

Mise au point

Anti-TNF α en rhumatologie : conséquences en réanimation

Anti-TNF α in rheumatology: consequences in reanimation

J. Sany

CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 05, France

Disponible sur internet le 07 juillet 2006

Résumé

Les anti-TNF α donnent de remarquables résultats dans les formes sévères de certains rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, sur le plan clinique, biologique et radiologique. Néanmoins leur effet est suspensif et le traitement doit être prolongé. Les anti-TNF α facilitent les infections diverses, dont certaines sont opportunistes. Des tuberculoses graves, parfois mortelles, ont été rapportées surtout avec les anticorps monoclonaux anti-TNF. Le tableau clinique de ces infections est trompeur car modifié par le traitement anti-TNF. Ces infections peuvent conduire certains patients dans les services de réanimation. La prescription et le suivi de ces biothérapies doivent être particulièrement attentifs.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Anti-TNF alpha give excellent results in severe forms of some inflammatory arthritides such as rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, on clinical, biological and radiological aspects. However their effect is suspensive and the treatment must be prolonged. Anti-TNF alpha facilitate various infections, including opportunistic infections. Severe tuberculosis, sometimes lethal have been reported, especially with monoclonal anti-TNF antibodies. The clinical presentation of these infections is atypical because it is modified by anti-TNF treatment. These infection can bring some patients to reanimation departments. The prescription and follow-up of these biotherapies must be very careful.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Biothérapies anti-TNF α ; Infections ; Tuberculose ; Rhumatismes inflammatoires

Keywords: Anti-TNF α biotherapies; Infections; Tuberculosis; Inflammatory arthritides

1. Introduction

Les progrès de l'immunopathologie et de la biologie moléculaire ont permis depuis quelques années le développement de substances ciblées ou biothérapies [1]. Elles ont pu être créées grâce à l'amélioration de nos connaissances du mécanisme des lésions articulaires de certains rhumatismes inflammatoires chroniques graves comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou la spondylarthrite ankylosante.

Les stratégies utilisées sont nombreuses ; elles font souvent appel à des anticorps monoclonaux dirigés contre les lympho-

cytes T ou B ou une cytokine le TNF α par exemple (Tableau 1) [2]. Elles utilisent également des récepteurs solubles ou des antagonistes du récepteur de certaines cytokines comme l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (anakinra). Il est également possible de cibler la signalisation cellulaire en bloquant le deuxième signal de la réponse immunitaire entre les lymphocytes T et les cellules dendritiques (CTLA4 Ig : abatacept) (Tableau 1). Certaines de ces biothérapies sont encore au stade de l'évaluation, d'autres comme les anti-TNF α et l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 sont commercialisées et largement employées en pratique rhumatologique.

Parmi ces nombreuses biothérapies les mieux connues sont celles dirigées contre le TNF α , cytokine clé dans l'immunopathologie de certains rhumatismes inflammatoires comme la PR et la spondylarthrite ankylosante. Il est important de souligner

Adresse e-mail : j-sany@chu-montpellier.fr (J. Sany).

Tableau 1
Principales biothérapies utilisées en rhumatologie

Anticorps monoclonaux
<i>Anticorps monoclonaux antilymphocytes T</i>
<i>Anticorps monoclonaux antilymphocytes B (rituximab)</i>
<i>Anticorps monoclonaux anti-TNF (infliximab, adalimumab)</i>
<i>Anticorps monoclonaux anti-IL6 (MRA, tocilizumab)</i>
Récepteurs solubles du TNF α (etanercept)
Antagoniste du récepteur de l'IL-1 (anakinra)
Blockage du deuxième signal de la réponse immunitaire (CTLA4Ig : abatacept)

que toutes ces biothérapies exposent à un risque infectieux plus ou moins important qu'il est indispensable d'avoir à l'esprit lorsque l'on prescrit ce type de produit.

2. Les biothérapies anti-TNF α

Le TNF α joue un rôle majeur dans la genèse des lésions articulaires des rhumatismes inflammatoires chroniques. Il agit de manière synergique avec l'interleukine 1 et a des relations étroites avec d'autres cytokines comme l'interleukine 6 qui occupe aussi une place importante au cours de l'inflammation. TNF α et interleukine 1 jouent un rôle majeur dans la synovite rhumatoïde et dans le mécanisme des lésions cartilagineuses et osseuses observées dans certaines maladies articulaires. On trouve un taux élevé de TNF α dans la synoviale et le sang de certains malades atteints de PR ou de spondylarthrite ankylosante. Le TNF α peut être considéré comme le chef d'orchestre des cytokines pro-inflammatoires [2]. Il est ubiquitaire et a de multiples activités à la fois sur l'inflammation, l'attraction lymphocytaire et monocyttaire, la résorption osseuse, l'angiogenèse ; il a également des effets systémiques entraînant de la fièvre et une cachexie. Il joue aussi un rôle important dans la lutte contre l'infection. Cela explique que l'inhibition plus ou moins importante de cette cytokine puisse entraîner des complications infectieuses parfois redoutables.

Néanmoins, les inhibiteurs du TNF α sont d'un intérêt majeur et constituent une avancée thérapeutique remarquable dans le traitement moderne des formes graves de PR et de spondylarthrite ankylosante. L'avènement de ces traitements est sans aucun doute une grande étape dans l'histoire de la rhumatologie.

3. Les biothérapies anti-TNF α actuellement commercialisées

On peut moduler le TNF α soit par des anticorps monoclonaux anti-TNF α , soit en utilisant les récepteurs solubles de cette même cytokine.

On dispose actuellement de deux anticorps monoclonaux anti-TNF α qui sont utilisés en pratique rhumatologique : l'infliximab et l'adalimumab.

3.1. L'infliximab

Commercialisé sous le nom de Remicade[®] en France depuis août 2001 (laboratoires Schering-Plough), l'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique. C'est une IgG1 kappa qui

a une demi-vie de dix jours. Il est utilisé par voie intraveineuse sous forme de perfusion lente (deux heures) à la posologie habituelle de 3 mg/kg chez l'adulte. Ces perfusions sont répétées à la deuxième, la sixième semaines puis toutes les huit semaines. En cas de diminution de l'efficacité du produit, les perfusions peuvent être rapprochées tous les mois et demi et on peut éventuellement dans un deuxième temps augmenter la posologie à 5 mg/kg. Il faut associer systématiquement du méthotrexate au Remicade[®] pour éviter l'apparition d'anticorps antichimériques et pour diminuer la clairance du Remicade[®].

3.2. L'adalimumab

Commercialisé sous le nom d'Humira[®] (laboratoires Abbott), L'adalimumab est un anticorps monoclonal totalement humain. C'est une IgG1 dont la demi-vie est de 12 jours et qui s'administre à la posologie de 40 mg par voie sous-cutanée tous les 15 jours.

L'utilisation de récepteurs solubles du TNF α fait appel à l'*etanercept* commercialisé sous le nom d'Enbrel[®] (laboratoires Wyeth). C'est une protéine de fusion comportant d'une part le fragment Fc d'une IgG1 humaine et d'autre part, deux molécules du récepteur soluble p75 du TNF α . Cette protéine de fusion entièrement réalisée par génie génétique a une demi-vie moyenne de 115 heures. Il s'utilise par voie sous-cutanée à raison de deux injections de 25 mg ou une injection de 50 mg par semaine.

Ces produits sont indiqués dans les formes sévères de PR de l'adulte ou d'arthrites juvéniles idiopathiques n'ayant pas répondu au méthotrexate, dans les spondylarthrites ankylosantes sévères ne répondant pas aux traitements habituels, dans certaines formes de rhumatismes psoriasiques, dans le psoriasis sévère et (en dehors de l'autorisation de mise sur le marché) dans des maladies auto-inflammatoires comme la maladie périodique et les syndromes voisins, dans certaines vascularites, uvéites et dans la maladie de Behcet.

Qu'il s'agisse d'anticorps monoclonaux [3–8] ou de récepteurs solubles [9], ces agents modulant le TNF α ont prouvé, dans le cadre d'études en double insu contre placebo, en monothérapie ou le plus souvent en association avec le méthotrexate une remarquable efficacité clinique et biologique dans environ 70 % des cas. L'efficacité se traduit par une amélioration souvent spectaculaire et parfois très rapide de la qualité de vie accompagnée d'une régression de l'atteinte articulaire. Certains patients peuvent reprendre leur travail et même les activités sportives. Parallèlement à l'effet clinique, on note une régression rapide du syndrome biologique inflammatoire avec normalisation de la protéine-C-réactive en quelques semaines. L'évolution radiographique est arrêtée par ces produits ce qui est un fait nouveau dans le domaine de la rhumatologie [1,10–12]. Au total, ces substances constituent une avancée thérapeutique majeure et peuvent être considérées comme une véritable révolution thérapeutique en rhumatologie.

Malheureusement, leur effet n'est que suspensif, la maladie articulaire reprenant le plus souvent son cours quelques semaines après l'interruption du produit. Il faut donc envisager des

traitements prolongés. Par ailleurs, les patients traités par ce type de biothérapie ont en général un rhumatisme inflammatoire sévère ; ces patients sont plus enclins aux infections que les autres. De plus, ils sont presque toujours traités par des corticoïdes ou des immunosuppresseurs comme le méthotrexate, l'azathioprine ou le leflunomide. Tout cela explique la gravité parfois majeure des effets indésirables infectieux de ce groupe de produits même s'ils sont, fort heureusement, très rares.

4. Effets indésirables des biothérapies anti-TNF α

On distingue des effets généraux et des effets locaux.

4.1. Les effets généraux

Ils ne concernent que l'infliximab qui est administré par perfusion intraveineuse. En effet, ce produit peut entraîner des réactions générales à type de céphalées, de fièvre, de nausées, de modification tensionnelle, parfois mais rarement de bronchospasmes ou de manifestations allergiques diverses notamment à type d'urticaire. La fréquence de ces troubles est de l'ordre de 20 % mais ils ne nécessitent l'interruption ou l'arrêt du traitement que dans 2,6 % des cas. La perfusion doit toujours être réalisée en milieu hospitalier ou en clinique sous stricte surveillance médicale. Néanmoins, ces effets indésirables régressent en général sans séquelle, le plus souvent en réduisant simplement la vitesse de perfusion ou parfois en administrant un corticoïde ou un antihistaminique. Il a été montré que la prémédication par un corticoïde n'avait pas d'effet préventif sur les effets indésirables de l'infliximab [13,14]. Certains effets indésirables peuvent apparaître dans les heures qui suivent le traitement et exceptionnellement de manière retardée plusieurs jours après (1,4 % des cas).

4.2. Les effets indésirables locaux

Ce sont des réactions aux points d'injection sous-cutanée de l'Enbrel[®] ou de l'Humira[®] dont la fréquence varie de 19,5 à 23 %. Ces réactions sont bénignes et ne nécessitent pratiquement jamais l'interruption du traitement.

4.3. Infections

Les infections constituent l'effet indésirable le plus préoccupant des biothérapies anti-TNF α même si les formes graves sont relativement rares. Il faut distinguer les données rapportées dans le cadre d'études contrôlées et celles provenant du suivi post-marketing. Dans l'étude ATTRACT, sur 428 PR traitées par méthotrexate associé ou non à l'infliximab, on note des infections sévères chez 8 % des malades recevant le méthotrexate seul contre 6 % de ceux recevant l'association méthotrexate–infliximab [3]. En juin 2001, sur 115 000 malades traités par infliximab, on notait 0,2 % d'infections, une hospitalisation pour infection dans 0,09 % des cas et un décès secondaire à une infection chez 0,01 % des patients. Avec

l'étaercept, Moreland et al. [15] dans une série de 713 PR suivies 36 mois notent une fréquence d'infections sévères exprimée en patients/année de 1,86 pour le placebo et 1,82 pour l'étaercept. Genovese et al. [16] sur 424 PR évoluant depuis un an ou moins notent 1,70 infection sévère/année chez les patients traités par méthotrexate seul et 1,39 infection sévère/année chez les patients traités par étaercept seul ($p < 0,01$). Dans l'étude STAR [7], on rapporte sous adalimumab une infection sévère chez 1,3 % des patients traités par ce produit contre 1,9 % chez ceux recevant du placebo. On sait que la fréquence des infections est augmentée au cours de la PR grave, surtout si le patient est traité par des corticoïdes et que les infections constituent une cause de mortalité dans cette maladie. Cela est connu depuis de nombreuses années, bien avant l'avènement des agents anti-TNF α .

Les infections observées sous anti-TNF α sont en pratique courante souvent bénignes : il s'agit volontiers d'infections des voies aériennes supérieures, de sinusites, parfois d'angines et de quelques infections cutanées ou urinaires. Quelques cas d'herpès ou de zona ont été rapportés. Néanmoins, certaines infections peuvent être graves, d'évolution défavorable, parfois mortelles. On a décrit de rares infections opportunistes : tuberculose, listériose, candidose, aspergillose, pneumocystose, histoplasmoses. Il faut donc rester très vigilant sur les complications infectieuses potentielles de ces traitements qu'elles soient virales ou bactériennes. Certaines de ces infections peuvent conduire le patient dans des services de réanimation. Il importe alors de connaître le traitement immunosuppresseur reçu par le patient. En cas de biothérapies anti-TNF α , le type du produit et sa demi-vie sont importants. En effet, on ne dispose pas d'antidote. On sait que les anticorps monoclonaux anti-TNF α et notamment l'infliximab peuvent entraîner une lyse des macrophages qui constituent le granulome tuberculeux libérant ainsi du bacille de Koch dans l'organisme et facilitant l'éclosion d'une tuberculose grave [17]. Par ailleurs, la forte avidité des anticorps vis-à-vis du TNF α explique peut-être aussi la plus grande fréquence de la tuberculose avec ce type de produit qu'avec l'étaercept. La demi-vie du produit intervient aussi : la demi-vie de l'étaercept est beaucoup plus courte que celle des anticorps monoclonaux qui varie de 10 à 12 jours ce qui peut, dans le cadre d'une infection grave, être un avantage [1].

Les récepteurs solubles du TNF α agissent par inhibition compétitive du TNF en se combinant dans la circulation au TNF et empêchent ce dernier de rejoindre sa cible cellulaire. Ils reproduisent ainsi un mécanisme physiologique de la régulation du TNF α . L'étaercept peut aussi se fixer sur le récepteur Fc et sur la lymphotoxine α .

Il faut en particulier connaître la possibilité de voir apparaître une tuberculose chez des patients traités par anti-TNF α [18]. On a rapporté 204 tuberculoses sur 271 152 patients traités par infliximab et 13 cas de tuberculose sur 117 000 patients traités par étaercept. Les tuberculoses apparaissant sous infliximab surviennent souvent au début du traitement, volontiers mais non exclusivement dans les trois premiers mois. Il ne s'agit pas forcément de la réactivation d'une tuberculose ancienne. Une fois sur deux, ce sont des tuberculoses non pul-

monaires, très atypiques qui peuvent être pleurales, péricardiques, génitales, péritonéales, ganglionnaires ou rénales. Le diagnostic est souvent très difficile et l'évolution peut être défavorable et mortelle. Il est donc essentiel de dépister les patients à risque. Ce sont ceux qui ont un antécédent tuberculeux, une intradermoréaction à la tuberculine supérieure à 5 mm et un contage tuberculeux. Avant de commencer un traitement par anti-TNF α , il est impératif de disposer d'une radiographie pulmonaire. L'apparition d'une tuberculose nécessite évidemment l'interruption provisoire du traitement anti-TNF α qui ne sera repris qu'après quelques mois de traitement antituberculeux, si l'anti-TNF α est vraiment indispensable. Dans certains cas, un traitement antituberculeux dit d'épreuve peut être mis en route si la gravité de la situation clinique le justifie. Le groupe de Recherche sur les Anti-TNF et les infections opportunistes (Ratio) et l'Afssaps ont émis à ce sujet des recommandations (Tableau 2). Ces dernières semblent être efficaces puisqu'un travail récent montre une diminution de la fréquence des tuberculoses induites par les anti-TNF α de 78 % depuis la mise en route de ces précautions simples [19]. Néanmoins, il faut rester très vigilant car le risque relatif de tuberculose dans une population de patients atteints de PR non traités par anti-TNF α est de 2 et il passe à 4 lorsqu'un traitement par anti-TNF α est mis en route.

4.4. Induction d'affections néoplasiques

Le nombre de néoplasies observées chez les malades traités par anti-TNF α n'est pas supérieur à celui attendu, cela avec un recul de cinq ans. Concernant les lymphomes, leur fréquence est augmentée au cours de la PR notamment dans les formes sévères et anciennes. Sur une cohorte de 18 572 PR suivies deux ans, on note un rapport d'incidence standardisée de 1,9 alors que sous anti-TNF α ce rapport est de 2,9 pour l'ensemble des anti-TNF α [20]. L'interprétation de ces chiffres est difficile ; certains se demandent si les anti-TNF augmentent la fréquence de lymphomes ou au contraire s'ils ne la diminuent pas puisqu'ils pourraient être encore plus fréquents dans les formes

Tableau 2
Tuberculose et Remicade® : recommandations du Ratio et de l'Afssaps

Patients à risque
antécédents de tuberculose (personnel ou parmi les proches)
IDR tuberculine > 5 mm
Séquelles tuberculeuses importantes
Tuberculose active
Différer le traitement
Dépistage des patients à risque
Interrogatoire : BCG, intradermoréaction, contage
Radiographie pulmonaire
Tuberculose latente
Chimioprophylaxie antituberculeuse
Rifadine 10 mg/kg + pirilène 20 mg/kg pendant deux mois
Rifadine + rimifon 4 mg/kg ou rifinah pendant trois mois
Tuberculose survenant pendant le traitement par Remicade®
Arrêt du Remicade®, trithérapie : neuf mois à un an
Reprise Remicade® au minimum : deux mois après le début du traitement
Dans tous les cas
Information du malade et suivi attentif.
Fréquence des tuberculoses non pulmonaires

sévères de PR qui sont justement les indications des anti-TNF α [21].

4.5. Autres effets indésirables

On observe parfois l'apparition d'anticorps antinucléaires et anti-ADN natif. D'exceptionnels cas de lupus induit résolutifs à l'arrêt du traitement ont été rapportés [22]. On a également signalé quelques cas de vascularite, de psoriasis, parfois de névrites optiques en rapport avec un syndrome de démyélinisation, l'apparition d'anticorps anticardiolipines et d'exceptionnelles observations de pancytopenie et d'aplasie médullaire sous étanercept (12 cas sur plus de 130 000 malades traités).

5. Précautions à prendre lors de la mise en route d'un traitement par un anti-TNF α

Il importe en premier lieu de vérifier l'absence de toute contre-indication. Les contre-indications des anti-TNF α sont indiquées dans le Tableau 3.

Il importe d'informer le patient sur la nécessité d'un suivi clinique et biologique régulier : il est en pratique souhaitable que le médecin généraliste puisse voir le malade au moins une fois par mois et le rhumatologue tous les trois mois. Les anti-TNF α sont de prescription médicale initiale hospitalière. Cette prescription est à renouveler par un médecin hospitalier tous les six mois ce qui assure un suivi régulier. Il faut s'assurer avant de prescrire de l'absence de toute contre-indication, de l'absence de foyers infectieux en réalisant notamment une radiographie panoramique dentaire et une analyse d'urine et une radiographie systématique des poumons à la recherche d'éventuelles lésions tuberculeuses passées inaperçues. Il faut également faire une intradermoréaction à la tuberculine à 10 unités. Si elle est positive et dépasse 5 mm, une procédure particulière devra être mise en route avant de commencer le traitement (Tableau 2). Il faut par ailleurs que le patient soit informé sur le risque infectieux que fait courir ce type de traitement et lui conseiller de consulter au moindre doute notamment s'il a une fièvre sans cause évidente. Toutes les plaies même bénignes doivent être systématiquement désinfectées. Il faut se rappeler que la présentation clinique des infections qu'elles soient banales ou tuberculeuses est totalement différente du tableau clinique habituel car les anti-TNF α modifient la réponse immunitaire et les signes cliniques. Ainsi, par exemple, toute altération de l'état général qui ne fait pas preuve chez un patient traité par anti-TNF α doit déclencher immédiatement

Tableau 3
Contre-indications des anti-TNF α

Infections aiguës ou chroniques évolutives : bactériennes, virales, mycosiques ou tuberculeuse.
Infection grave antérieure y compris tuberculeuse.
Maladie démyélinisante, névrite optique.
Maladies hématologiques et lymphoïdes.
Néoplasies récentes (moins de cinq ans).
Insuffisance cardiaque congestive.
Maladies facilitant les infections (diabète sucré grave).
Grossesse et allaitement.

des explorations complémentaires à la recherche d'une tuberculose profonde. Il faut éviter les vaccins vivants : BCG, fièvre jaune, poliomyélite per os ; en pratique c'est la même procédure qu'avec le méthotrexate. La grossesse n'est pas indiquée au cours d'un traitement par anti-TNF α même si ces produits ne sont pas tératogènes. Les réseaux tels que par exemple le réseau « Polyarthrite rhumatoïde-Languedoc Roussillon » peuvent jouer un rôle important dans le suivi de ces patients [1].

6. Conclusion

Au total, l'apport des nouvelles biothérapies notamment des TNF α en rhumatologie doit être considéré comme majeur même s'il existe quelques facteurs limitants qui sont le coût (11 000 à 15 000 euros/patient par an), l'effet uniquement suspensif de ces traitements et surtout le risque infectieux ainsi que certains effets secondaires tardifs potentiels encore inconnus. Ces produits sont susceptibles de donner aux patients atteints de rhumatismes inflammatoires graves une qualité de vie tout à fait remarquable mais il ne faut pas perdre de vue lors de leur prescription le risque infectieux en pesant soigneusement le rapport bénéfice/risque avant de prendre une décision.

Références

- [1] Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Conception actuelle. Paris: John Libbey Eurotext; 2003.
- [2] Feldmann M, Bremman FM, Maini R. Cytokines in autoimmune disorders. *Int Rev Immunol* 1998;17:217–28.
- [3] Lipsky PE, Van Der Heijde DM, Saint Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
- [4] Saint Clair EW, Van Der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432–43.
- [5] Maini RN, Breedvel FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1051–65.
- [6] Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, 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.
- [7] Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D. Adalimumab a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563–71.
- [8] Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannebaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400–11.
- [9] Klareskog L, Van Der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.
- [10] Smolen JS, Van Der Heijde D, Emery P. Infliximab inhibits radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis regard less of clinical response after 54 week treatment. *Ann Rheum Dis* 2004;63(suppl I) :260.
- [11] Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, Van Der Heijde D, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1020–30.
- [12] Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:27–35.
- [13] Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen C, Zaltini S, Trape G. Study of the tolerance of Infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1647–9.
- [14] Wasserman MJ, Weber JA, Guthrie JA, Bykerk VP, Lee P, Keystone EC. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol* 2004;31:1912–7.
- [15] Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindal EA, Fleischmann RM, Bulpitt MD. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999;130:478–86.
- [16] Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MA, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443–50.
- [17] Beenhouwer D, Wallis R, Broder M, Furst DE. Mechanisms of action of tumor necrosis factor antagonist and granulomatous infections. *J Rheumatol* 2004;31:1888–92.
- [18] Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986–92.
- [19] Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez 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;52:1766–72.
- [20] 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;50:1740–51.
- [21] Symmons DP, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer. *Arthritis Rheum* 2004;50:1703–6.
- [22] De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van Den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2192–201.