



Article Original

Les Maladies Auto Immunes et de Système au Service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville

Auto immune and systems diseases in the Department of Rheumatology of the University Teaching Hospital of Brazzaville

Lamini N'Soundhat Norbert Edgard, Ntsiba Honoré

Service de Rhumatologie, CHU de Brazzaville, B.P. 32 Congo.

Auteur correspondant:

Norbert Edgard LAMINI N'SOUNDHAT

- Médecin Rhumatologue, Service de Rhumatologie (Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville, Congo
- Maître-Assistant, Faculté des Sciences de la Santé (Université Marien NGOU, de Brazzaville, Congo).
- E-mail: nlamini@yahoo.fr
- Tel : 00 242 06 93 47 74

Mots clés : Polyarthrite, connectivite, rhumatisme inflammatoire, vascularite.

Key words: Polyarthritis, connective tissue disease, inflammatory rheumatism, vasculitis

RÉSUMÉ

Objectif. Décrire le profil des affections auto-immunes et de systèmes vus en Rhumatologie à Brazzaville. **Patients et méthodes.** Étude transversale descriptive sur dossiers médicaux, menée dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville au Congo, portant sur des patients suivis en consultation spécialisée des maladies auto-immunes et de systèmes, de janvier 2011 à juin 2017 (6 ans et 6 mois). Le diagnostic était basé les arguments cliniques et para cliniques définis par l'ACR. **Résultats.** Nous avons étudié 90 patients dont 80 patients de sexe féminin (89%) et 10 de sexe masculin (11%). L'âge moyen était de 40,09 +/- 15,07 ans (extrêmes 5 et 78 ans). Le motif de consultation était des polyarthralgies inflammatoires dans 62 cas (68,8%) et une polyarthrite dans 23 cas (25,5%). Les principaux diagnostics retenus étaient une connectivite dans 38 cas (42,2%), une polyarthrite rhumatoïde dans 33 cas (36,6 %), une vascularite systémique dans 9 cas (9,9%). Elle se compliquait de sepsis dans 16 cas (17,7%), de néphropathie dans 13 cas (14,4%) et de pneumopathie infiltrative diffuse dans 6 cas (6,6%). Le traitement comportait une corticothérapie générale chez 88 patients (97,7%), le méthotrexate chez 45 patients (50%), l'hydroxychloroquine dans 41 cas (45,5%). Six patients ont été mis sous azathioprine (6,6%) et cinq sous cyclophosphamide (5,5%). Le traitement a provoqué des effets indésirables chez 4 patients (4,4%): rash cutané (2 cas), cytolysé hépatique (2 cas). Durant la période d'étude, trois patients sont décédés. **Conclusion.** Les connectivites sont le principal groupe pathologique. Les infections émaillaient fréquemment leur évolution de ces affections.

ABSTRACT

Objective. To describe the pattern of autoimmune and systems diseases seen in Rheumatology in Brazzaville. **Patients and methods.** This was a cross sectional study on medical records, conducted in the Rheumatology Department of the University Teaching Hospital of Brazzaville in Congo, involving patients followed by specialized consultations on autoimmune and systems diseases, from January 2011 to June 2017 (6 years and 6 months). The diagnosis was based on clinical and para-clinical arguments defined by the ACR. **Results.** We studied 90 patients among whom 80 females (89%) and 10 males (11%). The average age was 40.09 +/- 15.07 years (range 5 to 78 years). The reason for consultation was inflammatory polyarthralgia in 62 cases (68.8%) and polyarthritis in 23 cases (25.5%). The main diagnoses were connective tissue disease in 38 cases (42.2%), rheumatoid arthritis in 33 cases (36.6%), and systemic vasculitis in 9 cases (9.9%). The course was complicated by sepsis in 16 cases (17.7%), nephropathy in 13 cases (14.4%) and diffuse infiltrative pneumopathy in 6 cases (6.6%). The treatment included systemic corticosteroids in 88 patients (97.7%), methotrexate in 45 patients (50%) and hydroxychloroquine in 41 cases (45.5%). six patients were given azathioprine (6.6%) and 5 cyclophosphamide (5.5%). The treatment was responsible for undesirable effects in 4 patients (4.4%): skin rash (2 cases), hepatic cytolysis (2 cases). During the study period, three patients died. **Conclusion.** Connectivites are the main diseases. The course is frequently complicated by infections.

INTRODUCTION

Les maladies auto immunes et de systèmes (MAIS) sont un ensemble d'affections hétérogènes, de présentation clinique polymorphe. Elles résultent d'une atteinte inflammatoire et/ou immunologique du tissu conjonctif, faisant intervenir des facteurs génétiques, endocriniens et

environnementaux notamment infectieux. Les MAIS englobent un vaste champ d'affections comprenant les connectivites, les vascularites, les granulomatoses non auto immunes et les maladies auto inflammatoires [1, 2]. En Afrique Sub-saharienne, la fréquence des MAIS est mal connue. Elles étaient rapportées comme peu

fréquentes et essentiellement sous l'angle des connectivites (Polyarthrite Rhumatoïde, Lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique, myopathies inflammatoires auto immunes) sous estimant les autres groupes d'affections [1, 3, 4, 5]. La faiblesse, dans notre contexte, des moyens de diagnostic notamment anatomopathologiques et immunologiques semble en être le facteur principal [6, 7]. Au Congo, le développement récent des moyens de diagnostic immunologique a été l'opportunité de mettre en place dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville (Congo), une consultation dédiée aux MAIS avec pour but de mieux les appréhender et d'améliorer leur prise en charge. Le but de ce travail était de rapporter les aspects cliniques, diagnostiques, évolutifs et thérapeutiques des différentes affections auto immunes et de système observées.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Cette étude descriptive, transversale a été menée dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Brazzaville au Congo. Une consultation spécialisée dédiée aux maladies auto immunes et de systèmes y a été mise en place depuis le 1^{er} janvier 2011. Celle-ci a lieu tous les premiers jeudis du mois et est effectuée par un rhumatologue. La filière de soins admet tous les patients suivis pour une maladie auto immune et de système. Le diagnostic et la classification des différentes MAIS répondaient aux critères définis par l'American College of Rheumatology (ACR) [8].

Les dossiers médicaux des patients admis durant la période allant du 1^{er} janvier 2011 au 31 juin 2017, soit 6 ans et 6 mois, ont été colligés. Les données cliniques (genre, âge, délais et motif de consultation), de diagnostic immunologique (dosage des facteurs rhumatoïdes, des Ac anti CCP, Ac anti nucléaires, Ac anti nucléaires solubles, Ac anti DNA natif, des ANCA et du complément sérique le cas échéant), évolutifs (complications, létalité) et thérapeutiques ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'enquête individuelle, dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité. Le logiciel Microsoft Excel version 10 a été utilisé pour la saisie et l'analyse des résultats. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart type et les variables qualitatives en effectif (N) ou en pourcentage.

RÉSULTATS

Durant la période d'étude, 90 patients ont été admis dans la filière de soins. Il s'agissait de 80 patients de sexe féminin (89%) et 10 patients de sexe masculin (11%). L'âge moyen était de 40,09 \pm 15,07 ans avec des extrêmes allant de 5 et 78 ans. La durée moyenne de suivi était de 30,07 \pm 21,31 mois avec des extrêmes allant de 7 jours et 66 mois. Les motifs de consultation étaient une polyarthralgie inflammatoire dans 62 cas (68,8%), une polyarthrite dans 23 cas (25,5%), une fièvre dans 7 cas (7,7%), une éruption cutanée dans 6 cas (6,6%), une dyspnée dans 3 cas (3,3%), un déficit neurologique dans 3 cas (3,3%), une altération de l'état général dans 3 cas (3,3%), des œdèmes des membres

inférieurs dans 2 cas (2,2%) et la toux dans 2 cas (2,2%). Le bilan auto immun, prescrit chez tous les patients, a été réalisé par 61 patients (67,7%) et s'est avéré contributif chez 41 d'entre eux (45,5%). Les principaux diagnostics retenus étaient une connectivite dans 38 cas (42,2%), dont le lupus érythémateux systémique dans 23 cas (25,5%), la sclérodermie systémique dans 7 cas (7,7%) et une connectivite mixte dans 5 cas (5,5%). Venait ensuite, la Polyarthrite Rhumatoïde dans 33 cas (36,6%), suivie des vascularites systémiques dans 9 cas (9,9%). Les principales affections sont présentées dans le Tableau I.

Tableau I: Différentes pathologies

Pathologies	Effectif N (%)
Polyarthrite rhumatoïde	33 (36,66)
Lupus érythémateux systémique	23 (25,50)
Sclérodermie systémique	7(7,77)
Vascularite systémique	7(7,77)
Connectivite mixte	5(5,55)
Spondylarthropathie	3 (3,33)
Arthrite juvénile idiopathique	3(3,33)
rhumatisme inflammatoire indéterminé	3(3,33)
Maladie de Behçet	2(2,22)
Dermato-polymyosite	1(1,11)
Syndrome de Sharp	1(1,11)
Syndrome des antisynthétases	1(1,11)
Maladie de Still de l'adulte	1(1,11)
Total	90(100)

Elle se compliquait de sepsis dans 16 cas (17,7%). Le Prédnisolone était la principale molécule prescrite (97,7%), suivie du Méthotrexate (50,0%) et de l'Hydroxychloroquine (45,5%). L'Azathioprine et le Cyclophosphamide étaient les seuls immunosuppresseurs prescrits en cas d'atteintes viscérales graves (Tableau II).

Tableau II : Principales molécules prescrites

Molécules	N	%
Prédnisolone	88	97,7
Méthotrexate	45	50,0
Hydroxychloroquine	41	45,5
Azathioprine	6	6,6
Cyclophosphamide	5	5,5

Les principales atteintes viscérales graves étaient une néphropathie dans 13 cas (14,4%) et une pneumopathie infiltrative diffuse dans 6 cas (6,6%). Le traitement était responsable d'incidents chez 4 patients (4,4%), obligeant à l'arrêt du traitement, à savoir un rash cutané dans 2 cas et une cytolyse hépatique dans les 2 autres cas. Les molécules incriminées étaient le Méthotrexate dans 3 cas et l'Hydroxychloroquine dans 1 cas. La durée moyenne de suivi était de 30,07 \pm 21,31 mois avec des extrêmes allant de 7 jours et 66 mois. Durant la période d'étude, seules 3 patientes sont décédées, une de complications rénales, une autre de complications septiques et une d'une neuropathie lupique.

DISCUSSION

Cette étude s'inscrit dans le souci de contribuer à une meilleure connaissance des maladies auto immunes et de

systèmes en Afrique Sub-saharienne, en particulier au Congo. L'ouverture d'un laboratoire de biologie médicale spécialisée en immunologie générale, assurant le diagnostic immunologique des MAIS, a contribué à améliorer les moyens de diagnostic immunologique dans notre pays. En effet, jusqu'en 2011, la pratique rhumatologique au Congo, comme dans de nombreux pays d'Afrique Sub-saharienne, a été tributaire des laboratoires européens pour le diagnostic immunologique des MAIS, constituant ainsi un facteur limitant important à leur diagnostic, classification, prise en charge et à l'intérêt porté à l'étude de ces affections [1]. Il nous est alors paru opportun de nous intéresser au diagnostic et classification des MAIS au regard du développement récent de nos capacités locales de diagnostic immunologique. Le choix méthodologique de cette étude constitue le principal biais. Il ne permet pas de généraliser nos résultats à toute la population, ni d'apprécier la fréquence relative des MAIS en milieu hospitalier. Ce travail cependant, permet de mieux appréhender les maladies auto immunes et de systèmes dans notre contexte.

Décrites naguère comme rares en Afrique Sub-saharienne, les MAIS ne demeurent pas exceptionnelles dans notre pratique, car 90 patients ont été accueillis dans notre file active en 5 ans. La rareté des spécialistes et le polymorphisme clinique contribuent pour une part non négligeable à leur méconnaissance, en témoigne le long délai de consultation classique dans les séries africaines [3, 7, 9]. En Afrique Sub-saharienne et partout ailleurs, la prédominance féminine des MAIS est classique [9]. Elle est rapportée dans toutes les séries, affectant la femme adulte, âgée entre 35 et 40 ans, en âge de procréer, active dans la société. Les MAIS participent à la morbidité générale de la femme [10], notamment par leur prise en compte comme facteur de risque cardiovasculaire et respiratoire au cours de ces affections. Ce risque de morbidité a été étudié au cours de la Polyarthrite rhumatoïde, avec un risque relatif de 1,40 de sur mortalité féminine liée à l'affection. [11]. Sachant le rôle capital des femmes dans les sociétés africaines, les MAIS constitue un problème de santé, méritant qu'on s'y intéresse [12]. Le mode de révélation des MAIS est classiquement polymorphe, la prédominance des plaintes articulaires douloureuses dans les séries est surtout liée à un biais de recrutement en rapport avec la prédominance d'études réalisées dans les services de rhumatologie ou de médecine interne. Les manifestations cutanées, la fièvre et l'altération de l'état général constituent également des modes de révélation fréquents. Le diagnostic de MAIS est évoqué en règle générale devant l'évolution chronique des symptômes et dans notre contexte après élimination formelle d'une infection en particulier d'une tuberculose ou d'une infection par le VIH [1, 7, 9]. La Polyarthrite Rhumatoïde, habituellement la maladie auto-immune et de système la plus fréquemment rapportée dans les séries africaines, est supplantée par les connectivites dans notre série [5, 13, 14, 15]. En effet, en l'absence de données biologiques immunologiques, les connectivites décrites comme plus graves et plus fréquentes chez les noirs,

peuvent avoir été sous-estimées. Le diagnostic clinique, longtemps seul approche possible, s'avère hasardeux et difficile, même pour un spécialiste. Ce n'est pas le cas pour la Polyarthrite rhumatoïde dont les critères de classification de l'ACR de 1997, largement utilisés en Afrique sub-saharienne, facilite la démarche diagnostique [5,16, 17]. Les vascularites systémiques sont de plus en plus diagnostiquées en Afrique Tropicale. Elles constituent le troisième groupe étiologique des MAIS dans notre étude et dans la série de Kane et al, après les connectivites [9]. Leur diagnostic reste difficile dans notre pratique, de par l'absence de possibilité de diagnostic anatomopathologique en rapport avec l'insuffisance des moyens de diagnostic [18, 19]. Le dosage des anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), n'est utile que pour affirmer le diagnostic de vascularite nécrosante des petits vaisseaux à savoir : l'angéite de Wegener (anti PR3), de Churg et Strauss et de la polyangéite microscopique (anti MPO) et les distinguer des autres vascularites nécrosantes notamment de la périartérite noueuse. Ils sont absents au cours des vascularites des gros et moyens vaisseaux, où seule la biopsie reste l'élément du diagnostic de certitude [20, 21]. Le pronostic des MAIS fonction de l'existence d'atteintes viscérales graves, principalement pulmonaires, cardiaques, rénales, neurologiques et hématologiques [22]. Leur prépondérance, au cours de ces affections, varie en fonction des séries [6,7]. Dans notre pratique, l'atteinte rénale apparaît l'atteinte viscérale grave la plus fréquente et pose le problème de prise en charge en l'absence de possibilités de classification histologique et de dialyse liée à l'insuffisance du plateau technique à cet effet. L'approche thérapeutique des MAIS varie en fonction de l'affection et de son stade évolutif (existence d'une atteinte viscérale grave). Elle constitue une problématique importante en Afrique sub-saharienne face à l'insuffisance des moyens thérapeutiques disponibles notamment l'absence de possibilité de recours aux biothérapies, aux immunoglobulines intraveineuses et aux échanges plasmatiques. Le traitement reste empirique reposant avant tout sur la corticothérapie prolongée, les anti-inflammatoires d'action lente (DMARD) notamment le méthotrexate, l'hydroxychloroquine, la salazopyrine seuls disponibles et certains immunosuppresseurs (azathioprine et cyclophosphamide) [23]. La survenue, au cours de la prise en charge des MAIS, d'un événement infectieux constitue la complication majeure la plus redoutée. Elle constitue la principale cause d'hospitalisation en réanimation au cours des MAIS [24]. Elle a compliqué l'évolution de ces affections dans 12,6% dans la série de Dioussé P et al et dans plus d'un quart des cas dans notre série [7]. Ce risque s'est accru ces dernières années avec le développement des traitements biologiques [25, 26]. Cependant, les corticoïdes demeurent le principal facteur de survenue de complications infectieuses au cours des MAIS [27]. Ce risque lié à la corticothérapie est proportionnel à la dose et à sa durée, sachant que le seuil de corticoïdes au-delà duquel le risque infectieux

augmente significativement n'est pas clairement défini [28, 29].

CONCLUSION

Les maladies auto immunes et de système constituent un groupe hétérogène d'affections ayant en commun un dérèglement de la réponse inflammatoire et /ou immunologique et une présentation clinique polymorphe. Les manifestations articulaires sont les principales manifestations révélatrices dans notre pratique et les connectivites le principal groupe pathologique. La prise en charge repose principalement sur la corticothérapie, les DMARD et en cas d'atteintes viscérales majeures sur les immunosuppresseurs. Les infections émaillent fréquemment l'évolution de ces affections.

Conflits d'intérêt : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

RÉFÉRENCES

- 1- Kâ M M, Diop M M, Lèye A, Lèye Y, Touré P S, Berthé A, Dia D G, Dioussé P, Diop B M. Problématique des maladies auto immunes en Afrique. *Revue Africaine de Médecine Interne* 2017;4 (1-1) :7-8.
- 2- Georjin-Lavialle S, Rodrigues F, Hentgen V, Fayand A, Quartier P, Bader-Meunier B, Bachmeyer C, Savey L, Louvrier C, Sarabay G, Melki I, Belot A, Koné-Paut I, Grateau G. Panorama des maladies auto-inflammatoires. *La Revue de Médecine Interne* 2018; 39 (4): 214-32.
- 3- Lèye Y M, Ndiaye N, Diack N D, Ndour M A, Fall B C, Kâ W, Devokolot J D G, EL Fajri S, Bahati A, Niass A, Fall M, Touré P S, Diop M M, Kâ M M, Léye A. Aspects épidémiologiques et diagnostiques des connectivites au service de Médecine Interne du CHUN de Pikine : analyse de 287 observations. *RAFMI* 2017 ; 4 (2) : 22-5.
- 4- Mijiyawa M, Amanga K, Oniankitan OI, Pitche P, Tchangan-Walla K. Les connectivites en consultation hospitaliere a` Lome´ (Togo). *Revue de Médecine Interne* 1999; 20 : 13-7.
- 5- Ntsiba H, Ngandeu-Singwe´ M, Mbuyi-Muamba J M. Les connectivites en Afrique centrale. [abstract]. *Revue du Rhumatisme* 2010 ; 77S : 199.
- 6- Ouedraogo D.-D, Korsaga-Some´ N, Zabsonne´ Tiendrebeogo J, Tieno H, Kabore´ H, Niamba P, Drabo J. Connective tissue diseases in hospital practice in Ouagadougou (Burkina Faso). *Médecine et santé Tropicales* 2014 ; 24 : 271-4.
- 7- Dioussé P, Berthé A, Done H, Touré P S, Bammo M, Seck F, Guèye N, Diop M M, Faye F A, Dieng M T, Diop B M, Kâ M M. Profil épidémio-clinique des maladies auto-immunes systémiques dans le service de Dermatologie. *Revue Africaine de Médecine Interne* 2017 ; 4 (2) : 18-21.
- 8- Sibilila J. How to define and to classify inflammatory systemic diseases? *Revue du Rhumatisme* 2007; 74(8): 714-25.
- 9- Kane B S, Ndongo S, Ndiaye AA, Djiba B, Niasse M, Diack N, Ndao A C, Fall B C, Gning S, Pouye A. Maladie systémique en médecine interne « contexte africain » : aspects épidémiologiques et classification. *La Revue de Médecine Interne* 2016 [abstract]; 37(suppl 1) : A37.
- 10- Bazuaye A, Okonofua F E. la lutte contre la mortalité maternelle en Afrique après 2015 : quelle devrait être les priorités ? *African Journal of reproductive Health* 2013 ; 17(2): 9-17.
- 11- Sparks J A, Chang S -C, Liao K P, Lu B, Fine A R, Solomon D H, Costenbader K H, And Karlson E W. Rheumatoid Arthritis and Mortality Among Women During 36 Years of Prospective Follow-Up: Results From the Nurses' Health Study. *Arthritis Care and Research (Hoboken)* 2016; 68(6): 753-62.
- 12- Brunel S. la femme africaine : bête de somme ou superwomen. *Sciences Humaines* 2005; 4(hors série): <https://www.scienceshumaines.com>
- 13- Jeandel P et Roux H. Epidémiologie des affections rhumatologiques en Afrique Sub-saharienne. *Revue du Rhumatisme [Ed Fr]* 2002; 69(8): 764-76.
- 14- Kamissoko A B, Diallo M L, Traoré M, Diallo A, Yombouno E, Barry A, Touré M, Awada M, Oniankitan O. Panorama des Maladies Rhumatismales à Conakry. *European Scientific Journal* 2018; 14(24): 422-31.
- 15- Diaby L M, Sanogo A, Maig A S, Camara Y, Sow S, Guido Ik ; Kone M Z, Diawara O, Kane A S T. Fréquence des pathologies rhumatismales dans le service de Médecine Interne de l'infirmier, Hôpital militaire de Kati (IHK) au Mali. *Journal of African Clinical Cases and Reviews* 2018; 2(4): 426-35.
- 16- Gilkeson G S, James J A, Kamen D L, Knackstedt T J, Maggi D R, Meyer A K, Ruth N M. The United States to Africa lupus prevalence gradient revisited. *Lupus* 2011; 20(10): 1095-103.
- 17- Sanchez E, Comeau M E, Freedman B L, Kelly J A, et al. Identification of novel genetic susceptibility loci in African-American lupus Patients using a candidate gene association. *Arthritis and Rheumatism* 2011; 63(11): 3492-501.
- 18- Ndongo S, Diallo S, Tiendrebeogo J, Diop I B, Tal A, Pouye A, Kâ M M, Diop T M. Vascularites systémiques: 27 observations au Sénégal. *Médecine Tropical* 2010; 70(3): 264-6.
- 19- Okazaki T, Shinagawa S, Mikafé H. Vasculitis syndrome- diagnosis and therapy. *Journal of General and Family Medicine* 2017; 18(2): 72-8.

- 20- Pagnoux C, Seror R, Puéchal X. Systemic vasculitides : Classification criteria, activity score and pronostic score. *Revue du Rhumatisme monographies* 2010 ; 77(2) :121-27.
- 21- Fain O Et Mekinian A. Vascularites systémiques. *La revue du praticien* 2015; 65:1-14.
- 22- Robert R et Pourrat O. Systemic diseases in intensive care unit: a practical point of view. *Réanimation* 2005; 14(7): 657-62.
- 23- Ndongo S., Pouye A., Lekpa F.K., Bihe´he´ D. M, Tiendrebeogo J., Ndao A. C., Ka M. M, Moreira Diop T. Problématique du traitement de fond des rhumatismes inflammatoires en Afrique subsaharienne : évolution à six mois de 205 patients sénégalais atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Médecine et Santé tropicales* 2012; 22(4): 385-9.
- 24- Malezieux-Picard A, Hyvernats H, Doyen D, Fuzibet J G, Delamonica J, Queyrel V. Maladies inflammatoires systémiques en réanimation : étude rétrospective sur 98 patients. *La Revue de Médecine Interne* 2016 [abstract] ; 37(supplément 1): 63.
- 25- Michel M et Godeau B. Complications infectieuses des maladies systémiques. *Réanimation* 2005 ; 14(7): 621-8.
- 26- Singh JA, Wells G A, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald J K, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes L C, Guyatt G H, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos J F, Siebert H, Hershan S, Lunn M P, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
- 27- Strangfeld A Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen H J, Klopsch T, Zink A et Listing J. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-independent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient ? *Annals of Rheumatic Diseases* 2011; 70(11): 1914-20.
- 28- Michel M et Godeau B. Complications infectieuses des maladies systémiques. *Réanimation* 2005; 14(7): 621-8.
- 29- Dixon W G, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, Ray D W, Bernatsky S, Suissa S, Sylvestre M-P. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2012; 71(7): 1128-33