

LES ANTI-TNF DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES ET LES VASCULARITES

par

X. MARIETTE*

Les inhibiteurs du TNF α représentent une révolution thérapeutique en rhumatologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et des spondylarthropathies. Aujourd'hui, les indications retenues des anti-TNF sont, pour l'infliximab : la PR, les spondylarthropathies et la maladie de Crohn, pour l'éta nercept : la PR et les spondylarthropathies, et pour l'adalimumab : la PR. Ces nouveaux médicaments pourraient également être utiles dans d'autres maladies auto-immunes et dans les vascularites. Cependant, il convient de rappeler que les anti-TNF, dans leurs indications reconnues rappelées ci-dessus, ont pu entraîner des effets secondaires à type d'infections (en particulier de tuberculoses) et de déclenchement d'autres maladies auto-immunes ou d'auto-anticorps.

INHIBITEURS DU TNF α ACTUELLEMENT DISPONIBLES

On dispose aujourd'hui de trois inhibiteurs du TNF α ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) :

– l'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal anti-TNF α . Il s'agit d'une molécule chimérique dont les régions hypervariables sont en partie d'origine murine. Cela peut expliquer certaines réactions d'intolérance observées avec ce médicament et justifie la prescription simultanée d'un immunosuppresseur, le plus souvent le méthotrexate ou l'azathioprine, quand on veut l'utiliser au long cours. Le médicament se donne par voie intraveineuse en perfusion de deux heures à la dose de 3 à 5 mg/kg selon les indications. Le traitement d'attaque consiste en la

* Service de Rhumatologie, INSERM EMI 0109, Hôpital de Bicêtre, Université Paris XI, Le Kremlin-Bicêtre.

réalisation d'une première perfusion, les deux suivantes ont lieu deux semaines et six semaines après. La demi-vie du produit est d'environ 14 jours. Dans la plupart des indications, un traitement d'entretien toutes les huit semaines est nécessaire ;

– l'adalimumab (Humira®) est un nouvel anticorps anti-TNF bénéficiant de l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde depuis septembre 2003. Il présente l'avantage d'être complètement humanisé et donc potentiellement de diminuer la fréquence des réactions d'intolérance. De plus, le mode d'administration est simple : une injection sous-cutanée de 50 mg toutes les deux semaines. La demi-vie est d'environ 8 jours ;

– l'éta nercept (Enbrel®) est une molécule hybride composée du récepteur de basse affinité au TNF (TNF-R2) couplé au fragment Fc d'une IgG humaine. Le TNF-R2 va piéger le TNF circulant et l'empêcher d'atteindre ses récepteurs membranaires. Le couplage à un fragment constant d'IgG humaine a pour seul but d'augmenter la durée de vie de la molécule qui atteint environ 5 jours. Cette molécule hybride, purement humaine, s'administre par voie sous-cutanée à une posologie de 25 mg deux fois par semaine. Des réactions cutanées s'observent dans 20 à 40 p. 100 des cas sur les lieux d'injection en début de traitement mais disparaissent progressivement.

INDICATIONS ACTUELLES DE L'AMM DES INHIBITEURS DU TNF α

L'infliximab (Remicade®), l'adalimumab (Humira®) et l'éta nercept (Enbrel®) ont tous les trois une indication dans la polyarthrite rhumatoïde réfractaire au méthotrexate. Ces deux médicaments permettent d'obtenir une réponse chez 40 à 60 p. 100 des malades résistant à l'ensemble des traitements disponibles actuellement [1-3]. Non seulement, il existe une réponse sur l'inflammation et donc sur les douleurs, mais aussi ces médicaments permettent d'arrêter complètement la progression des destructions osseuses. Chez les répondeurs, l'effet sur l'inflammation est spectaculaire et peut apparaître, à la fois sur le plan clinique et biologique, quelques jours après le début du traitement.

L'infliximab a une autorisation de mise sur le marché dans les poussées inflammatoires sévères de la maladie de Crohn [4]. Il est maintenant établi grâce à l'étude ACCENT-1 que, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, un traitement d'entretien toutes les huit semaines est souhaitable. L'éta nercept n'a pas d'efficacité dans la maladie de Crohn.

L'éta nercept a par ailleurs une autorisation de mise sur le marché pour les arthrites juvéniles idiopathiques résistantes au méthotrexate.

NOUVELLE INDICATION OÙ IL EXISTE UNE EFFICACITÉ CERTAINE : LES SPONDYLARTHROPATHIES

Les anti-TNF α ont une efficacité spectaculaire dans les spondylarthropathies, qu'il s'agisse de la spondylarthrite ankylosante ou des autres spondylarthropathies [5].

Trois études ouvertes et deux études randomisées versus placebo démontrent l'efficacité de l'infliximab à une dose plus forte que celle utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) : 5 mg/kg au lieu de 3 mg/kg, et sans association à un immunosuppresseur. Une étude randomisée démontre l'efficacité de l'éta-nercept à la même dose que celle utilisée dans la PR : 25 mg deux fois par semaine. Dans ces six études, le critère principal d'évaluation : les douleurs rachidiennes ou un indice fonctionnel composite s'amélioraient sous anti-TNF α de 50 à 90 p. 100. Il s'agit donc d'une efficacité plus importante que celle observée dans la polyarthrite rhumatoïde. L'explication physiopathologique n'est pas bien connue car, si le TNF α est présent dans les enthèses sièges de l'inflammation des spondylarthropathies, il y est retrouvé à moins forte concentration que dans la synoviale rhumatoïde. L'éta-nercept dispose maintenant d'une AMM dans le rhumatisme psoriasique et devrait l'obtenir courant 2004 dans la spondylarthrite ankylosante. L'infliximab a obtenu fin 2003 une AMM dans la spondylarthrite ankylosante sévère.

Les inhibiteurs du TNF α sont efficaces sur les complications articulaires du psoriasis mais également sur les signes cutanés [6].

NOUVELLES INDICATIONS POTENTIELLES

Ce sujet a fait l'objet de la première réunion scientifique du Club Rhumatismes et Inflammation (CRI) le 4 mai 2002. Le compte rendu, les diapositives, ainsi que le texte des orateurs sont disponibles sur le site du CRI : cri-net.com.

Espoirs déçus dans le syndrome de Sjögren (SS) primitif

Le TNF α pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie :

- le TNF α est augmenté dans les glandes salivaires des patients ;
- le TNF α favorise l'apoptose de cellules acineuses salivaires cultivées in vitro ;
- le TNF α joue un rôle dans l'inhibition de la transmission du signal entre le système parasymphatique et le récepteur muscarinique glandulaire ;
- l'asthénie, si fréquente chez les patients atteints de SS, est spectaculairement corrigée chez les malades atteints de PR ou de maladie de Crohn traités par inhibiteurs du TNF α .

En se fondant sur ces éléments, une première étude humaine a utilisé en ouvert l'infliximab chez 16 patientes ayant un SS. Les résultats de cette première étude ouverte montrent une amélioration spectaculaire de l'asthénie et des douleurs et de la sécheresse buccale, le flux salivaire passant de 0,09 ml/min à 0,75 ml/min [7].

Ces premiers éléments nous ont conduits, Jean Sibilia et moi-même, à piloter la première étude multicentrique randomisée contre placebo, de l'infliximab (Remicade®) qui a inclus 103 malades ayant un SS avéré et des signes importants de sécheresse, fatigue et douleurs. Malheureusement, les résultats de cette étude contrôlée ne confirment pas les espoirs de l'étude ouverte puisque si 27,8 p. 100 des patients sont considérés comme répondeurs à l'infliximab, le pourcentage de répondeurs au placebo est identique : 26,5 p. 100. Il n'y a pas non plus de différence entre l'infliximab et le placebo en ce qui (Mariette et al, Arthritis Rheum, 2004, sous presse) concerne l'évolution du test de Schirmer, du flux salivaire et des lésions histologiques. Récemment, une étude ouverte utilisant l'éta-nercept

chez 15 malades n'a pas non plus observé d'amélioration de la fonction salivaire et lacrymale et des lésions histologiques salivaires.

Vascularites systémiques

Le TNF α a probablement un rôle pathogène dans les vascularites systémiques. Il est capable d'agir sur l'endothélium vasculaire en augmentant l'expression des molécules d'adhésion et en favorisant les phénomènes d'angiogenèse, en particulier en induisant la synthèse de facteurs comme le VEGF. Il peut aussi favoriser l'activation des polynucléaires neutrophiles et induire ainsi l'expression d'enzymes, comme la protéinase 3 qui est l'un des principaux auto-antigènes dans la granulomatose de Wegener.

Deux études ont montré l'intérêt de l'infliximab dans les vascularites réfractaires aux immunosuppresseurs. Dans la première étude, le groupe de Loïc Guillevin a traité dix malades, sept avec une maladie de Wegener, deux avec une vascularite rhumatoïde et un avec une cryoglobulinémie, tous avec succès [8]. Dans la deuxième étude, six patients présentant une maladie de Wegener réfractaire ont été traités 5 fois sur 6 avec succès. L'infliximab, par ailleurs, a montré son efficacité chez quatre malades atteints de maladie de Horton cortico-dépendante [9].

Dans une étude ouverte, l'éta-nercept a été ajouté au traitement immunosuppresseur chez vingt patients présentant une maladie de Wegener [10]. La tolérance a été bonne. L'évolution des patients a été satisfaisante, mais il est impossible de dire ce qui revient à l'éta-nercept ou au traitement immunosuppresseur classique.

Dermatomyosite et polymyosite

Dans les polymyosites, les dermatomyosites et les myosites à inclusions, il existe une surexpression du TNF α par les fibres musculaires, ce qui se traduit aussi par une élévation des taux sériques de TNF α . L'analyse de la littérature montre qu'il n'y a actuellement aucun essai ouvert ou contrôlé publié. Seules quelques observations de polymyosites et de dermatomyosites réfractaires traitées par éta-nercept (25 mg \times 2 à 3/semaine) ou infliximab (5 à 10 mg/kg) ont été présentées sous forme de résumés ou de lettres, ce qui ne permet pas de conclure.

Uvéite sévère et maladie de Behçet

Cinq patients ayant une pan-uvéite sévère compliquant une maladie de Behçet ont été traités par infliximab avec une réponse positive dans tous les cas [11]. Dix enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique avec uvéite ont été traités par éta-nercept avec une baisse significative de l'inflammation du segment antérieur de l'œil dans plus de la moitié des cas.

Maladie de Still de l'adulte

La maladie de Still est une maladie inflammatoire systémique caractérisée par une hyperproduction de cytokines, en particulier d'IL-6, d'IL-18 et de TNF α . La

littérature rapporte une douzaine de patients traités par infliximab et une vingtaine par étanercept [12]. Globalement, les résultats cliniques et biologiques semblent très encourageants même dans les formes rebelles. Cependant, pour une analyse plus pertinente, il faut distinguer les formes articulaires et les formes systémiques. Des données préliminaires suggèrent que dans les formes systémiques, la réponse pourrait être moins bonne. En France, 13 observations ont pu être colligées (Fautrel, Combe et le CRI, *soumis*). Avec une réponse partielle dans plus de la moitié des cas et une tolérance correcte. Ces résultats encourageants justifient probablement une étude contrôlée dans la maladie de Still de l'adulte réfractaire au méthotrexate.

Amylose AA

L'amylose AA est une complication grave des rhumatismes inflammatoires chroniques mal contrôlés (polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthropathies). Les anti-TNF permettent de réduire l'activité de la maladie inflammatoire et donc la synthèse de protéine AA. Mais ils pourraient également permettre de contrôler la fibrillo-formation, et aussi réduire l'expression du récepteur de la superfamille des immunoglobulines appelée RAGE. Ces récepteurs non spécifiques captent les fibrilles amyloïdes, permettant leur accumulation, ce qui est responsable de la mort cellulaire. L'expression de ces récepteurs RAGE dépend du TNF α et de la charge amyloïde. Ainsi, les anti-TNF en diminuant la synthèse de protéine AA, en inhibant l'expression membranaire des récepteurs RAGE, pourraient réduire la cytotoxicité induite par l'amylose.

Trois articles récents confirment la possibilité d'amélioration des symptômes liés à l'amylose sous anti-TNF. Deux articles rapportent chacun une observation isolée, la première d'un TRAPS-syndrome associé à une amylose responsable d'un syndrome néphrotique [13]. Sous étanercept, la protéinurie a diminué rapidement et la scintigraphie à la substance P a montré une diminution des dépôts amyloïdes. La deuxième observation concerne une PR avec amylose rénale chez qui la protéinurie régresse sous infliximab [14]. Enfin, le Club Rhumatismes et Inflammation a coordonné une étude rétrospective française concernant 15 cas de rhumatismes inflammatoires avec amylose secondaire AA touchant les reins. Dix malades ont été traités par infliximab, 4 par étanercept et 1 a reçu successivement les deux traitements [15]. La tolérance des anti-TNF a été bonne chez ces malades présentant souvent une atteinte pluriviscérale de la maladie amyloïde. L'amylose a continué à progresser chez 7 patients. La fonction rénale et la protéinurie ont été stabilisées chez 5 patients. Enfin, chez 3 patients (2 traités par infliximab et 1 par étanercept), nous avons observé une diminution de plus de 80 p. 100 de la protéinurie associée à une amélioration de la fonction rénale. Chez ces 3 patients, la protéinurie a commencé à diminuer rapidement après le début du traitement. Deux des trois patients présentaient aussi une diarrhée en rapport avec une atteinte digestive de l'amylose, qui a disparu sous anti-TNF. Nous n'avons pas de preuve de diminution de la quantité des dépôts amyloïdes car les patients n'ont pas été rebiopsiés et nous ne disposons pas en France, pour l'instant, de la scintigraphie à la substance P. La diminution rapide de la protéinurie chez ces trois patients laisse penser que le mécanisme d'action des anti-TNF ne passe pas seulement par une diminution de l'importance des dépôts amyloïdes.

Ces résultats très encourageants incitent à proposer dans cette indication une étude contrôlée comparant les anti-TNF au traitement de référence le plus souvent

utilisé dans l'amylose AA, à savoir le Chloraminophène. Enfin, l'intérêt dans l'amylose AL pourrait aussi être discuté compte tenu de la gravité de cette affection.

EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DU TNF α

Réactions à l'injection

Avec l'éta-nercept, la rougeur cutanée est fréquente après l'injection SC : 20 à 40 p. 100 des cas. Cependant, ces réactions cutanées sont toujours bénignes, et le plus souvent sont présentes uniquement au début du traitement.

Dans les deux grands essais cliniques ayant évalué l'infliximab : ATTRACT dans la PR [1] et ACCENT I dans la maladie de Crohn [4], environ 25 p. 100 des patients ont présenté au moins une fois une réaction d'intolérance à la perfusion IV. Cependant, celles-ci étaient le plus souvent mineures : éruption cutanée, fièvre. Les réactions graves : érythrodermie, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension, n'étaient présentes que chez 0,3 à 1 p. 100 des patients. Il est intéressant de constater que les réactions d'intolérance sont deux fois plus fréquentes dans l'étude ACCENT I, qui n'utilisait un immunosuppresseur associé que chez un quart des malades environ, par rapport à l'étude ATTRACT où le méthotrexate était systématiquement administré en association à l'infliximab. Ces réactions d'intolérance sont plus fréquentes en présence d'anticorps anti-infliximab, lesquels apparaissent plus souvent en l'absence de traitement immunosuppresseur associé.

Infections

INFECTIONS BACTÉRIENNES

Dans aucune des études cliniques évaluant l'infliximab, l'adalimumab ou l'éta-nercept, il a été noté une augmentation statistiquement significative des infections bactériennes, qu'elles soient bénignes ou graves. Il faut uniquement noter une augmentation non significative des infections des voies aériennes supérieures. Des infections bactériennes graves et inhabituelles ont été cependant signalées, notamment des épisodes de fasciites nécrosantes.

TUBERCULOSE

Il s'agit actuellement du principal effet secondaire de l'infliximab. Depuis l'article du *New England Journal of Medicine* de septembre 2001 qui décrivait 70 cas [16], il est établi qu'il existe une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez les patients traités par infliximab. Au 1^{er} janvier 2002, 155 cas ont été décrits, seulement quatre pendant les études cliniques et 151 après la commercialisation (données de Schering-Plough). Cela souligne la nécessité absolue d'un suivi très étroit après la commercialisation de ces nouveaux médicaments pour déceler des effets secondaires rares. Trois éléments caractérisent ces tuberculoses :

- une grande fréquence des formes extrapulmonaires (55 p. 100 des cas) ;
- une plus grande fréquence des tuberculoses en Europe alors que 80 p. 100 des malades traités sont aux États-Unis, 70 p. 100 des tuberculoses apparaissent hors des États-Unis et essentiellement en Europe ;

– une rapidité d'apparition de la tuberculose après la mise en route de l'infliximab (72 p. 100 des cas dans les trois premières perfusions, 94 p. 100 des cas dans les 6 premières perfusions).

Le risque de tuberculose apparaît aussi augmenté avec l'autre anticorps monoclonal anti-TNF récemment disponible, l'adalimumab. L'expérience de l'éta nercept semble différente. 117 000 patients ont été traités dans le monde au 30 septembre 2001, ce qui correspond à 138 000 patients/années. Treize cas de tuberculoses ont été rapportés, 8 aux États-Unis et 5 en Europe [17]. Compte tenu de l'incidence de la tuberculose aux États-Unis, le nombre de cas attendus dans ce pays était de 11 et le nombre de cas observés a été de 8. Il ne semble donc pas exister d'augmentation de l'incidence de la tuberculose sous éta nercept aux États-Unis. De plus, la survenue des cas de tuberculoses est étalée dans le temps après l'introduction du médicament et ne semble donc pas directement en relation avec lui. Cependant, il faut cependant rester prudent car, comme il a été rappelé, l'incidence de la tuberculose est nettement supérieure en Europe et l'éta nercept a été moins utilisé que l'infliximab en Europe. Cette différence de risque entre le récepteur soluble et les anticorps monoclonaux pourrait être le reflet d'un effet différent des deux médicaments sur les monocytes macrophages, le premier entraînant une lyse complément-dépendante de ceux-ci après fixation sur le TNF, et le deuxième n'ayant pas cet effet.

Quelles ont été les réactions en France à ce problème de tuberculose ? En 2001, s'est constitué le groupe RATIO : « Recherche sur les Anti-TNF Alpha et les Infections Opportunistes », sous l'égide de quatre sociétés savantes : l'APPIT (Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale), la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française), la SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie) et la SFR (Société Française de Rhumatologie). Ce groupe RATIO a élaboré des recommandations concernant le dépistage et le traitement de tuberculoses latentes chez des patients devant être traités par anti-TNF α . Ces recommandations forcément discutables sur un sujet aussi difficile que la tuberculose mais qui ont le mérite d'être pratiques, ont été validées par l'AFSSAPS et envoyées récemment à tous les prescripteurs d'inhibiteurs du TNF α [18] (disponibles sur le site du CRI).

AUTRES INFECTIONS OPPORTUNISTES

D'autres infections opportunistes : pneumocystose, histoplasmosse, aspergillose, listériose ont été décrites de façon exceptionnelle avec l'infliximab.

Apparition d'auto-anticorps et d'autres maladies auto-immunes

Une surprise a été de constater, dans l'essai « ATTRACT » évaluant l'infliximab dans la PR, l'apparition d'anticorps antinucléaires chez environ 60 p. 100 des malades et d'anticorps anti-ADN double brin chez 15 p. 100 d'entre eux [1]. Les anticorps anti-ADN double brin apparaissent aussi chez des malades traités pour d'autres pathologies : 12 p. 100 dans ACCENT I [4] (maladie de Crohn) et environ 20 p. 100 chez des patients traités pour spondylarthropathie [5]. L'apparition d'anticorps anti-ADN a également été rapportée chez 5 p. 100 des patients traités par éta nercept [2].

Quelques cas de syndromes lupiques toujours réversibles à l'arrêt du traitement ont été décrits : 5 avec l'infliximab pendant les études cliniques, 6 avec l'éta nercept après commercialisation [19].

Une interprétation possible de ces faits est la suivante : l'inhibition du TNF α entraîne une diminution des cytokines de type TH1 : IL-2 et IFN γ , ce qui favoriserait une augmentation des cytokines de type TH2 : IL-4 et IL-10, jouant un rôle dans le lupus et la sécrétion des anticorps anti-ADN double brin. Cela souligne bien la prudence qu'il convient d'avoir quand on modifie le système cytokinique. Compte tenu du fait que ces réactions sont purement biologiques et qu'elles apparaissent quelle que soit la pathologie concernée, la présence d'anticorps anti-nucléaires (observée dans 20 à 40 p. 100 des cas de PR) n'est pas une contre-indication à la mise sous anti-TNF α .

Épisodes de démyélinisation

Avec l'infliximab, quelques cas d'exacerbation de sclérose en plaques (une dizaine) ont été décrits [20]. Une méningite aseptique a également été rapportée [21]. Les observations de démyélinisation semblent plus fréquentes avec l'éta-nercept : 17 cas rapportés [20]. Aujourd'hui, on considère qu'un antécédent de sclérose en plaques ou de maladie démyélinisante du système nerveux central est une contre-indication à l'utilisation des anti-TNF α .

Cancer et lymphome

À ce jour, il n'y a aucune augmentation de l'incidence des cancers, et en particulier des lymphomes, dans les études cliniques évaluant l'infliximab ou l'éta-nercept [22]. Il faut cependant rester très vigilant car le recul de ces études n'est, pour l'instant, qu'au maximum de quatre à cinq ans. Une publication récente collige 26 cas (et même 68 cas dans l'addendum) de lymphomes survenus chez des patients traités par anti-TNF [23] ; mais il est aujourd'hui impossible de dire si l'incidence est ou non augmentée.

CONCLUSION

Les inhibiteurs du TNF α ont transformé le pronostic des formes réfractaires de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthropathie. De nouvelles indications commencent à émerger dans le domaine des maladies systémiques et les vascularites. Dès qu'une nouvelle indication semble intéressante, il est indispensable de débiter rapidement des essais contrôlés versus placebo ou traitement de référence. Enfin, si ces molécules représentent un progrès thérapeutique extraordinaire, il faut rester très vigilant sur leurs effets à long terme en ce qui concerne un éventuel risque d'augmentation des infections et des cancers.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAINI R, ST CLAIR EW, BREEDVELD F et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*, 1999, **354**, 1932-1939.

2. WEINBLATT ME, KREMER JM, BANKHURST AD et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 253-259.
3. WEINBLATT ME, KEYSTONE EC, FURST DE et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate : the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 35-45.
4. HANAUER SB, FEAGAN BG, LICHTENSTEIN GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 1541-1549.
5. BRANDT J, HAIBEL H, CORNELY D et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 1346-1352.
6. MEASE PJ, GOFFE BS, METZ Y et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis : a randomised trial. *Lancet*, 2000, **356**, 385-390.
7. STEINFELD SD, DEMOLS P et al. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome : a pilot study. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 2371-2375.
8. BARTOLUCCI P, RAMANOELINA J, COHEN P et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides : an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology*, 2002, **41**, 1126-1132.
9. CANTINI F, NICCOLI L, SALVARANI C et al. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab : report of four cases. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 2933-2935.
10. STONE JH, UHLFELDER ML, HELLMANN DB et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis : a six-month open-lated trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 1149-1154.
11. SFIKAKIS PP, THEODOSSIADIS PG, KATSIARI CG et al. Effect of Infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet*, 2001, **358**, 295-296.
12. HUSNI ME, MAIER AL, MEASE PJ et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 1171-1176.
13. DREWE E, McDERMOTT EM, POWELL RJ. Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1044-1045.
14. ELKAYAM O, HAWKINS PN, LACHMANN H et al. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 2571-2473.
15. GOTTENBERG JE, MERLE-VINCENT F, BENTABERRY F et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides : a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 2019-2024.
16. KEANE J, GERSHON S, WISE RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α - neutralizing agent. *N England J Med*, 2001, **345**, 1098-1104.
17. WALLIS WJ, BURGE DJ, HOLMAN J et al. Infection reports with etanercept (Enbrel®) therapy. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, S78.
18. SALMON S, on behalf of the GTI 1 and APSSAPS 2. Recommendations about the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Joint Bone Spine*, 2002, **69**, 170-172.
19. SHAKOOR N, MICHALSKA M, HARRIS CA et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet*, 2002, **359**, 579-580.
20. MOHAN N, EDWARDS ET, CUPPS TR et al. demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 2862-2869.
21. MAROTTE H, CHARRIN JE, MIOSSEC P. Infliximab-induced aseptic meningitis. *Lancet*, 2001, **358**, 1784.
22. MORELAND LW, COHEN SB, BAUMGARTNER SW et al. Long term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2001, **28**, 1238-1244.
23. BROWN SL, GREENE MH, GERSHON SK et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development : twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 3151-3158.