurs de la réponse immunitaire (CTLA4-Ig). Ils permettent de réduire les signes cliniques d'activité de la maladie et de ralentir ainsi la progression structurale. Les biothérapies sont indiquées lorsqu'il existe des éléments de mauvais pronostic surtout en cas de réponse inadéquate au méthotrexate, ou dans certains cas, en première intention. Le recours de ces molécules arrive donc, de plus en plus précocement dans la stratégie thérapeutique des PR évolutives. Elles sont utilisées pour un grand nombre de patients, avec souvent de multiples comorbidités associées. Ces biothérapies ont un coût élevé, avec des effets indésirables qui peuvent être sévères comparativement au traitement conventionnel.

Si les essais contrôlés randomisés (RCTs) ont démontré l'efficacité et la bonne tolérance des biothérapies dans la PR à court terme, ils ne fournissent pas de données à long terme dans une population ayant reçu plusieurs lignes de biothérapies. Après la mise sur le marché des anti-TNFs de nombreux cas de tuberculose et autres infections opportunistes ont été rapportés. Ces événements indésirables sévères n'avaient pas du tout été identifiés par les RCTs, témoignant de leurs 'limites'. En effet, les critères stringents d'inclusion des RCTs, font que leurs résultats ne sont pas forcément applicables à l'ensemble de la population des PR. Le suivi est souvent court (en général 52 semaines), ce qui ne permet pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme. Enfin le nombre de patients inclus est également limité, et des événements indésirables rares peuvent ne pas être identifiés.

Dans les années 2000, il a donc paru indispensable aux sociétés savantes de rhumatologie de mettre en place des registres de PR sous biothérapie.

Un registre est défini comme un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie. Il est constitué à des fins de recherche épidémiologique et de santé publique. Ces registres sont conçus comme des cohortes longitudinales observationnelles basées sur une pathologie ou un médicament défini (parfois les deux) ou un événement. Des sujets d'un groupe comparateur (« cDMARD » ou « population générale »,...) peuvent être également inclus et suivis longitudinalement. L'intérêt des registres dans la PR, est d'évaluer à long terme, l'efficacité, la tolérance et le coût des biothérapies, en situation de vie réelle, et de les comparer si possible, au traitement conventionnel, ou à la population générale

L'objectif de cette étude est premièrement, d'identifier et de décrire les différents registres de PR sous biothérapie dans le monde, et deuxièmement, d'effectuer une méta-analyse sur les principales données de tolérance dans la vraie vie, incluant la mortalité, les événements cardiovasculaires (CV), les infections sévères, et les cancers y compris les mélanomes, et les lymphomes.

## **METHODES**

### **I. REVUE DE LA LITTERATURE.**

Elle a été menée selon les recommandations de la Cochrane ([http://handbook.cochrane.org/version/5.1.0\\_updated\\_March\\_2011](http://handbook.cochrane.org/version/5.1.0_updated_March_2011)) et PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (1) (Annexe 1). Les recherches ont été effectuées par deux rhumatologues (MLFD et CS), de façon indépendante, jusqu'en décembre 2014 et avec l'aide de deux bibliothécaires. Les publications ont été sélectionnées initialement à la lecture du titre et de l'abstract puis de l'article intégral, également de manière indépendante par MLFD et CS.

#### **1) Mots clés utilisés.**

Les registres ont été identifiés grâce à une première combinaison de mots clés Mesh (Medical Subject Headings) (R1) indexés dans Medline : « Arthritis, Rheumatoid », « Registries » associé avec l'index « AND ». Chaque mot clé a été choisi avec l'aide d'une bibliothécaire, par pertinence, selon leur définition dans PubMed. Dans Embase, les mots clés correspondants ont été : « Rheumatoid arthritis » et « Disease registry » et dans la librairie Cochrane : « Arthritis, Rheumatoid » et « Registry ». L'identification des publications de chaque registre a été faite grâce à une 2ème combinaison de mots clés (R2) : « Arthritis, Rheumatoid » et le « nom du registre » avec l'index « AND ». Les recherches ont été menées dans PubMed (1950 à décembre 2014), Embase (1980 à décembre 2014), et dans la librairie Cochrane. Une recherche manuelle dans les bibliographies des revues déjà publiées sur les registres a été effectuée afin de s'assurer de l'exhaustivité de notre revue systématique de la littérature.

#### **2) Critères d'inclusion des registres et des publications.**

Les critères d'inclusions des articles ont été : adultes, ayant une PR, initiant ou déjà traitée par une biothérapie, inclus dans un registre national ou régional et dont le sujet de la publication est en lien avec les biothérapies. Les critères d'exclusions ont été : l'absence de données spécifiques sur les patients atteints de PR, les moins de 18 ans, la rédaction dans une autre langue que le français, l'anglais ou l'espagnol, ou si le sujet n'était pas en rapport avec les biothérapies. A la lecture des articles retenus, ont été extraits les différents registres de PR sous biothérapie dans le monde ainsi que leurs caractéristiques.

Les critères d'inclusion des registres ont été : des registres de PR adultes, incluant ou non d'autres rhumatismes inflammatoires, initiant une biothérapie ou déjà traité par une biothérapie, en monothérapie ou en association avec un ou des cDMARDs, comparaison possible avec un groupe traité uniquement par cDMARD ou placebo issu du même registre, national ou régional. Les critères d'exclusion des registres ont été : pas de PR, pas de biothérapie, non adultes.

#### **3) Données extraites pour décrire les registres.**

A partir des publications retenues, il a été extrait les caractéristiques de chaque registre : le pays, l'année d'inclusion, les critères d'inclusion et d'exclusion, le nombre de sujets, les biothérapies utilisées, l'inclusion ou non d'autres rhumatismes inflammatoires, la durée de suivi, la comparaison ou non à un groupe contrôle (population générale, cDMARD) et le nombre de publications jusqu'en décembre 2014.

Pour chaque registre, il a été identifié le nombre de publications. Les articles concernant la tolérance des biothérapies ont été retenus, et uniquement ceux avec un groupe comparateur (cDMARD ou biothérapie) ont été utilisés pour la méta-analyse.

## **II. META-ANALYSES.**

### **1) Critères de sélection des publications.**

Les publications sélectionnées pour la méta-analyse ont pour thématique la tolérance des biothérapies, définie par : la mortalité, les accidents cardiovasculaires, le cancer (y compris les lymphomes et mélanomes), et les infections sérieuses. Un groupe comparateur recevant un cDMARD ou une comparaison entre anti-TNFs devait figurer pour que l'article soit retenu.

### **2) Données extraites à partir des publications retenues.**

A la lecture de chaque article, le thème, la biothérapie utilisée, les caractéristiques de la population (âge, pourcentage de femmes, durée d'évolution de la maladie, présence de facteur rhumatoïde, DAS 28 à l'inclusion, les comorbidités associées), l'utilisation de corticoïde, la durée du suivi en patients-années, ainsi que le nombre d'événements en rapport avec la tolérance, ont été recueillis.

### **3) Evaluation de la qualité des publications**

La qualité des articles retenus pour les analyses statistiques, sera évaluée par le score de Newcastle-Ottawa-Scale. Il s'agit d'un outil validé pour évaluer la qualité des études non randomisées telles que les cohortes ou les études cas-témoin.

Il englobe 3 domaines : la sélection de la population (cotée de 0 à 4 points), la comparabilité (cotée de 0 à 2 points), et la pertinence de l'exposition ou des résultats (cotés de 0 à 3 points). (Annexe 2)

### **4) Analyses statistiques.**

Des méta-analyses ont été effectuées afin d'estimer les risques ratio (RR), entre les PR traitées par anti-TNF et celles traitées par cDMARD pour le risque de mortalité, d'événements cardiovasculaires, de cancers solides et de récurrences de cancers solides, de lymphomes, de mélanomes, et d'infections sévères. Nous avons utilisé la méthode Mantel-Haenszel (random-effect). (2).

Des forest plots ont été créés pour visualiser et comparer les risques ratio (RR) de chaque article sélectionné par thème, avec l'intervalle de confiance à 95%. L'hétérogénéité statistique a été évaluée par un test de Chi<sup>2</sup> Q en utilisant un seuil de significativité  $p \leq 0.05$ .

Les biais de publication potentiels seront évalués grâce aux funnel plots.

Le logiciel utilisé est RevMan version 5.3 (Review Manager, Copenhagen, The Nordic Cochrane Center, 2003) statistique software.

## RESULTATS

### I. REVUE DE LA LITTERATURE.

#### 1) Identification des registres.

L'identification des registres, (R1), a relevé 462 articles : 371 issu de PubMed, 71 d'Embase et 20 de la librairie Cochrane. 242 articles ont été retenus, 200 exclus à la lecture du titre et de l'abstract. Dans les publications exclues, 97 ne traitaient pas de PR, 44 n'incluaient pas des biothérapies, 48 articles n'étaient pas extraits de registres, 6 n'étaient ni en anglais, ni en français, ni en espagnol, 3 concernaient des mineurs et il y avait 22 doublons.

Il a été identifié 46 registres à la lecture de ces 242 publications. Dix registres décrits dans 68 publications, ont été secondairement éliminés à la lecture des articles intégraux: 1 n'était pas un registre mais une étude RCT et 9 registres concernaient des PR uniquement sous cDMARDs.

Grâce à la recherche manuelle, 7 registres supplémentaires ont été identifiés, décrits dans 11 revues. (3–13) Il s'agit des registres REGATE, RHEUMA.pt, HU-REGAR, BIOBADASAR, BIOBADABRASIL, BIOBADAMEX, et BIOBADAURUGUAY.

Au final, 43 registres ont été identifiés à partir de 174 publications.

#### 2) Identification des publications des registres.

L'identification des articles issus de chaque registre a été possible en combinant la 1<sup>ère</sup> recherche (R1) (174 publications) et la 2<sup>ème</sup> recherche (R2). Celle-ci a retenu 160 articles supplémentaires issus des 514 articles analysés. Des 354 publications éliminées, 141 étaient des doublons de la 1<sup>ère</sup> recherche, 100 n'étaient pas des registres, 58 n'abordaient pas comme thème les biothérapies, 29 n'incluaient pas une biothérapie, 15 ne concernaient pas des patients atteints de PR, 8 n'étaient ni en Français, ni en anglais ni en espagnol, et 3 étaient des commentaires d'articles.

Dans les 58 publications exclues n'abordant pas les biothérapies, 29 articles sont issus du registre EIRA, axés sur les facteurs génétiques et environnementaux de développer une PR. Les autres articles sont issus des registres : VARA (7 articles), CORRONA (6 articles), BRASS (5 articles), DREAM (4 articles), SCQM-RA (4 articles), RADIUS (2 articles), et NOR-DMARD (1 article). Les thèmes abordés concernaient la validité et la généralisation des données des registres, la validité des scores d'activités, les facteurs de risque de développer une PR, l'atteinte osseuse ou pulmonaire dans la PR, les facteurs pronostiques de l'échographie articulaire, etc..

Des 43 registres, 334 publications et 11 revues ont été identifiées. La sélection des articles et les raisons d'exclusion, pour les deux recherches, sont détaillées dans le flow chart (Figure 1).

#### 3) Caractéristiques des registres.

Les principales caractéristiques des registres sont résumées dans le Tableau 1.

Sur les 43 registres, 23 sont Européens, 9 de l'Amérique du Nord, 4 de l'Amérique du Sud, 4 d'Asie, 1 des Émirats et 1 d'Australie. Trente-sept registres sont nationaux et 6 régionaux.

Entre 162 (ATTRA) et 16 696 PR (CORRONA) ont été incluses par registre. Le suivi moyen est de 6 ans. L'âge moyen est de 54,4 ans. Le sexe ratio est de 4 femmes pour 1 homme. La durée d'évolution

moyenne de la PR, est de 11 ans, excepté pour les registres EIRA et ERATER, qui ont inclus des PR récentes évoluant depuis moins de 3 ans, avec une durée d'évolution respective de 10 mois et 7 mois. Dans les différentes cohortes, il s'agit essentiellement de PR très actives avec un DAS28 initial moyen à 5,7.

Il y a 8 registres incluant des PR naïves de biomédicaments : ORA, DANBIO, TBCR, REAL, SCQM, ROB-FIN, et HSR. Vingt et un registres ont inclus exclusivement des PR, les autres ont inclus divers rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la spondylo-arthrite ankylosante, ou le rhumatisme psoriasique. Certains d'entre eux ne ciblent qu'une seule biothérapie comme ORA pour l'Abatacept, AIR-PR et MIRA pour le Rituximab, et REGATE pour le Tocilizumab.

Ces registres recrutent les patients à l'initiation de la biothérapie, à l'exception de deux registres, RATIO et AERS. Pour ces 2 registres, c'est la survenue d'un événement indésirable sous anti-TNF (infection sévère ou lymphome), qui permet d'inclure le patient. Ainsi ces registres n'incluent pas que des rhumatismes inflammatoires chroniques mais toute autre pathologie relevant d'un traitement anti-TNF (maladies inflammatoires du tube digestif par exemple).

Treize registres ont collecté des données sur une cohorte de PR sous cDMARD pour la comparer à celle sous bDMARD : NOR-DMARD en Norvège, DANBIO au Danemark, SSATG, STURE, ARTIS, et EIRA en Suède, BIOBADASER (EMECAR) en Espagne, RABBIT en Allemagne, REAL au Japon, CORRONA, RADIUS, et NDB aux Etats Unis, et BIOBADABRASIL au Brésil. Trois registres ont comme groupe contrôle, la population générale : BIOBADASER, RATIO, et LORHEN.

Les pays ayant le plus de registres de PR sont : les Etats-Unis (7), la France (4), la Suède (4), et le Japon (3). Les registres les plus importants par leur nombre de publications sont : BSRBR (Angleterre, 43 articles), BIOBADASER (Espagne, 25 articles), DANBIO (Danemark, 23 articles), CORRONA (Etats Unis, 22 articles), DREAM (Hollande, 19 articles) et ARTIS (Suède, 19 articles).

Au cours du suivi, les données ont été collectées à intervalle de temps régulier, par le patient, le médecin ou le personnel paramédical. Les informations colligées étaient principalement centrées sur l'activité de la maladie, les événements indésirables et les changements de traitement.

#### **4) Caractéristiques des publications.**

Des 43 registres, ont été identifiés 334 articles sur les PR sous biothérapies. Les thématiques abordées sont : l'efficacité (125 articles), la tolérance (121 articles), le maintien thérapeutique (25 articles), les problèmes socio-économiques (12 articles), l'épidémiologie (26 articles) et la description des registres (25 articles). Les thématiques issues des publications selon la biothérapie utilisée sont résumées dans le Tableau 3.

Sur les données d'efficacité, 25 sont axées sur l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique, 32 sur les facteurs pronostiques associés, 15 sur l'intérêt d'un switch thérapeutique, 9 sur les stratégies thérapeutiques, 13 sur la qualité de vie et le travail, 7 sur l'intérêt structural, 8 sur la comparaison entre biothérapies, 5 sur la comparaison de l'association d'un cDMARD à une monothérapie, 1 sur la comparaison aux résultats des RCTs. 10 articles abordent aussi la tolérance (7), les coûts (1), et le maintien thérapeutique (2).

Sur les données de tolérance, 50 évaluent le risque infectieux (tuberculose (7), herpès (4), salmonelle (2), légionnelle (3), VHC (2)), et 2 les facteurs de risques d'infection. Vingt-neuf abordent le risque de néoplasies (lymphomes (5), mélanomes (7), cancer du col (1)), 13 le risque de mortalité, 3 les risques opératoires, 3 la conception et la grossesse, 4 l'atteinte cutanée (psoriasis paradoxal (2)), 3 l'atteinte digestive et hépatique et 2 les complications neurologiques. Les 12 autres publications

concernent des thèmes divers : comparaison d'effets indésirables rapportés par le médecin et le patient, le risque d'immunisation, etc...

Les principales données de maintien thérapeutique, ciblent les facteurs pronostiques de maintien (9 articles), la comparaison entre anti-TNFs (5 articles), le taux de maintien après switch thérapeutique (3 articles), et l'évaluation d'un traitement concomitant par cDMARD (3).

Sur les données d'épidémiologie, 4 évaluent les caractéristiques des populations à l'initiation de la biothérapie, 1 l'accessibilité aux anti-TNFs, 3 la prévalence de la PR et 7 l'évaluation des prescriptions. Sur les données socio-économiques, 9 concernent les coûts, 2 le travail et 1 le handicap.

Les résultats publiés concernent essentiellement les 3 principaux anti-TNFs (l'Infliximab, l'Adalimumab et l'Etanercept) retrouvés dans 128 publications issues de 39 registres. Les autres biothérapies sont moins représentées : le Rituximab (4 registres et 6 publications), l'Anakinra (2 registres, 4 publications), le Tocilizumab (3 publications et 3 registres) et l'Abatacept (2 publications dans 2 registres).

## II. TOLÉRANCE DES BIOTHÉRAPIES DANS LA PR : RESULTATS DES META-ANALYSES.

Dans les 122 publications sur la tolérance, 28 articles issus de 13 registres sont inclus dans la méta-analyse. (14–40)

Ils sont issus des principaux registres anglais (8), allemands (4), des Etats-Unis (4), suédois (4) espagnoles (2), italiens (2), danois (1), hollandais (1), et japonais (1). Ces registres ont un bras contrôle de PR traités par cDMARD.

Ces articles ont inclus entre 177 et 12 672 PR sous biothérapie avec un suivi moyen de 14 242 patients-années. Les articles avec les plus faibles effectifs, correspondent aux publications évaluant le risque de récurrence de cancer sous biothérapie. Les PR sous biothérapies sont discrètement plus jeunes de 19 mois, avec une durée d'évolution de la maladie un peu plus longue de 34 mois, une activité de la maladie plus élevée (DAS28 à 5,8 versus 4,7 sous cDMARD) et un nombre de patient sous corticoïde plus important, de 11% de plus, que les PR sous traitement conventionnel. Il n'y a pas de différence notable entre les comorbidités des deux groupes. Les biothérapies analysées sont les trois principaux anti-TNFs que sont : l'Infliximab, l'Etanercept et l'Adalimumab excepté dans Morgan *et al.* où la seule biothérapie étudiée est l'Etanercept. La qualité de chaque article retenu est validée par les bons scores de Newcastle-Ottawa.

Les caractéristiques des articles inclus dans la méta-analyse sont détaillées dans le Tableau 2.

### 1) Mortalité et événements cardio-vasculaires.

#### **Mortalité. (Figure 2A).**

Cinq publications ont été incluses dans la méta-analyse afin de comparer le taux de mortalité sous anti-TNF versus cDMARD dans la PR. (14–18) Le nombre de décès est de 1 266 sur 26 000 patients dans le groupe bDMARDs, et 736 sur 15 579 patients sous cDMARDs avec un RR = 0,60 [IC 95% : 0,38-0,94] ( $p = 0,03$ ). La mortalité est donc réduite chez les patients recevant des anti-TNFs comparé à ceux sous cDMARDs. Aucune différence significative sur le taux de mortalité, entre les trois anti-TNFs (Infliximab, Adalimumab, Etanercept), n'a été mise en évidence avec les données issues du registre ARTIS. (41)

### ***Évènements cardio-vasculaires. (Figure 2B)***

Il s'agit d'infarctus du myocarde, de souffrance myocardique ou d'accident vasculaire cérébral. Pour estimer le risque relatif, les données de 6 publications ont été poolées. (14,15,18–21) Trois cent soixantes évènements cardio-vasculaires ont été reportés sur 26 474 patients sous bDMARDs versus 355 sur 13 471 patients sous cDMARDs soit un  $RR= 0,63$  [IC 95% : 0,41-0,99] ( $p = 0,05$ ). Ces résultats suggèrent donc que les anti-TNFs réduisent le risque d'évènements cardiovasculaires par rapport au cDMARD seul. Aucun article n'abordait l'effet sur les évènements cardiovasculaires des biothérapies non anti-TNF.

### **2) Cancers solides.**

A partir de neuf études, sur 50 734 PR sous biothérapies, 1 407 cancers ont été diagnostiqués au cours du suivi, comparé à 5 126 sur 87 018 PR sous traitement conventionnel :  $RR= 0,84$  [IC 95% : 0,60-1,18] ( $p = 0,32$ ). Les résultats suggèrent que les anti-TNFs n'augmentent pas le risque de cancer solide comparé aux PR naïves de biothérapie. (C2) (20,24–30,32) Concernant le registre Suédois, ARTIS, il n'y a pas de différence sur le stade du cancer au diagnostic ni à la survie par rapport aux PR sous cDMARDs avec un cancer. (29)

Dans deux publications issues de RABBIT et CORRONA, aucune augmentation du risque de cancer n'a été remarquée sous Anakinra comparé à un cDMARD (Hazard Ratio (HR) ajusté = 1,4 [0,6-3,5]), de même sous Abatacept (HR= 1,55 [0,40-5,97]) ou bien sous Rituximab (HR= 0,42 [0,07-2,60]) comparé au méthotrexate. (24,30)

Trois articles ont évalué le risque de récurrence de cancer chez les PR avec un antécédent de cancer avant l'introduction de la biothérapie. Il a été observé 22 récurrences de cancers chez 439 PR sous biothérapie et 16 chez 208 PR sous cDMARDs :  $RR= 0,77$  [IC 95% : 0,29-2,03] ( $p = 0,59$ ). Il n'y a pas de sur-risque de récurrence de cancer chez ces patients (C1). (22–24)

La découverte d'un premier cancer sous anti-TNF est en moyenne entre 5 et 13 ans.

### **3) Autres cancers.**

#### ***Lymphome (Figure 3D)***

Soixante-huit cas de lymphomes ont été découverts chez 27 160 patients sous biothérapies contre 378 chez 87 756 patients sous traitement conventionnel :  $RR= 0,90$  [IC 95% : 0,62-1,31] ( $p = 0,58$ ). Les résultats poolés des six registres ne montrent pas de sur-risque de lymphome sous anti-TNF par rapport à un traitement conventionnel. (18,26,30–33)

#### ***Mélanome (Figure 3E).***

Trois études évaluent le risque de mélanome (tous stades confondus) sous biothérapie. (26,30,34) L'ensemble des résultats ne montre pas de sur-risque de mélanome, sous biothérapie comparativement à un cDMARD,  $RR= 1,17$  [IC 95% : 0,86-1,59] ( $p = 0,31$ ). Pour les mélanomes invasifs, le registre ARTIS, retrouve une majoration de 50% du risque chez les PR sous anti-TNF comparé à un cDMARD, (HR= 1,5 [IC 95% : 1,0-2,2]), après stratification sur le sexe et ajustement sur l'âge. (34) Par contre, le risque de récurrence de mélanome n'est pas augmenté sous anti-TNF (HR= 3,2 [0,8-13,1]).

### **4) Infections sévères.**

Sept publications ont été incluses dans l'analyse. (14,18,20,37,39,40,42) Pour toutes les études, une infection sévère est éfinie par l'utilisation d'antibiotiques intraveineux ou une prise en charge hospitalière, ou bien si cela conduit au décès. 2927 infections sévères sous bDMARDs versus 11 066 sous cDMARDs, sur 28 166 et 11 777 PR, respectivement;  $RR=1,47$  [IC 95% : 1,16-1,86] ( $p = 0,001$ ). Le risque d'infections sévères est significativement augmenté par anti-TNFs comparé aux cDMARDs (Figure 4A).

Il n'existe pas de différence de risque entre les anti-TNFs avec 684 infections sévères sur 6 460 patients traités par le récepteur soluble aux TNFs et 1252 infections sévères sur 11 527 patients traités par les anticorps monoclonaux; RR= 0,55 [IC 95% : 0,22-1,35] ( $p = 0,19$ ). (Figure 4B) (35-38)

Pour mettre en évidence un éventuel biais de publication des funnel plots ont été réalisés. Ils montrent une répartition homogène des publications selon leurs résultats positifs ou négatifs retenus, sauf pour le risque de récurrence de cancer et de mélanomes. (Figure 5).

## DISCUSSION.

A notre connaissance, c'est la première fois qu'une revue de la littérature est faite sur la description de tous les registres de PR sous biothérapie dans le monde. Quarante-trois registres de PR sous biothérapie ont été identifiés dans le monde, trente-sept nationaux et six régionaux. Les pays ayant le plus de registres de PR sont : les Etats-Unis (7 registres), la France (4 registres), la Suède (4 registres), et le Japon (3 registres). Après analyse de ces registres, 334 publications ont été identifiées. Les biothérapies majoritairement utilisées dans ces articles étaient les anti-TNFs. Les principales thématiques abordées concernaient l'efficacité, la tolérance, le maintien et les problèmes socio-économiques.

Il s'agit aussi de la première méta-analyse évaluant le risque de lymphome, de mélanome, de récurrence de cancers solides, et de la mortalité sous anti-TNFs.

Nos résultats sont rassurants, et suggèrent l'absence de sur-risque de cancer solide, de récurrence de cancer, de lymphome ou de mélanome sous anti-TNF versus cDMARD dans la PR. On note même une réduction du risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires sous anti-TNF par rapport à un traitement conventionnel. Il existe un sur-risque d'infections sévères sous anti-TNF par rapport à un cDMARD, sans différence observée entre les anticorps monoclonaux et le récepteur soluble aux TNFs. Notre mise à jour sur les infections sévères, les cancers et les événements cardio-vasculaires confirme les résultats des précédentes études et méta-analyses. (7–9,45,46) Très peu de données sont disponibles sur la tolérance des biothérapies non anti-TNF, ce qui ne nous a pas permis de pooler les données dans une méta-analyse.

L'utilisation des anti-TNFs dans la PR est sûre et permet même une réduction de la mortalité. Il faut tout de même rester prudent quant au risque d'infection sévère.

Par l'inflammation chronique, les PR ont un risque cardiovasculaire et un taux de mortalité supérieurs à la population générale. Le contrôle de l'inflammation systémique permet de réduire la morbidité cardiovasculaire et donc de baisser le taux de mortalité ce que valide notre étude. (47) Aucune différence n'a été mise en évidence entre les trois anti-TNFs (Infliximab, Etanercept, et Adalimumab) d'après les données du registre ARTIS. (41)

Peu de données sont disponibles concernant les biothérapies non anti-TNF. Néanmoins, Listing *et al.* ont montré une réduction significative de la mortalité chez les patients sous Rituximab (HR ajusté = 0,57 [IC 95% : 0,39–0,84]), ou avec les non anti-TNF (HR = 0,64 [IC 95% : 0,42-0,99]), comparé à ceux sous méthotrexate. (16)

Concernant les événements cardiovasculaires, nos résultats sont concordants avec la méta-analyse de Barnabe *et al.* sur les cohortes observationnelles et les RCTs. Les anti-TNFs n'augmentent pas le risque cardiovasculaire (RR ajusté = 0,16 [IC 95% : 0,28-0,77]). (46)

Les anti-TNFs ont une action complexe sur la carcinogenèse, l'inhibition du TNF peut protéger ou favoriser le développement du cancer. Dans les registres, les cancers solides comprennent tous les cancers excepté les tumeurs lympho-prolifératives, myélo-prolifératives et les mélanomes. Nous n'avons

pas mis en évidence d'excès de risque sous anti-TNF. Cette donnée est retrouvée dans toutes les publications précédentes.

Contrairement à nos résultats, plusieurs études ont montré une association entre PR et lymphome non-Hodgkinien. Les données du registre ARTIS et RATIO suggèrent une majoration du risque de lymphome chez les PR recevant des anti-TNFs comparativement à la population générale : HR ajusté = 2,7 [IC 95% : 1,8-4,1] et 2,3 [IC 95% : 1,6-3,3] respectivement. (5,31) Le risque de maladie lymphoproliférative est lié à l'activité de la PR et aux traitements immunosuppresseurs. Depuis l'arrivée des anti-TNFs sur le marché, 27 cas de lymphomes ont été reportés dans le registre Français RATIO et 26 cas dans la FDA. (43,48) Selon les données de RATIO (2004-2006), les patients traités pour un rhumatisme inflammatoire par Adalimumab ou Infliximab ont un risque plus élevé de lymphome que ceux traités par Etanercept : Odds Ratio à 4,7 [IC 95% : 1,3-17,7] et 4,1 [IC 95% : 1,4-12,5], respectivement. (43)

Concernant la survenue de mélanome sous anti-TNFs, nos résultats ne montrent pas de sur risque de mélanome sous anti-TNF. Néanmoins Raaschou *et al.* décrivent dans ARTIS une tendance à un sur-risque de mélanome invasif chez les patients traités par anti-TNF. Cette tendance n'existerait pas chez les patient PR traités par cDMARD. (34)

Des cas d'infections sévères et d'infections opportunistes granulomateuses ont été décrits dès la mise sur le marché des premiers anti-TNFs. Le TNF joue en effet un rôle majeur dans la défense anti-infectieuse en particulier dans la formation et le maintien des granulomes. Les résultats des publications montrent que les PR sous anti-TNF ont 1,5 à 2,5 fois plus de risque d'avoir une infection sévère que ceux sous cDMARD. Cet excès de risque est accru les 6 à 12 premiers mois de la biothérapie. (37,42,49) Ainsi de nombreux cas de réactivation tuberculeuse (50) et d'infections opportunistes parfois mortelles telles que la listeria, la salmonella non-typhoïde, l'histoplasmosse, et la légionnelle ont été décrits. (50–55)

Depuis 2002, les sociétés savantes ont élaboré des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des tuberculoses latentes ainsi que la prévention d'autres infections potentiellement sévères. Ces recommandations ont permis une nette diminution du nombre de tuberculose maladie chez les PR sous anti-TNF. Dans BIOBADASER, puis dans le registre espagnol, le taux de tuberculose maladie a baissé de 83% et a atteint le taux du groupe de PR sous cDMARD dans EMECAR. (56)

Avec l'application des recommandations quant à la prévention des infections sévères, leurs taux ont baissé notamment ceux des arthrites septiques (37), des infections cutanées et des tissus mous, comme le zona. (57–59) Dans une précédente méta-analyse, le risque relatif d'herpès était de 1,6 [IC 95% : 1,16-2,23]. (7)

Nous n'avons pas objectivé de différence sur le risque d'infections sévères, entre le récepteur soluble et les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF. Dans la littérature issue des registres, des résultats suggèrent au contraire que le récepteur soluble ciblant le TNF entraînerait moins d'infections sévères que les anticorps monoclonaux. Cela est vrai pour la tuberculose maladie, les infections opportunistes et l'herpès. (60,61)

Concernant les biothérapies non anti-TNs, dans BSRBR, on note une tendance à la majoration du risque d'infections sous Anakinra, bien que le résultat ne soit pas significatif (HR= 1,58 [IC 95% : 0,92-2,74]) après ajustement sur les facteurs de confusion. (62) Dans BIOBADASER, l'incidence du taux d'infections sévères est augmentée sous Rituximab (IR= 11 [6,7-11,9] par 100 patients-années) comparé au groupe sous anti-TNFs (IR= 3,1 [2,8-3,4] par 100 patients-années). (62) Aucune donnée n'a été publiée jusqu'alors sur les autres biothérapies non anti-TNF.

Les facteurs de risque de développer une infection sévère chez une PR traitée par une biothérapie, sont : les comorbidités (maladie chronique pulmonaire, le tabac, le diabète, l'antécédent d'infection sévère..), la corticothérapie associée, l'âge avancé, l'activité de la PR et les manifestations extra-articulaires. (35,59,62–64) Un des principaux facteurs de risque d'infection sévère sous Rituximab, est le taux d'Immunoglobuline IgG bas avant l'initiation du traitement. (65)

Notre revue de la littérature a été réalisée en accord avec les recommandations de la Cochrane et PRISMA. Nous avons inclus exclusivement des publications issues de registres de biothérapies, comparables sur les critères d'inclusion et sur les définitions de tolérance. Nos résultats concernent la tolérance à long terme des anti-TNFs. Nous ne disposons que de très peu de publications sur les biothérapies non anti-TNF.

Les mots clés que nous avons utilisés pour la revue systématique de la littérature étaient ciblés sur les registres et les biothérapies, cependant assez 'vastes' par soucis d'exhaustivité. Les recherches, ainsi que la sélection des articles ont été réalisées indépendamment par 2 rhumatologues (MLFD et CS). Enfin une recherche manuelle à partir de revues publiées nous a permis d'identifier les registres pour lesquels aucune publication ne figure encore dans les bases.

Les méta-analyses sont utiles et reconnues pour détecter des événements rares ou retardés avec cependant des limites dont nous discutons après.

La force des registres est d'inclure une large population de patients avec une même maladie inflammatoire, le même traitement et un suivi sur plusieurs années. La réalisation d'une méta-analyse sur les registres permet ainsi d'obtenir un nombre de patients-années important. Ces conditions permettent de refléter, de façon plus pertinente que les RCTs, l'efficacité et la tolérance de ces traitements en situation de vie réelle.

Les limites des registres et des méta-analyses qui en sont issues sont liées aux données manquantes, aux perdus de vue, et aux facteurs de confusion. L'un des principaux facteurs de confusion est l'indication du traitement. L'interprétation du risque de lymphome sous anti-TNF est délicate. Les anti-TNFs sont prescrits pour les PR actives sévères qui sont plus à risque de développer un lymphome qu'une PR de faible activité. En contrôlant l'activité de la maladie, les anti-TNFs ont pour objectif indirect de réduire le risque de lymphome. L'effet bénéfique des anti-TNFs sur le risque cardiovasculaire peut être aussi biaisé par la « sélection » de PR jeunes, sans problème cardiaque au préalable. L'association entre anti-TNFs et réduction du risque cardio-vasculaire est constante et retrouvée dans tous les registres, quel que soit la date de publication, l'âge et le groupe socio-économique des patients. (15,44,45) L'interprétation des données sur les infections sévères est aussi compliquée de par les facteurs de confusion, comme les comorbidités et les traitements concomitants par corticoïde. Ces informations sont importantes à connaître pour les intégrer dans l'analyse statistique mais, ne sont pas toujours disponibles. Néanmoins, nos résultats sur les infections sévères sont comparables aux données des publications précédentes (études individuelles et revues). (9)

Le simple fait de pooler les résultats peut être aussi problématique. Dans l'analyse statistique, il n'y a pas d'ajustement possible sur les facteurs confondants, comme par exemple, pour la sévérité de la pathologie. Malheureusement, il n'y a pas à l'heure actuelle, de méthode consensuelle pour combiner les données d'études observationnelles.

La combinaison des données des registres de pays différents, pose la question de l'hétérogénéité. A travers le monde, l'utilisation des bDMARDs dans la stratégie thérapeutique de la PR est très variée en raison de différences dans l'accessibilité aux soins, les recommandations et les pratiques locales. Cela signifie, que les PR initiant une biothérapie, ne sont pas forcément comparables d'un pays à l'autre quant à la durée d'évolution, l'activité et la sévérité de la maladie, le nombre de cDMARDs utilisés au préalable. Cette hétérogénéité peut aussi influencer les données collectées de façon prospective et le suivi, étant donné que les pratiques cliniques changent au cours du temps. Dans un même registre, une PR incluse en 2002 ne sera pas forcément comparable à une autre incluse en 2012.

Un groupe d'experts des registres et des études observationnelles de l'EULAR travaille sur l'harmonisation des critères d'inclusion et du recueil de données pour les futures cohortes de PR Européennes, afin de pouvoir combiner ces données. (11)

## REFERENCES:

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–1012.
2. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 1998;280:1690–1691.
3. Strangfeld A, Hyrich K, Askling J, Arkema E, Davies R, Listing J, et al. Detection and evaluation of a drug safety signal concerning pancreatic cancer: lessons from a joint approach of three European biologics registers. *Rheumatol Oxf Engl* 2011;50:146–151.
4. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatol Oxf Engl* 2012;51 Suppl 6:vi37–43.
5. Mariette X, Gottenberg J-E, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatol Oxf Engl* 2011;50:222–229.
6. Vollenhoven RF van, Askling J. Rheumatoid arthritis registries in Sweden. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S195–200.
7. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2014;81:215–221.
8. Blay P Le, Mouderde G, Barnetche T, Morel J, Combe B. Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:756–764.
9. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. 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* 2014;73:529–535.
10. Vega M de la, Silveira de Carvalho HM da, Ventura Ríos L, Goycochea Robles MV, Casado GC. The importance of rheumatology biologic registries in Latin America. *Rheumatol Int* 2013;33:827–835.
11. Kearsley-Fleet L, Závada J, Hetland ML, Nordström DC, Aaltonen KJ, Listing J, et al. The EULAR Study Group for Registers and Observational Drug Studies: comparability of the patient case mix in the European biologic disease modifying anti-rheumatic drug registers. *Rheumatol Oxf Engl* 2014.
12. Arora A, Mahajan A, Spurden D, Boyd H, Porter D. Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *Int J Rheumatol* 2013;2013:764518.
13. Carmona L, Vega M de la, Ranza R, Casado G, Totton DC, Descalzo MÁ, et al. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S–163–167.
14. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880–885.
15. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:576–582.

16. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester G-R, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74:415–421.
17. Lunt M, Watson KD, Dixon WG, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Symmons DPM, Hyrich KL, et al. 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* 2010;62:3145–3153.
18. Morgan CL, Emery P, Porter D, Reynolds A, Young A, Boyd H, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatology* 2014;53:186–194.
19. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, et al. 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* 2007;56:2905–2912.
20. Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, McCROSKERY P, et al. 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* 2011;38:21–28.
21. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667–677.
22. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, British Society For Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Hyrich KL, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: Results from the British Society for rheumatology biologics register. *Arthritis Care Res* 2010;62:755–763.
23. Mercer LK, Low ASL, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix. *Ann Rheum Dis* 2013;72:143–144.
24. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester G-R, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R5.
25. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Pérez-Zafrilla B, Sellas A, Abajo F de, et al. Cancer in Patients with Rheumatic Diseases Exposed to TNF Antagonists. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:71–80.
26. Dreyer L, Mellemkjaer L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:79–82.
27. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2012;71:869–874.
28. Mercer LK, Lunt M, Low ALS, Dixon WG, Watson KD, Symmons DPM, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014. Available at: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/annrheumdis-2013-204851>. Accessed March 19, 2015.
29. Raaschou P, Simard JF, Neovius M, Askling J, Anti-Rheumatic Therapy in Sweden Study Group. Does cancer

- that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2011;63:1812–1822.
30. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, Curtis JR, Furer V, Harrold LR, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:489–497.
  31. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Forged M, Backlin C, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:648–653.
  32. Geborek P. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699–703.
  33. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740–1751.
  34. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J, for the ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013;346:f1939–f1939.
  35. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: Comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012;12:225–229.
  36. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB, et al. Serious infections during anti-TNF $\alpha$  treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev* 2009;8:266–273.
  37. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. 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* 2011;50:124–131.
  38. Dartel SAA van, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, Broeder AA den, Visser H, et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:895–900.
  39. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, et al. Incidence and Risk Factors for Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol* 2011;38:1258–1264.
  40. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Hinueber U von, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403–3412.
  41. Simard JF, Neovius M, Askling J, ARTIS Study Group. Mortality rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: drug-specific comparisons in the Swedish Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2012;64:3502–3510.
  42. Askling J, Forged CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339–1344.
  43. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400–8.

44. Barnabe C, Martin B-J, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;63:522–529.
45. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480–489.
46. Barnabe C, Martin B-J, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;63:522–529.
47. Greenberg JD, Furer V, Farkouh ME. Cardiovascular safety of biologic therapies for the treatment of RA. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:13–21.
48. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: Twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151–3158.
49. Serac G, Tubach F, Mariette X, Salmon-Céron D, Ravaud P, Lioté F, et al. Risk of herpes zoster in patients receiving anti-TNF- $\alpha$  in the prospective French RATIO registry. *J Invest Dermatol* 2012;132:726–729.
50. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098–1104.
51. Lanternier F, Tubach F, Ravaud P, Salmon D, Dellamonica P, Bretagne S, et al. Incidence and risk factors of Legionella pneumophila pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest* 2013;144:990–998.
52. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2006;43:e95–100.
53. Lee J-H, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:2565–2570.
54. Peña-Sagredo JL, Fariñas MC, Perez-Zafrilla B, Cruz-Valenciano A, Crespo M, Joven-Ibañez B, et al. Non-typhi Salmonella infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:920–925.
55. Peña-Sagredo JL, Hernández MV, Fernandez-Llanio N, Giménez-Ubeda E, Muñoz-Fernandez S, Ortiz A, et al. Listeria monocytogenes infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy: the Spanish Study Group experience. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:854–859.
56. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766–1772.
57. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM, et al. 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* 2006;54:2368–2376.
58. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2013;72:229–234.

59. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301:737–744.
60. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al. 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* 2011;70:616–623.
61. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. 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* 2009;60:1884–1894.
62. Cobo-Ibáñez T, Descalzo MÁ, Loza-Santamaría E, Carmona L, Muñoz-Fernández S. 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* 2014;34:953–961.
63. Weaver A, Troum O, Hooper M, Koenig AS, Chaudhari S, Feng J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity and disability affect the risk of serious infection events in RADIUS 1. *J Rheumatol* 2013;40:1275–1281.
64. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O’Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287–2293.
65. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, Schaeffer T, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the “Orencia and Rheumatoid Arthritis” registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1815–1819.

## **TABLEAUX**

Tableau 1 : Caractéristiques des registres.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population des articles inclus dans la méta-analyse.

Tableau 3 : Thématiques des publications selon la biothérapie utilisée.

**Tableau 1a : Caractéristiques des Registres**

| Pays                    | Registre       | Nom du registre                                                                | Critères d'inclusion                                                                                                                                                 |
|-------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EUROPE</b>           |                |                                                                                |                                                                                                                                                                      |
| France                  | ORA            | Orencia and Rheumatoid Arthritis                                               |                                                                                                                                                                      |
| France                  | RATIO          | Recherche Axée sur la Tolérance des biothérapies                               | Adulte ou enfant, traité ou ayant été traité par anti-TNFa avec: une infection opportuniste, ou bactérienne grave (nécessitant une hospitalisation), ou un lymphome. |
| France                  | AIR            | Auto-Immunité et Rituximab                                                     |                                                                                                                                                                      |
| France                  | REGATE         | REGistry-roAcTEMra                                                             | PR initiant ou déjà traitée par Tocilizumab                                                                                                                          |
| Allemagne               | RABBIT         | Rheumatoid Arthritis oBservaTion of BioLogic Therapy                           | >15ans, débutant une biothérapie ou DMARD après échec > 1DMARD. Groupe contrôle (D): ceux initiant un DMARD après échec d'un DMARD.                                  |
| Italie                  | GISEA          | Gruppo Italiano di Studio sulle Early Arthritis                                | RIC traité par un DMARD et/ou une biothérapie. Exclu si contre indication aux traitements proposés.                                                                  |
| Italie                  | LORHEN         | L'Ombardy Rheumatoid arthritis Network                                         |                                                                                                                                                                      |
| Suisse                  | SCQM           | Swiss Clinical Quality Management in rheumatic diseases                        |                                                                                                                                                                      |
| Finlande                | ROB-FIN        | FINnish registry of biological treatment                                       |                                                                                                                                                                      |
| Hollande                | DREAM          | Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring                                          | DAS28>3.2, après utilisation de > 2DMARDs dont le MTX. Exclu si : contre indication aux anti TNF, ou pas naïf d'anti-TNF                                             |
| Belgique                | MIRA           | MabThera In Rheumatoid Arthritis                                               | Traité par RTX en association au MTX, après échec 1anti-TNF, avec un DAS28>3.7.                                                                                      |
| Grèce                   | HSR            | Hellenic Society for Rheumatology                                              | PR active en échec à au moins 1DMARD, initiant un 1er anti TNF                                                                                                       |
| Suède                   | ARTIS          | Anti-Rheumatic Therapy In Sweden                                               |                                                                                                                                                                      |
| Suède                   | SSATG          | Southern Swedish Arthritis Treatment Group                                     | PR sous biothérapie en échec ou initiant une 1ère biothérapie.                                                                                                       |
| Suède                   | STURE          | Registre de Stockholm de suivi des RIC sous anti-TNF                           |                                                                                                                                                                      |
| Suède                   | EIRA           | Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis                          | PR de moins d'1an, âge entre 18-70ans.                                                                                                                               |
| Danemark                | DANBIO         | DANish BIOlogic                                                                | PR Initiant le 1er anti-TNF entre 2001 et 2010.                                                                                                                      |
| Norvège                 | NOR-DMARD      | NORwegian DMARD                                                                | RIC initiant une biothérapie. Exclu si durée du traitement< 24mois.                                                                                                  |
| Espagne                 | BIOBADASER     | BAs e de DATos de Productos BIOlogicos de la Sociedad Espanola de Reumatologia | B: PR initiant une biothérapie avec DAS>3.1; D : groupe comparateur sous DMARD (EMECAR).                                                                             |
| Portugal                | RHEUMA.pt      | Portuguese Registry of Rheumatic Diseases treated with Biological Treatments   | PR initiant une biothérapie, suivi de 6mois minimum                                                                                                                  |
| République Tchèque      | ATTRA          | Anti-TNF Treatment of Rheumatoid Arthritis                                     | échec d'au moins 1 anti-TNF et/ou 2 DMARDs, DAS 28>5.1. Pas de contre indication aux anti-TNF.                                                                       |
| Slovénie                | BioRx.si       | Registre national de biothérapie en Slovénie                                   |                                                                                                                                                                      |
| Hongrie                 | HU-REGAR       | Registre national de biothérapie en Hongrie                                    |                                                                                                                                                                      |
| Royaume-Uni             | BSRBR-RA       | British Society for Rheumatology Biologics Registry - Rheumatoid Arthritis     | B: PR sous anti-TNF avec DASinitial>5.1 ; D:groupe comparateur : PR initiant ou déjà sous DMARD.                                                                     |
| <b>AMERIQUE du NORD</b> |                |                                                                                |                                                                                                                                                                      |
| Etats-Unis              | CORRONA        | Consortium of Rheumatology Researchers of North America                        |                                                                                                                                                                      |
| Etats-Unis              | RADIUS         | Rheumatoid Arthritis DMARD Intervention and Utilization Study                  | Pas de contre indication à ETN, pas d'infection, pas enceinte ou allaitante.                                                                                         |
| Etats-Unis              | ERATER         | Early Rheumatoid Arthritis Treatment Evaluation Registry                       | RADIUS 1: PR qui change de traitement. RADIUS 2: PR qui débute l' ETN à l'inclusion.                                                                                 |
| Etats-Unis              | VARA           | Veterans Affairs Rheumatoid Arthritis                                          | PR de moins de 3ans.                                                                                                                                                 |
| Etats-Unis              | NDB            | National Data Bank for Rheumatic Diseases                                      | Pas lymphome connu.                                                                                                                                                  |
| Etats-Unis              | AERS           | Adverse Event Reporting System                                                 | Effets indésirables des biothérapies rapportés à la FDA                                                                                                              |
| Etats-Unis              | BRASS          | Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study             |                                                                                                                                                                      |
| Canada                  | REACH          | Real-Life Evaluation of Rheumatoid Arthritis in Canadians receiving HUMIRA     | naïf d' ADA (ou initié dans les 4 mois), activité modérée à sévère, en échec de >1DMARD. Exclu si: pas de DMARD, contre indication à l'ADA.                          |
| Canada                  | OBRI           | Ontario Biologics Research Initiative                                          | Initiant un DMARD ou biothérapie, ou changeant de DMARD.                                                                                                             |
| <b>AMERIQUE du SUD</b>  |                |                                                                                |                                                                                                                                                                      |
| Brésil                  | BIOBADABRASIL  | Brazilian National Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases      |                                                                                                                                                                      |
| Mexique                 | BIOBADAMEX     | Mexican National Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases        |                                                                                                                                                                      |
| Argentine               | BIOBADASAR     | Argentinian National Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases    |                                                                                                                                                                      |
| Uruguay                 | BIOBADAURUGUAY | Urugayan National Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases       |                                                                                                                                                                      |
| <b>ASIE</b>             |                |                                                                                |                                                                                                                                                                      |
| Japon                   | TBCR           | Tsurumi Biologics Communication Registry                                       |                                                                                                                                                                      |
| Japon                   | REAL           | Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety                     | Adultes et enfants, débutants une biothérapie ou un DMARD.                                                                                                           |
| Japon                   | PMS of ETN     | Postmarketing Surveillance of Etanercept                                       | PR en échec d'un DMARD avec ≥6NAD, ≥6NAG, VS≥28 mm/h +/- CRP≥2mg/dl. Faible risque d'infection opportuniste (GB≥40000/mm3, LB≥1000/mm3, et sérum β-D-glucan négatif) |
| Japon                   | KORONA         | Korean Observational Study Network for Arthritis                               |                                                                                                                                                                      |
| <b>OCEANIE</b>          |                |                                                                                |                                                                                                                                                                      |
| Australie               | ARAD           | Australian Rheumatology Association Database                                   | PR d'activité modéré à sévère, pas de contre indication à une biothérapie.                                                                                           |
| <b>ARABIE</b>           |                |                                                                                |                                                                                                                                                                      |
| Emirats Arabes          | URDR           | United Arab Emirates Rheumatological Disease Registry                          |                                                                                                                                                                      |

Les principaux anti-TNFs sont: ETN, ADA et IFX. L'inclusion d'autres biothérapies est précisée entre parenthèses.

PR : Polyarthrite Rhumatoïde, MAI : Maladie AutoImmune, RIC : Rhumatisme inflammatoire Chronique, RhumPso : Rhumatisme Psoriasique, AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique, OP : Ostéoporose, FMG : Fibromyalgie; B: biothérapies, D :cDMARD, PG : Population Général, EMECAR: Morbidity and Clinical Expression of Rheumatoid Arthritis , Anti-TNF : Anti-Tumor Necrosis Factor agent, ETN : etanercept, ADA : adalimumab, IFX : infliximab, FDA : food and drug administration; DAS28 : disease activity score basés sur 28 articulations, VS : vitesse de sédimentation, CRP : C-réactive protein, NAD: Nombre d'Articulation Douleuruse, NAG: Nombre d'Articulation Gonflée.

**Tableau 1b : Caractéristiques des Registres**

| Registre                | Biothérapies            | Populations                | N de PR inclus               | Comparateur | Date d'inclusion                                 | Durée de suivi | N de publications en décembre 2014 |
|-------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------|------------------------------------|
| <b>EUROPE</b>           |                         |                            |                              |             |                                                  |                |                                    |
| ORA                     | ABA                     | PR, MAI                    | 1.003                        | /           | 2008                                             | 7 ans          | 1                                  |
| RATIO                   | Anti-TNF                | PR, SPA, RhumPso, Crohn    | 57,711 py                    | PG          | 2004                                             | /              | 10                                 |
| AIR                     | RTX                     | PR                         | 2.500                        | /           | 2009                                             | /              | 7                                  |
| REGATE                  | TCZ                     | PR                         | 1.500                        | /           | 2010                                             | 5 ans          | 0                                  |
| RABBIT                  | All biologics           | PR                         | B: 11,951<br>D: 3,717        | cDMARD      | 2001                                             | 6 ans          | 14                                 |
| GISEA                   | Anti-TNF                | PR, SPA, RhumPso           | 3.494                        | /           | 2008                                             | 10 ans         | 10                                 |
| LORHEN                  | IFX, ETN                | PR                         | 1.064                        | PG          | 1999                                             | 3 ans          | 9                                  |
| SCQM                    | Anti-TNF                | PR, SPA, RhumPso           | 4.834                        | /           | 1997                                             | /              | 13                                 |
| ROB-FIN                 | Anti-TNF                | PR, SPA, RhumPso, AIJ      | 1.688                        | /           | 1999                                             | /              | 6                                  |
| DREAM                   | Anti-TNF                | PR                         | 2.356                        | /           | 2005                                             | /              | 19                                 |
| MIRA                    | RTX                     | PR                         | 401                          | /           | 2006                                             | 6.8 ans        | 2                                  |
| HSR                     | Anti-TNF                | RIC                        | 1.297                        | /           | 2004                                             | 5 ans          | 2                                  |
| ARTIS                   | All biologics           | PR, SPA, RhumPso           | 9.612                        | cDMARD      | 1999                                             | /              | 19                                 |
| SSATG                   | Anti-TNF (CERTO, GOLJ)  | PR                         | 1.903                        | cDMARD      | 1999                                             | 4 ans          | 12                                 |
| STURE                   | Anti-TNF- RTX           | PR, SPA, RhumPso, AIJ      | 594                          | cDMARD      | 2005                                             | 5 ans          | 12                                 |
| EIRA                    | Anti-TNF- ANA- ABA- RTX | PR                         | 2.097                        | cDMARD      | 1996                                             | 4.3 ans        | 1                                  |
| DANBIO                  | Anti-TNF                | PR                         | 171                          | cDMARD      | 2000                                             | /              | 23                                 |
| NOR-DMARD               | All biologics           | PR, SPA, RhumPso           | 1.152                        | cDMARD      | 2000                                             | /              | 8                                  |
| BIOBADASER              | All biologics           | PR                         | 3.779                        | PG, EMECAR  | 2001                                             | /              | 25                                 |
| RHEUMA.pt               | All biologics           | PR, SPA, RhumPso, AIJ      | B: 700<br>D: 1,462           | /           | 2008                                             | 4 ans          | 4                                  |
| ATTRA                   | Anti TNF- RTX           | PR, SPA, RhumPso, AIJ      | 162                          | /           | 2003                                             | 4.3 ans        | 2                                  |
| BioRx.si                | Anti-TNF                | PR, SPA                    | 544                          | /           | 2008                                             | 2 ans          | 1                                  |
| HU-REGAR                | All biologics           | /                          | /                            | /           | 2003                                             | /              | 0                                  |
| BSRBR-RA                | All biologics           | PR                         | B: 12,000<br>D: 4,000        | /           | 2002                                             | 5 ans          | 43                                 |
| <b>AMERIQUE du NORD</b> |                         |                            |                              |             |                                                  |                |                                    |
| CORRONA                 | Anti-TNF (CERTO) - TCZ  | PR, RhumPso>>OA, OP        | 16.696                       | cDMARD      | 2001                                             | 5 ans          | 22                                 |
| RADIUS                  | All biologics           | PR                         | Rad 1: 4,959<br>Rad 2: 5,102 | cDMARD      | 2002 – 2010                                      | 5 ans          | 6                                  |
| ERATER                  | IFX, ETN                | PR                         | 500                          | /           | 2001                                             | /              | 3                                  |
| VARA                    | ETN                     | PR                         | 1.412                        | /           | 2002                                             | /              | 4                                  |
| NDB                     | All biologics           | PR, OA, FMG                | 19.591                       | cDMARD      | 1998                                             | /              | 9                                  |
| AERS                    | Anti-TNF                | PR, RIC, Crohn, RhumPso    | 3,130,267 cases              | /           | NC                                               | /              | 1                                  |
| BRASS                   | All biologics           | PR                         | 1.143                        | /           | 2003                                             | 5 ans          | 6                                  |
| REACH                   | Anti-TNF                | PR                         | 411                          | /           | 2005                                             | /              | 1                                  |
| OBRI                    | Anti-TNF                | PR                         | 366                          | /           | 2008                                             | 1 ans          | 2                                  |
| <b>AMERIQUE du SUD</b>  |                         |                            |                              |             |                                                  |                |                                    |
| BIOBADABRASIL           | All biologics           | PR, SPA, RhumPso, AIJ, MAI | B: 750<br>D: 287             | cDMARD      | 2009                                             | /              | 2                                  |
| BIOBADAMEX              | All biologics           | PR, SPA, RhumPso, AIJ, MAI | 1.619                        | /           | 2009                                             | /              | 1                                  |
| BIOBADASAR              | All biologics           | /                          | /                            | /           | /                                                | /              | 0                                  |
| BIOBADAURUGUAY          | Anti-TNF                | /                          | /                            | /           | /                                                | /              | 0                                  |
| <b>ASIE</b>             |                         |                            |                              |             |                                                  |                |                                    |
| TBCR                    | All biologics           | PR                         | 860                          | /           | 2003 - 2008<br>(retro)<br>>2008<br>(prospective) | >1 ans         | 6                                  |
| REAL                    | All biologics           | PR                         | B: 646<br>D: 498             | cDMARD      | 2005                                             | 1 ans          | 4                                  |
| PMS of ETN              | ETN                     | PR                         | 7.091                        | /           | 2005                                             | 2 ans          | 5                                  |
| KORONA                  | All biologics           | PR                         | 4.721                        | /           | 2009                                             | /              | 2                                  |
| <b>OCEANIE</b>          |                         |                            |                              |             |                                                  |                |                                    |
| ARAD                    | Anti-TNF                | PR, SPA, RhumPso, OA       | 3.228                        | /           | 2006                                             | /              | 6                                  |
| <b>ARABIE</b>           |                         |                            |                              |             |                                                  |                |                                    |
| URDR                    | All biologics           | PR, SPA, RhumPso           | /                            | /           | /                                                | /              | 1                                  |

Les principaux anti-TNFs sont: ETN, ADA et IFX. L'inclusion de d'autres biothérapies est précisée entre parenthèses. PR : Polyarthrite Rhumatoïde, MAI : Maladie AutoImmune, RIC : Rhumatisme inflammatoire Chronique, RhumPso : Rhumatisme Psoriasique, AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique, OP : Ostéoporose, FMG : Fibromyalgie; B: biothérapies, D :cDMARD, PG : Population Général, EMECAR: Morbidity and Clinical Expression of Rheumatoid Arthritis , Anti-TNF : Anti-Tumor Necrosis Factor agent, ETN etanercept, ADA : adalimumab, IFX : infliximab, FDA : food and drug administration; DAS28 : disease activity score basés sur 28 articulations, VS : vitesse de sédimentation, CRP : C-réactive protein, NAD: Nombre d'Articulation Douleuruse, NAG: Nombre d'Articulation Gonflée.

**Tableau 2a : Caractéristiques des populations des articles inclus dans la méta-analyse**

| Articles                                    | Registres  | Thème      | PR bDMARD |                                                   | PR cDMARD |         | Suivi (patient-année) |         | Age (DS)        |            | Femme (%) |        | Durée d'évolution de la maladie (SD) |            |
|---------------------------------------------|------------|------------|-----------|---------------------------------------------------|-----------|---------|-----------------------|---------|-----------------|------------|-----------|--------|--------------------------------------|------------|
|                                             |            |            | N         | BIO (%)                                           | N         | MTX (%) | bDMARD                | cDMARD  | bDMARD          | cDMARD     | bDMARD    | cDMARD | bDMARD                               | cDMARD     |
| Carmona (2007) <i>ARD</i>                   | BIOBADASER | A, B, F    | 789       | Anti-TNF                                          | 789       | 70      | 2 868                 | 2 433   | 59 (13)         | 61 (13)    | 79        | 72     | /                                    | /          |
| Carmona (2011) <i>Semin Arthritis Rheum</i> | BIOBADASER | C2         | 2 531     | ETN (32), ADA (21), IFX (39)                      | 789       | 65      | 8 992                 | 2 270   | 58              | 61         | 80        | 72     | 10 (8)                               | 10 (8)     |
| Dixon (2007) <i>A&amp;R</i>                 | BSRBR      | B          | 8 659     | Anti-TNF                                          | 2 170     | /       | 13 233                | 2 893   | 56 (12)         | 60 (12)    | 76        | 72     | 12 (6)                               | 7 (7)      |
| Dixon (2010) <i>AC&amp;R</i>                | BSRBR      | C1         | 177       | Anti-TNF                                          | 117       | /       | 515                   | 235     | 62 (10)         | 66 (10)    | 81        | 74     | 11 (12)                              | 9 (10)     |
| Galloway (2011) <i>J Rheum</i>              | BSRBR      | F, G       | 11 798    | ETN (35), ADA (36), IFX (29)                      | 3 598     | /       | 17 048                | 5 416   | 56 (12)         | 60 (12)    | 76        | 72     | 11 (7)                               | 6 (8)      |
| Lunt (2010) <i>A&amp;R</i>                  | BSRBR      | A          | 12 672    | Anti-TNF                                          | 3 522     | /       | 50 803                | 9 445   | 57 (17)         | 61 (17)    | 80        | 80     | 11 (12)                              | 6 (7)      |
| Mercer (2012) <i>Annals of RD</i>           | BSRBR      | C2         | 11 704    | Anti-TNF                                          | 3 523     | /       | /                     | /       | 56 (12)         | 60 (12)    | 76        | 72     | 11 (7)                               | 6 (8)      |
| Mercer (2013) <i>ARD</i>                    | BSRBR      | C1         | 190       | Anti-TNF                                          | 48        | /       | 893                   | 159     | 50 (10)         | 52 (9)     | 100       | 100    | 10 (9)                               | 5 (7)      |
| Mercer (2014) <i>Annals of RD</i>           | BSRBR      | C2         | 4 073     | ETN (35), ADA (36), IFX (29)                      | 7 694     | /       | 52 549                | 11 672  | 56 (12)         | 60 (12)    | 76        | 73     | 12 (7)                               | 6 (8)      |
| Morgan (2014) <i>Rheumatology</i>           | BSRBR      | A, B, D, F | 3 529     | ETN                                               | 2 864     | 63      | 16 919                | 11 095  | 55 (12)         | 60 (12)    | 77        | 75     | 13.5 (9.4)                           | 9.6 (10.4) |
| Greenberg (2010) <i>Annals of RD</i>        | CORRONA    | A, B       | 4 361     | Anti-TNF                                          | 5 422     | 74      | 4 684                 | 6 754   | 56 (15)         | 59 (15)    | 77        | 17     | 8 (13)                               | 6 (12)     |
| Solomon (2014) <i>Semin Arthritis Rheum</i> | CORRONA    | C2, D, E   | 3 761     | Anti-TNF (87), RTX (4), ABA (9)                   | 2 470     | 85      | 10 293                | 3 766   | >65ans:25%      | >65ans:39% | 77        | 72     | 10 (9)                               | 9 (10)     |
| Wolfe (2004) <i>A&amp;R</i>                 | NDB        | D          | 9 162     | IFX, ETN, ANA                                     | 10 067    | 66      | 89 710                |         | 67 (7)          | 67 (13)    | 52        | 50     | 15.1 (10.9)                          |            |
| Gibosky (2011) <i>J Rheum</i>               | RADIUS2    | B, C2, F   | 6 379     | Anti-TNF                                          | 735       | /       | 16 167                | 17 040  | 52.2 (13.0)     | /          | 77        | /      | 8.5 (9.4)                            | /          |
| Listing (2005) <i>A&amp;R</i>               | RABBIT     | F          | 858       | ETN (55), IFX (37), ANA (8)                       | 601       | 20      | /                     | /       | 53 (11)         | 56 (11)    | 74        | 83     | 9 (10)                               | 6 (8)      |
| Listing (2008) <i>A&amp;R</i>               | RABBIT     | B          | 2 757     | Anti-TNF                                          | 1 491     | /       | 2 757                 | 1 491   | 54 (12)         | 56 (11)    | 78        | 79     | 9 (10)                               | 6 (7)      |
| Listing (2013) <i>ARD</i>                   | RABBIT     | A          | 4 649     | Anti-TNF (78), RTX (12), autres biothérapies (10) | 2988      | /       | 31 378                |         | 54 (12)         | 56 (12)    | 77        | 76     | 11.2 (9.3)                           | 7.2 (7.7)  |
| Strangfeld (2010) <i>A&amp;R</i>            | RABBIT     | C2         | 3 202     | Anti-TNF                                          | 1 719     | /       | /                     | /       | 54 (12)         | 56 (11)    | 78        | 79     | 9 (11)                               | 6 (7)      |
| Strangfeld (2010) <i>A&amp;R</i>            | RABBIT     | C1         | 72        | Anti-TNF                                          | 43        | /       | 229                   | 159     | 64 (9)          | 63 (8)     | 67        | 75     | 10 (12)                              | 7 (8)      |
| Dreyer (2013) <i>Annals of RD</i>           | DANBIO     | C2, D, E   | 3 347     | Anti-TNF                                          | 3 812     | /       |                       |         | 45              | 52 (9)     | 73        | 74     | 10.7                                 | 8.9        |
| Van Dartel (2012) <i>Annals of RD</i>       | DREAM      | G          | 2 356     | ETN (41), ADA (33), IFX (26)                      | /         | 48      | 4 834                 | /       | 54 (13)         | /          | 69        | /      | 6.0 (7)                              | /          |
| Atzeni (2012) <i>Autoimmunity Reviews</i>   | GISEA      | G          | 2 769     | ETN (41), ADA (29), IFX (30)                      | /         | 42      | /                     | /       | 53 (13)         | /          | 82        | /      | 9.0 (8.3)                            | /          |
| Favalli (2009) <i>Autoimmunity Reviews</i>  | LORHEN     | G          | 1 064     | ETN (23), ADA (29), IFX (49)                      | /         | 85      | 2 114                 |         | 56 (13)         | /          | 83        | /      | 9.5 (7.3)                            | /          |
| Askling (2007) <i>Annals of RD</i>          | ARTIS      | F          | 4 167     | Anti-TNF                                          | 2 692     | /       | 7 776                 | 44 496  | 62% entre 50-74 |            | 75        | /      | 12.1 (9.7)                           | /          |
| Askling (2008) <i>ARD</i>                   | ARTIS      | D          | 6 604     | ETN (35), ADA (14), IFX (51)                      | 67 743    | /       | 26 981                | 365 026 | 55              | 64         | 75        | 73     | 10.6 (9.8)                           | /          |
| Raaschou (2011) <i>A&amp;R</i>              | ARTIS      | C2         | 8 562     | Anti-TNF                                          | 69 921    | /       | /                     | /       | 64              | 65         | 70        | 70     | /                                    | /          |
| Raaschou (2013) <i>BMJ</i>                  | ARTIS      | E          | 10 878    | Anti-TNF                                          | 42 168    | /       | 57 223                | 203 345 | 57 (8)          | 62 (10)    | 76        | 72     | /                                    | /          |
| Geborek (2005) <i>Annals of RD</i>          | SSATG      | C2, D, E   | 757       | Anti-TNF                                          | 800       | /       | 1 603                 | 3 948   | 42              | 49         | 76        | 73     | 12.0 (7)                             | 11.0 (13)  |
| Komano (2011) <i>J Rheum</i>                | REAL       | F          | 646       | Anti-TNF                                          | 498       | 60      | 592                   | 455     | 58 (13)         | 61 (13)    | 82        | 83     | 9.5 (8.6)                            | 9.2 (9.2)  |

A: Mortalité, B: Cardiovasculaire, C: Cancer solide avec antécédent de cancer (C1), sans antécédent de cancer (C2), D: Lymphome, E: Mélanome, F: Infection sévère, G: Comparaison du risque d'infection sévère entre anti-TNFs

PR : Polyarthrite Rhumatoïde, bDMARD : biologic DMARD, BIO : biothérapie, cDMARD : conventionnel DMARD, DS : deviation standard, IFX : infliximab, ADA : adalimumab, ETN : etanercept, OI : infection opportuniste, MCV : maladie cardiovasculaire, IDM: infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral, BPCO : bronchopathie chronique obstructive, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, FR: facteur rhumatoïde

**Tableau 2b : Caractéristiques des populations des articles inclus dans la méta-analyse**

| Articles                             | Femme (%) |        | Durée d'évolution de la maladie (SD) |            | FR positif (%) |        | DAS 28 initial (SD) |           | Prednisonne (%) |        | Comorbidités (%)                                                                                                         |                                                                                                                | Newcastle-Ottawa Scale |                           |                        |
|--------------------------------------|-----------|--------|--------------------------------------|------------|----------------|--------|---------------------|-----------|-----------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
|                                      | BIO       | cDMARD | BIO                                  | cDMARD     | BIO            | cDMARD | BIO                 | cDMARD    | BIO             | cDMARD | BIO                                                                                                                      | cDMARD                                                                                                         | Sélection (0-4points)  | Comparabilité (0-2points) | Exposition (0-3points) |
| Carmona (2007) ARD                   | 79        | 72     | /                                    | /          | /              | /      | 6.1 (1.2)           | 4.2 (1.4) | /               | /      | BPCO (2), Fumeur (10)                                                                                                    | BPCO (8), Fumeur (35)                                                                                          | 3                      | 1                         | 3                      |
| Carmona (2011) Semin Arthritis Rheum | 80        | 72     | 10 (8)                               | 10 (8)     | 91             | 75     | 5.3 (1.3)           | 4.3 (1.4) | 37              | 37     | Dyslipidémie (30), Diabète (7), HTA (26), Fumeur (9), Obésité (24)                                                       | Dyslipidémie (22), Diabète (9), HTA (28), Fumeur (31), Obésité (19)                                            | 4                      | 2                         | 3                      |
| Dixon (2007) A&R                     | 76        | 72     | 12 (6)                               | 7 (7)      | /              | /      | 6.6 (1.0)           | 5.0 (1.4) | 44              | 19     | Angor (4), HTA (30), Diabète (5), Dyslipidémie (9), AINS(8)                                                              | Angor (8), HTA (31), Diabète (6), Dyslipidémie (16), AINS(62)                                                  | 3                      | 2                         | 3                      |
| Dixon (2010) AC&R                    | 81        | 74     | 11 (12)                              | 9 (10)     | /              | /      | 6.7 (1.2)           | 5.0 (1.3) | 51              | 33     | Fumeur (56), ATCD de Cancer: solide (83), Lymphoprolifératif (7), Mélanoma (10)                                          | Fumeur (73), ATCDde cancer: Solide (82), Lymphoprolifératif (9), Mélanoma (8)                                  | 4                      | 1                         | 2                      |
| Galloway (2011) Rheum                | 76        | 72     | 11 (7)                               | 6 (8)      | /              | /      | 6.6 (1.1)           | 5.1 (1.3) | 44              | 23     | Fumeur (22), Diabète (6), BPCO (5)                                                                                       | Fumeur (24), Diabète (7), BPCO (8)                                                                             | 2                      | 1                         | 2                      |
| Lunt (2010) A&R                      | 80        | 80     | 11 (12)                              | 6 (7)      | /              | /      | 6.6 (1.4)           | 5.1 (1.7) | /               | /      | Fumeur (60), HTA (30), Angor (4), IDM (3), AVC (2), Asthme (10), BPCO (5), Hépatopathie (9), Néphropathie                | Fumeur (65), HTA (32), Angor (8), IDM (3), AVC (3), Asthme (14), BPCO (14), Hépatopathie (2),                  | 4                      | 2                         | 3                      |
| Mercer (2012) Annals of RD           | 76        | 72     | 11 (7)                               | 6 (8)      | /              | /      | 6.6 (1.1)           | 5.1 (1.3) | 44              | 23     | Fumeur (60), ATCD de cancer cutané (1), AINS (59)                                                                        | Fumeur (64), ATCD de cancer cutané (3), AINS (54)                                                              | 3                      | 2                         | 3                      |
| Mercer (2013) ARD                    | 100       | 100    | 10 (9)                               | 5 (7)      | /              | /      | 6.6 (0.9)           | 5.2 (1.3) | /               | /      | Fumeur (73), Cancer in situ du col utérin (11)                                                                           | Fumeur (79), Cancer in situ du col utérin (15)                                                                 | 2                      | 2                         | 2                      |
| Mercer (2014) Annals of RD           | 76        | 73     | 12 (7)                               | 6 (8)      | /              | /      | 6.6 (1.0)           | 5.3 (1.0) | 44              | 22     | Fumeur (60), aucune comorbidité (46), 1 (34), 2 (34), >3 (5)                                                             | Fumeur (63), aucune comorbidité (42), 1 (35), 2 (16), >3 (7)                                                   | 2                      | 1                         | 3                      |
| Morgan (2014) Rheumatology           | 77        | 75     | 13.5 (9.4)                           | 9.6 (10.4) | 58             | 65     | 6.6 (1.1)           | 5.6 (0.9) | 74              | 56     | Fumeur (60), Obésité (27), HTA (33), Angor (5), IDM (3), AVC (2), Asthme (1), BPCO (11), Hépatopathie (3),               | Fumeur (65), Obésité (27), HTA (34), Angor (7), IDM (4), AVC (3), Asthme (1), BPCO (15), Diabète(6), HTA (24), | 4                      | 1                         | 3                      |
| Greenberg (2010) Annals of RD        | 77        | 17     | 8 (13)                               | 6 (12)     | 74             | 71     | 3.7 (1.8)           | 3.6 (1.7) | 30              | 29     | Diabète (6), HTA (22), Dyslipidémie (9), Fumeur (16), IDM (3), AVC (5)                                                   | Dyslipidémie (10), Fumeur (16), IDM (4), AVC (6)                                                               | 3                      | 1                         | 2                      |
| Solomon (2014) Semin Arthritis Rheum | 77        | 72     | 10 (9)                               | 9 (10)     | 79             | 78     | /                   | /         | 39              | 39     | Fumeur (35), ATCD de cancer dans la famille (49), Obésité (38), Alcool (42), AINS (65)                                   | Fumeur (27), ATCD de cancer dans la famille (49), Obésité (37), Alcool (23), AINS (64)                         | 3                      | 2                         | 2                      |
| Wolfe (2004) A&R                     | 52        | 50     | 15.1 (10.9)                          | /          | /              | /      | /                   | /         | /               | /      | /                                                                                                                        | /                                                                                                              | 2                      | 2                         | 2                      |
| Gibosky (2011) J Rheum               | 77        | /      | 8.5 (9.4)                            | /          | 67             | /      | /                   | /         | 52              | /      | Total (32)                                                                                                               | /                                                                                                              | 4                      | 2                         | 3                      |
| Listing (2005) A&R                   | 74        | 83     | 9 (10)                               | 6 (8)      | 78             | 75     | 6.1 (1.2)           | 5.4 (1.2) | 86              | 77     | BPCO (10), Diabète (9), Psoriasis (3)                                                                                    | BPCO (8), Diabète (8), Psoriasis (3)                                                                           | 3                      | 1                         | 2                      |
| Listing (2008) A&R                   | 78        | 79     | 9 (10)                               | 6 (7)      | 80             | 72     | 5.8 (1.2)           | 5.1 (1.3) | 84              | 76     | IDM (3), Angor (6), MCV total (37), Diabète (8), BPCO (7)                                                                | IDM (2), Angor (7), MCV total (38), Diabète (8), BPCO (6)                                                      | 2                      | 1                         | 3                      |
| Listing (2013) ARD                   | 77        | 76     | 11.2 (9.3)                           | 7.2 (7.7)  | 78             | 64     | 5.6 (1.3)           | 4.9 (1.3) | 73              | 61     | Diabète (8), IDM (6), BPCO (6), ATCD cancer (4), Fumeur (24)                                                             | Diabète (9), IDM (7), BPCO (8), ATCD cancer (2), Fumeur (23)                                                   | 3                      | 2                         | 3                      |
| Strangfeld (2010) A&R                | 78        | 79     | 9 (11)                               | 6 (7)      | 80             | 71     | 5.8 (1.3)           | 5.0 (1.3) | /               | /      | Fumeur (79), Cancer du col utérine (15)                                                                                  | Fumeur (73), Cancer du col utérine (11)                                                                        | 3                      | 2                         | 3                      |
| Strangfeld (2010) A&R                | 67        | 75     | 10 (12)                              | 7 (8)      | 79             | 84     | 5.7 (1.3)           | 5.4 (1.1) | /               | /      | Fumeur (56), BPCO (11), Néphropathie (2), maladie Pulmonaire (2)                                                         | Fumeur (58), BPCO (5), Néphropathie (6),maladie Pulmonaire (7)                                                 | 3                      | 2                         | 3                      |
| Dreyer (2013) Annals of RD           | 73        | 74     | 10.7                                 | 8.9        | /              | /      | 5.1                 | 3.5       | /               | /      | /                                                                                                                        | /                                                                                                              | 3                      | 1                         | 2                      |
| Van Darte (2012) Annals of RD        | 69        | /      | 6.0 (7)                              | /          | 68             | /      | 5.0 (1.3)           | /         | 21              | /      | MCV(7), BPCO(1), Leucopénie (1), Diabète (2)                                                                             | /                                                                                                              | 2                      | 2                         | 3                      |
| Atzeni (2012) Autoimmunity Reviews   | 82        | /      | 9.0 (8.3)                            | /          | 73             | /      | 5.6 (1.3)           | /         | 41              | /      | Total: 51, IFX (57), ADA(52), ETN (46)                                                                                   | /                                                                                                              | 2                      | 1                         | 2                      |
| Favalli (2009) Autoimmunity Reviews  | 83        | /      | 9.5 (7.3)                            | /          | 76             | /      | 5.9 (1.0)           | /         | 84              | /      | Total: 62, Maladie pulmonaire (6), Diabète (2), Leucopénie (1), Hépatopathie (4), HTA (26), Dyslipidémie (6), autre (27) | /                                                                                                              | 3                      | 2                         | 3                      |
| Askling (2007) Annals of RD          | 75        | /      | 12.1 (9.7)                           | /          | /              | /      | 5.6                 | /         | /               | /      | Infectio (30), MCV (25), BPCO (5), Diabète (5), Pose de prothèse articulaire (27)                                        | Infection (32), MCV (22), BPCO (5), Diabète (5), Pose de prothèse articulaire (40)                             | 2                      | 2                         | 3                      |
| Askling (2008) ARD                   | 75        | 73     | 10.6 (9.8)                           | /          | /              | /      | 5.5 (1.3)           | /         | /               | /      | Infection (11), Diabète (4), MCV (7), BPCO (4), Pose de prothèse articulaire (28), ATCD de cancer (4)                    | /                                                                                                              | 2                      | 1                         | 3                      |
| Raaschou (2011) A&R                  | 70        | 70     | /                                    | /          | 90             | 86     | /                   | /         | /               | /      | Diabète(7), Infection(7), BPCO (3), IDM (8), Pose de prothèse articulaire (22)                                           | Diabète (5), Infectio n(13), BPCO (5), IDM (9), Pose de prothèse articulaire (37)                              | 2                      | 1                         | 3                      |
| Raaschou (2013) BMJ                  | 76        | 72     | /                                    | /          | /              | /      | /                   | /         | /               | /      | BPCO (7), Cancer cutané non mélanomateux(3), Diabète (10), IDM (16), Pose de prothèse articulaire (30)                   | BPCO (5), Cancer cutané non mélanomateux(2), Diabète (8), IDM (10), Pose de prothèse articulaire (40)          | 3                      | 1                         | 3                      |
| Geborek (2005) Annals of RD          | 76        | 73     | 12.0 (7)                             | 11.0 (13)  | /              | /      | /                   | /         | /               | /      | /                                                                                                                        | /                                                                                                              | 3                      | 2                         | 2                      |
| Komano (2011) J Rheum                | 82        | 83     | 9.5 (8.6)                            | 9.2 (9.2)  | /              | /      | 3.9 (1.0)           | 2.8 (1.0) | 71              | 62     | BPCO (21), Diabète (7)                                                                                                   | BPCO (21), Diabète (7)                                                                                         | 2                      | 1                         | 2                      |

PR : Polyarthrite Rhumatoïde, bDMARD : biologic DMARD, BIO : biothérapie, cDMARD : conventionnel DMARD, DS : déviation standard, IFX : infliximab, ADA : adalimumab, ETN : etanercept, OI : infection opportuniste, MCV : maladie cardiovasculaire, IDM: infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral, BPCO : bronchopathie chronique obstructive, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, FR: facteur rhumatoïde

**Tableau 3:** Thématiques des publications issues des registres classées selon la biothérapie utilisée.

| Thématique              | Traitement  |                      |           |          |          |                   |           |          |          | Total      |
|-------------------------|-------------|----------------------|-----------|----------|----------|-------------------|-----------|----------|----------|------------|
|                         | Biothérapie | Anti-TNF             | ETN       | ADA      | IFX      | TCZ               | RTX       | ABA      | Anakinra |            |
| <i>Efficacité</i>       | 12          | 85                   | 6         | 1        | 4        | 4                 | 10        | 2        | 1        | 125        |
| <i>Tolérance</i>        | 15          | 97                   | 7         | -        | 1        | -                 | 1         | -        | -        | 121        |
| <i>Maintien</i>         | 1           | 21                   | 1         | -        |          | 1                 | 1         | -        | -        | 25         |
| <i>Socio-économique</i> | -           | 9                    | -         | -        | 3        | -                 | -         | -        | -        | 12         |
| <i>Epidémiologie</i>    | 14          | 12                   | -         | -        | -        | -                 | -         | -        | -        | 26         |
| <b>Total</b>            | <b>42</b>   | <b>224</b>           | <b>14</b> | <b>1</b> | <b>8</b> | <b>5</b>          | <b>12</b> | <b>2</b> | <b>1</b> | <b>309</b> |
|                         |             | Total Anti-TNF = 247 |           |          |          | Total Autres = 20 |           |          |          |            |

Anti-TNF : Anti-Tumo Necrosis Factor ; ETN : Etanercept ; ADA : Adalimumab ; IFX : Infliximab ; TCZ : Tocilizumab ; ABA : Abatacept

## FIGURES

Figure 1 : Flow-chart.

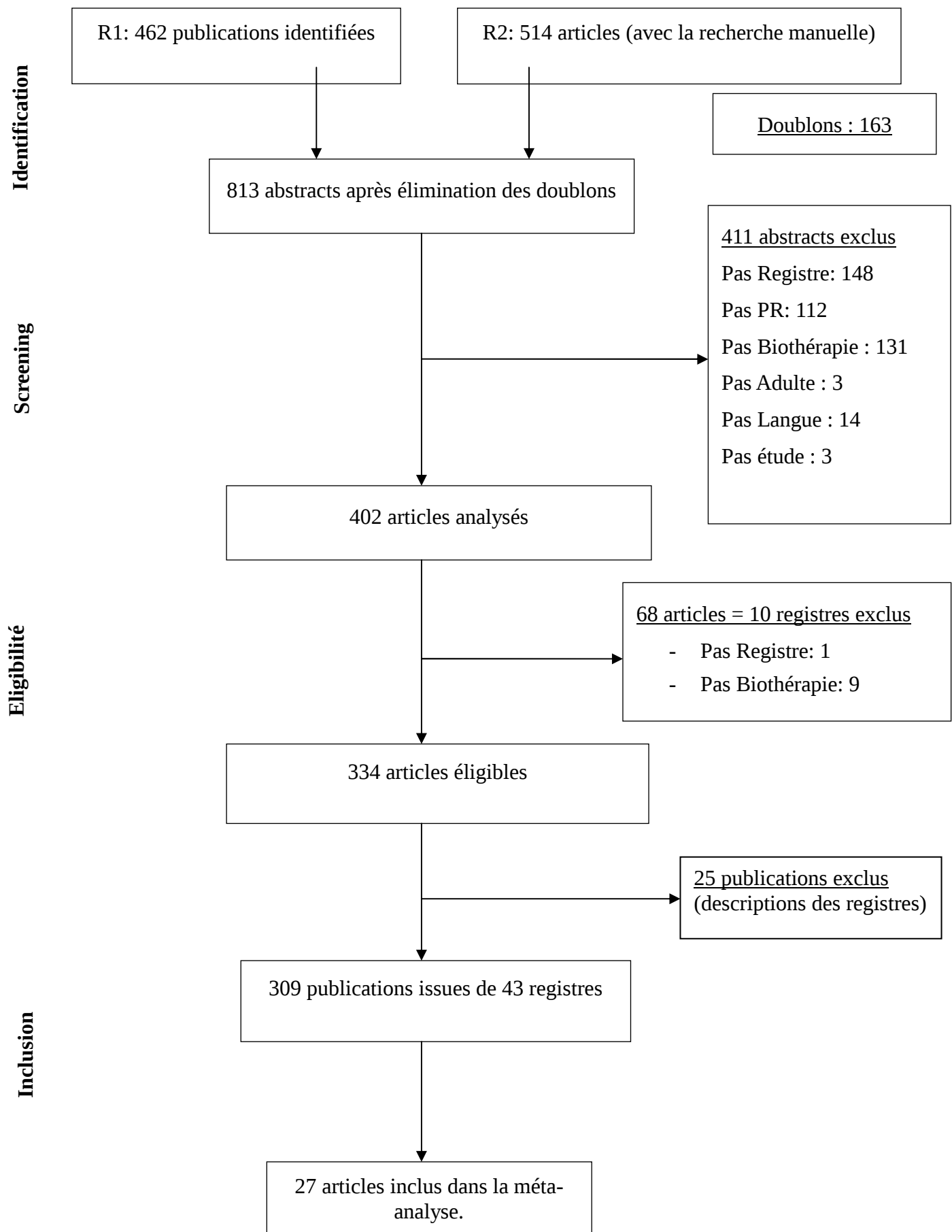
Figure 2 : Effets des anti-TNFs sur la mortalité (A) et la survenue d'évènements cardiovasculaires (B) versus cDMARDs (Forest plots).

Figure 3 : Effets des anti-TNFs sur la survenue de cancers solides dans la PR avec (C1) ou sans (C2) antécédent cancer, de lymphome (D) et de mélanome (E) versus cDMARDs (Forest plots).

Figure 4 : Effets des anti-TNFs sur la survenue d'infections sévères (E) et comparaison entre les anticorps monoclonaux (i.e. adalimumab and infliximab) versus le récepteur soluble du TNF (i.e. etanercept) (F) (Forest plot).

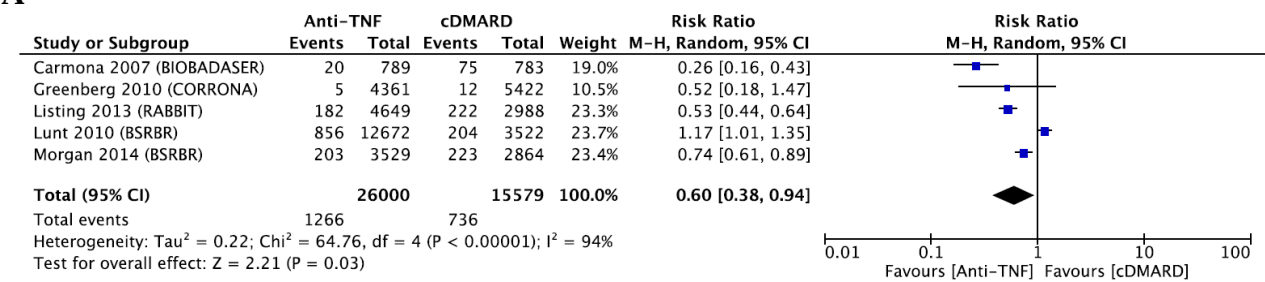
Figure 5 : Funnel Plots

**Figure 1 : Revue systématique de la littérature pour l'inclusion des articles dans la méta-analyse sur la tolérance.**

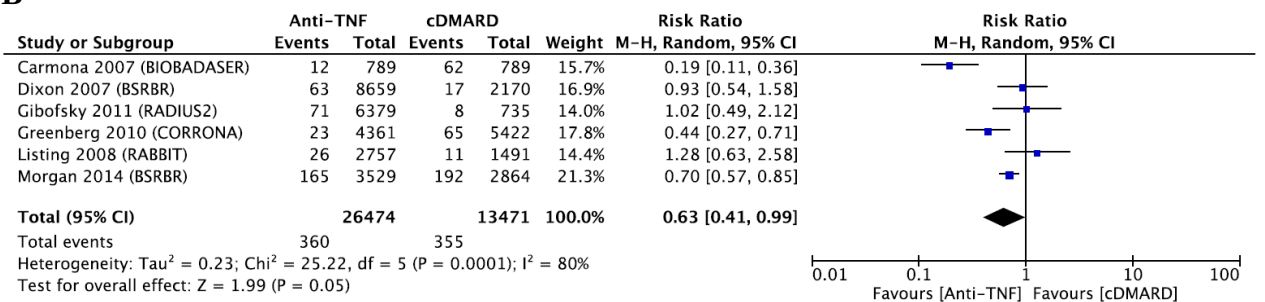


**Figure 2:** Effets des anti-TNFs sur la mortalité (A) et la survenue d'évènements cardiovasculaires (B) versus cDMARDs (Forest plots).

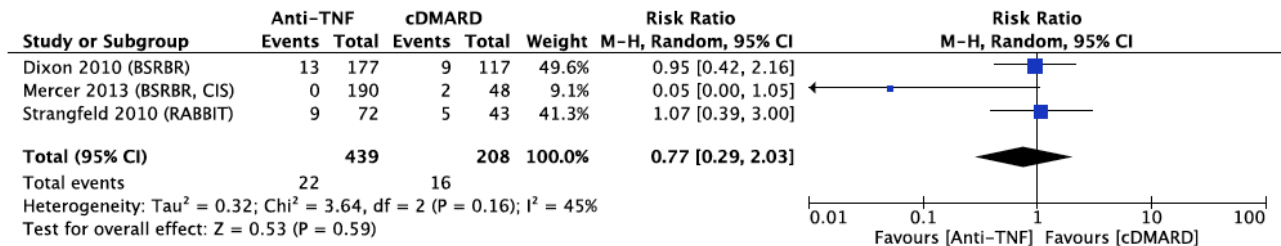
**A**



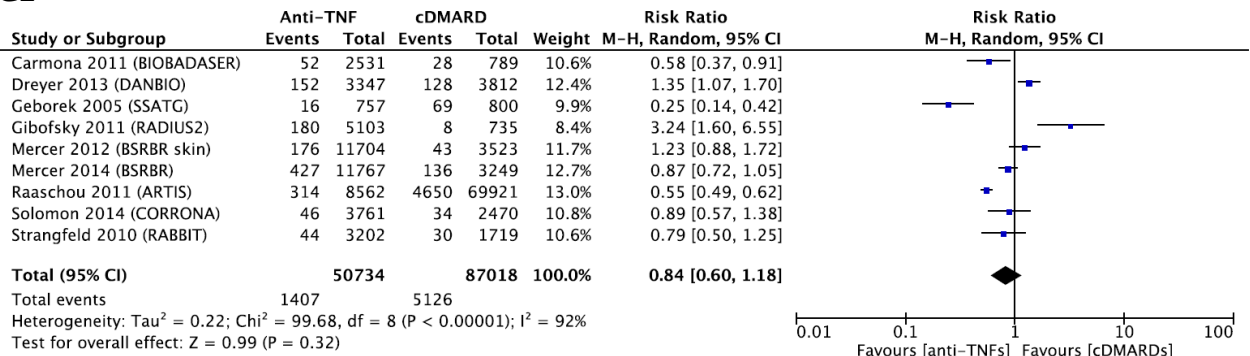
**B**



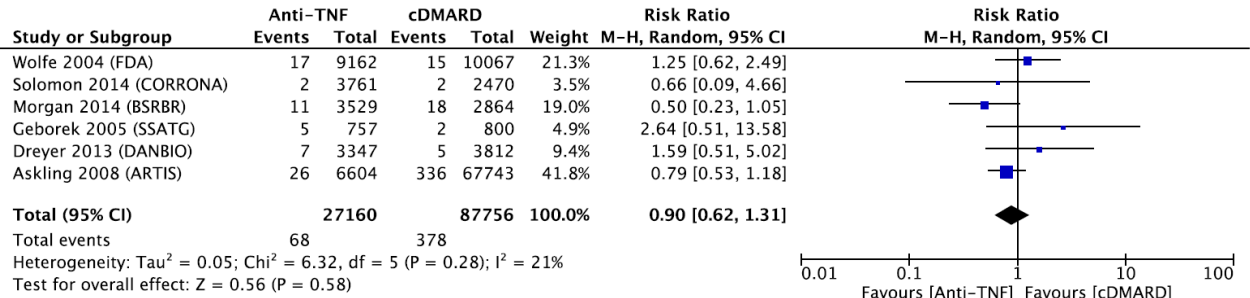
**Figure 3: Effets des anti-TNFs sur la survenue de cancers solides dans la PR avec (C1) ou sans (C2) antécédent cancer, de lymphome (D) et de mélanome (E) versus cDMARDs (Forest plots). C1**



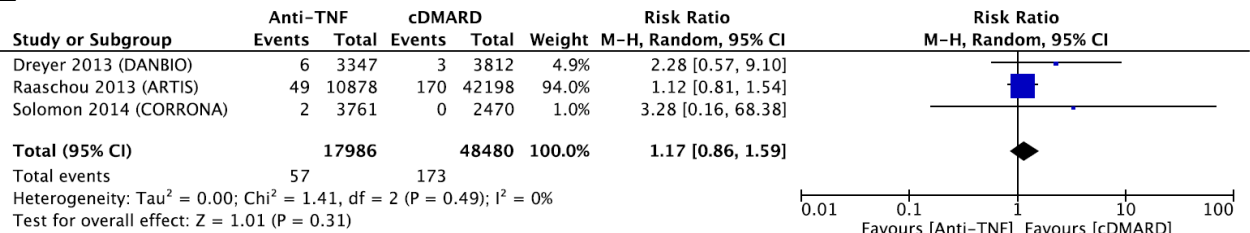
## C2



## D

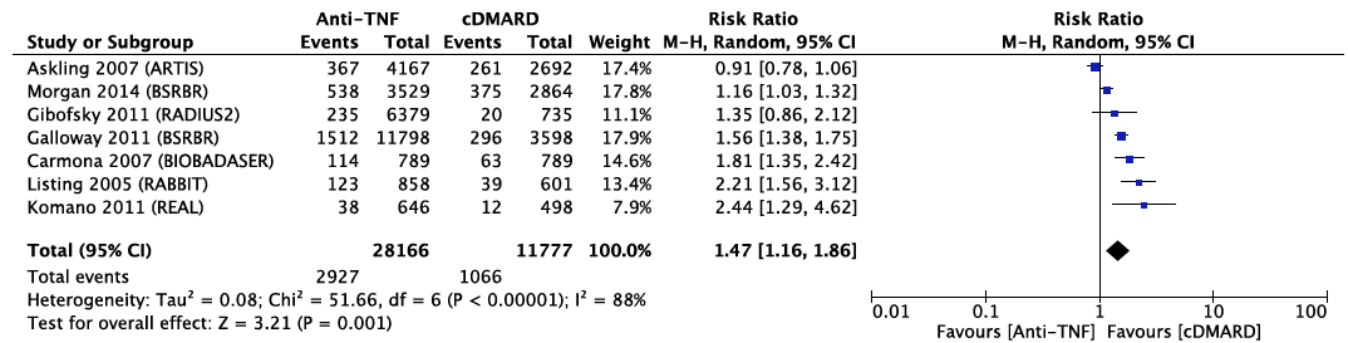


## E

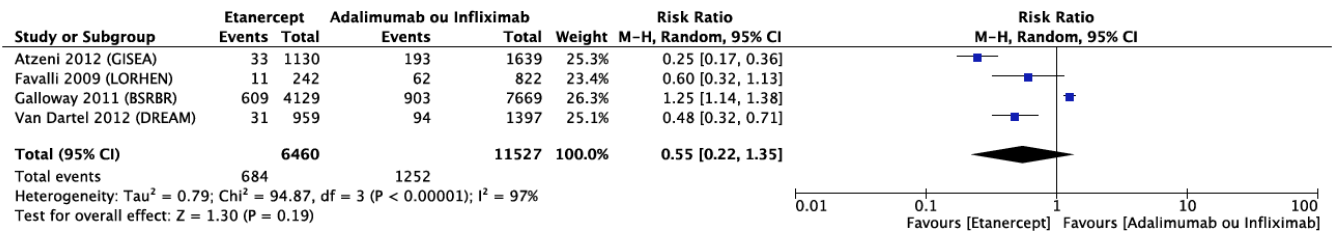


**Figure 4:** Effets des anti-TNFs sur la survenue d'infections sévères (F) et comparaison entre les anticorps monoclonaux (i.e. adalimumab and infliximab) versus le récepteur soluble du TNF (i.e. etanercept) (G) (Forest plots).

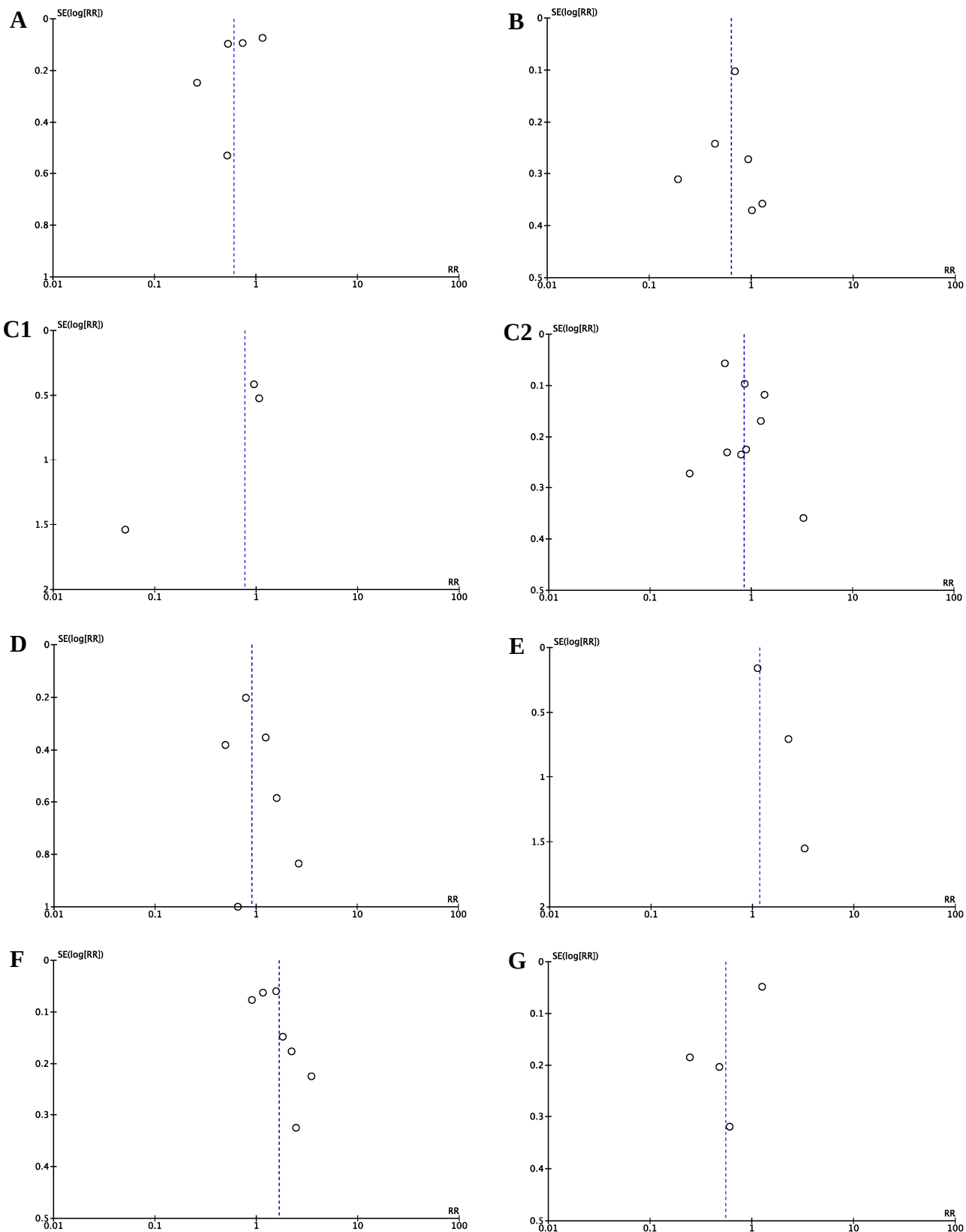
**F**



**G**



**Figure 5:** Funnel plots des méta-analyses sur (A) la mortalité, (B) les évènements cardio-vasculaires, les cancers solides chez les PRs avec (C1), et sans (C2) antécédent de cancer, (D) les lymphomes, (E) les mélanomes, et (F) les infections sévères, (G) avec comparaison du risque entre le récepteur soluble versus les anticorps monoclonaux.



## **ANNEXES**

**Annexe 1:** PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)

**Annexe 2:** NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

**Annexe 1 : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.** *D.Moher et al. / Journal of Clinical Epidemiology 62 (2009) 1006-1012*

**Table 1. Checklist of Items to Include When Reporting a Systematic Review or Meta-Analysis**

| Section/Topic                      | Item # | Checklist Item                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Reported on Page # |
|------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>TITLE</b>                       |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Title                              | 1      | Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.                                                                                                                                                                                                                                         |                    |
| <b>ABSTRACT</b>                    |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Structured summary                 | 2      | Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number. |                    |
| <b>INTRODUCTION</b>                |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Rationale                          | 3      | Describe the rationale for the review in the context of what is already known.                                                                                                                                                                                                                              |                    |
| Objectives                         | 4      | Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).                                                                                                                                                  |                    |
| <b>METHODS</b>                     |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Protocol and registration          | 5      | Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.                                                                                                                               |                    |
| Eligibility criteria               | 6      | Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.                                                                                                      |                    |
| Information sources                | 7      | Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.                                                                                                                                  |                    |
| Search                             | 8      | Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.                                                                                                                                                                               |                    |
| Study selection                    | 9      | State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).                                                                                                                                                   |                    |
| Data collection process            | 10     | Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.                                                                                                                                  |                    |
| Data items                         | 11     | List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.                                                                                                                                                                       |                    |
| Risk of bias in individual studies | 12     | Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.                                                                                      |                    |
| Summary measures                   | 13     | State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).                                                                                                                                                                                                                               |                    |
| Synthesis of results               | 14     | Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.                                                                                                                                                   |                    |
| Risk of bias across studies        | 15     | Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).                                                                                                                                                                |                    |
| Additional analyses                | 16     | Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.                                                                                                                                                            |                    |
| <b>RESULTS</b>                     |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Study selection                    | 17     | Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.                                                                                                                                             |                    |
| Study characteristics              | 18     | For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.                                                                                                                                                                |                    |
| Risk of bias within studies        | 19     | Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).                                                                                                                                                                                                   |                    |
| Results of individual studies      | 20     | For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.                                                                                                |                    |
| Synthesis of results               | 21     | Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.                                                                                                                                                                                                     |                    |
| Risk of bias across studies        | 22     | Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Additional analysis                | 23     | Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).                                                                                                                                                                                       |                    |
| <b>DISCUSSION</b>                  |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Summary of evidence                | 24     | Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).                                                                                                                       |                    |
| Limitations                        | 25     | Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).                                                                                                                                               |                    |
| Conclusions                        | 26     | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.                                                                                                                                                                                     |                    |
| <b>FUNDING</b>                     |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Funding                            | 27     | Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.                                                                                                                                                                  |                    |

## **Annexe 2: NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE** **COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### **Selection**

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ☐
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ☐
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort ☐
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) ☐
  - b) structured interview ☐
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes ☐
  - b) no

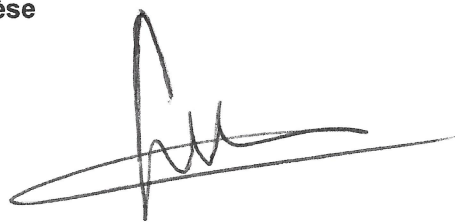
### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ☐
  - b) study controls for any additional factor ☐ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment ☐
  - b) record linkage ☐
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ☐
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for ☐
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ☐
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

**Vu, le Directeur de Thèse**  
**« signature »**

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'D' followed by several loops and a long horizontal stroke.

**Vu, le Doyen**  
**de la Faculté de médecine de TOURS**

**« signature »**

**DE LA FOREST DIVONNE Maïté**

46 pages– 3 tableaux – 5 figures – 2 annexes

**Résumé :**

**Introduction:** L'avènement des biothérapies a révolutionné le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Connaître la tolérance de ces traitements est capitale. Les registres, à la différence des études randomisées contrôlées, fournissent des données à long terme, dans la vraie vie, sur la tolérance.

**Objectif :** Identifier les registres de PR sous biothérapie dans le monde, pour extraire et analyser les données de tolérance de ces traitements, en situation de vie réelle.

**Méthodes :** Une revue systématique de la littérature a été effectuée indépendamment par 2 rhumatologues, à partir de PUBMED et EMBASE, jusqu'en décembre 2014. Après identification de des publications de chaque registre, les articles concernant la tolérance des biothérapies ont été retenus.

Des méta-analyses ont été effectuées pour évaluer les risques ratio (RRs) des différentes thématiques sur la tolérance (la mortalité, les accidents cardiovasculaires, le cancer y compris les lymphomes et mélanomes, et les infections sérieuses), entre les DMARDs, 1) biologiques (bDMARDs) et les non-biologiques (cDMARDc), et 2) les anti-TNFs, quand cela est possible.

**Résultats :** 43 registres ont été identifiés dans le monde entier et 28 publications ont été incluses pour les méta-analyses. Comparés aux cDMARDs, la mortalité et les accidents cardiovasculaires ont été significativement diminués chez patients traités par anti-TNFs : RR= 0,60 (IC 95% [0,38-0,94]) et RR = 0,63 [IC 95% : 0,41-0,99]), respectivement. Les anti-TNFs n'augmentent pas le risque de cancer solide chez les patients sans ou avec antécédent de cancer, RR = 0,84 (IC 95% [0,60-1,18]) et RR= 0,77 (IC 95% [0,29-2,03]) respectivement, de lymphome, RR= 0,90 (IC 95% [0,62-1,31]) et de mélanome, RR= 1,17 (IC 95% [0,86-1,59]). Comme attendu, le risque d'infection sévère est augmentée pendant le traitement par anti-TNF, RR=1,47 [IC 95% : 1,16-1,86], comparé à un cDMARD. Aucune différence significative n'a été trouvée entre le récepteur soluble au TNF et les anticorps monoclonaux, RR = 0,55 [IC 95% : 0,22-1,35].

**Conclusions :** 43 registres de PR sous biothérapies existent dans le monde, avec au moins 334 publications à ce jour. Les données extraites de 28 articles, confirment les résultats rassurants de tolérances issues des RCTs. En réduisant drastiquement l'inflammation chronique, les anti-TNFs diminuent la mortalité, et les accidents cardiovasculaires sans augmentation significative du risque de cancer, comparés aux cDMARDs. Il faut néanmoins rester vigilant quant aux risques d'infections sévères.

**Mots clés :**

- Polyarthrite rhumatoïde
- Registres
- Biothérapies

**Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE

**Membres :** Monsieur le Professeur Jacques Eric GOTTENBERG

Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN

Madame le Docteur Carine SALLIOT

**Date de la soutenance :** 2 Septembre 2015