



Utilisation des anti-TNF α autres indications

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Alors que les anti-TNF α ne sont pas indiqués dans le lupus érythémateux disséminé et se sont avérés inefficaces dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, ils peuvent avoir un intérêt dans les formes réfractaires de certaines maladies autoimmunes (poly- ou dermatomyosite...), de vascularites primitives ou secondaires, de certaines pathologies inflammatoires chroniques (sarcoïdose, maladie de Still...) ou auto-inflammatoires (TRAPS), en ayant par ailleurs à l'esprit que certaines d'entre elles peuvent constituer des effets secondaires à l'utilisation des anti-TNF α dans ses indications principales (voir fiche « réactions paradoxales »). Leur utilité est également soulignée dans les syndromes de chevauchement ou les associations de maladies autoimmunes, notamment celles dont les manifestations articulaires sont au premier plan comme c'est souvent le cas dans le rhupus (association PR et lupus).

Dans la plupart des cas, les anti-TNF α sont proposés au mieux en 2ème ligne après échec de la corticothérapie et/ou d'un immunosuppresseur non spécifique.

Maladies auto-immunes

Les antagonistes du TNF α pourraient avoir un intérêt dans certaines connectivites comme les myosites.

Lupus érythémateux disséminé (LED)

Le TNF α joue un rôle dans la genèse des lésions tissulaires lupiques notamment rénales. L'infliximab a donc été proposé aux LED compliqués de glomérulonéphrite résistante aux glucocorticoïdes et à plusieurs immunosuppresseurs. **En dépit d'une augmentation des titres d'anti-ADN et d'anti-cardiolipine, en règle transitoire, aucune poussée de la maladie n'a été observée dans plusieurs séries dont la plupart sont toutefois issues de la même équipe (1-4).**

Au contraire, l'infliximab administré en cure courte (en règle 4 perfusions) a permis une réduction de l'activité de la maladie selon l'indice SLEDAI, un contrôle de l'atteinte articulaire et une nette diminution de la protéinurie. La tolérance était satisfaisante sauf en cas de traitement prolongé. Dans la mesure où les anti-TNF α n'ont pas d'intérêt démontré dans l'atteinte rénale du lupus, leur utilisation dans le lupus ne peut pas être conseillée actuellement en dehors des associations PR/lupus avec manifestations rebelles aux traitements classiques.

Myosites inflammatoires idiopathiques

Des taux élevés d'ARNm du TNF α ont été mis en évidence dans le tissu musculaire de patients atteints de myosite, y compris la forme à inclusions. Les analyses immuno-

histochimiques ont ainsi détecté une forte expression de la cytokine dans les macrophages, l'endomysium et le pérимysium. En outre, des taux sériques élevés de ses récepteurs solubles ont été mesurés dans les formes actives (5). Enfin, une association d'un polymorphisme génétique du TNF α avec les dermatomyosites a été identifiée.

Dans la myosite à inclusions, l'impact de l'éta nercept sur la symptomatologie n'est pas convaincante (6). Dans les autres formes de myosite, plusieurs publications d'observations suggèrent l'efficacité de l'éta nercept et de l'infliximab (3–10 mg/kg).

Toutefois, dans plusieurs séries, les résultats sont contrastés. Les effets semblent plus marqués dans la polymyosite avec une amélioration parfois prolongée de l'asthénie et de la force musculaire, que dans la dermatomyosite où des aggravations du tableau clinique ont été observées (7-10).

En outre, en cas d'efficacité, celle-ci est souvent partielle et transitoire (3-4 mois), qu'il s'agisse de formes récentes ou avérées, résistantes aux immunosuppresseurs classiques. Il s'agirait donc avant tout d'un traitement inducteur, proposé en complément d'un immunosuppresseur classique, qui pourrait être utile à un sous-groupe de malades atteints de polymyosite. Actuellement, aucun facteur prédictif de réponse n'a été clairement identifié, si ce n'est peut être une forte élévation des CPK avant traitement dans une étude (8).

Sclérodémie systémique

L'effet bénéfique des anti-TNF α dans des modèles expérimentaux de fibrose pulmonaire, entité qui a des similitudes avec la fibrose de la sclérodémie, a incité à leur évaluation dans cette pathologie.

Dans une étude ouverte portant sur 16 malades atteints de sclérodémie systémique caractérisée par une atteinte cutanée diffuse évolutive, d'installation relativement récente, suivis pendant 6 mois, l'infliximab administré à la dose de 5 mg/kg en monothérapie a peu d'impact sur l'atteinte cutanée. Toutefois, une tendance à une amélioration transitoire ou à une stabilisation du score cutané de Rodnan modifié ainsi qu'une diminution des taux sériques de marqueurs impliqués dans la formation de la fibrose ont été mises en évidence. Un grand nombre de réactions à la perfusion a été noté, limitant l'évaluation de l'efficacité (11).

En revanche, des résultats encourageants, principalement sur l'atteinte articulaire, ont été obtenus avec l'éta nercept dans 2 séries de malades dont une constituée de syndromes de chevauchement polyarthrite/sclérodémie, sans toutefois d'influence significative sur les atteintes articulaire et pulmonaire (12).

Vascularites primitives

Vascularites des gros vaisseaux

Artérite à cellules géantes de Horton

Une forte expression du TNF α a été mise en évidence dans les macrophages et les cellules géantes qui infiltrent la paroi vasculaire ainsi qu'à proximité de la limitante élastique interne. Elle est corrélée au degré d'inflammation systémique (13). Quelques observations ont montré une efficacité des 3 anti-TNF α lorsqu'ils sont utilisés en cas de résistance à la corticothérapie, de corticodépendance ou dans des formes compliquées (névrite optique ischémique....).

En revanche, dans un essai contrôlé versus placebo, ayant évalué l'intérêt de l'infliximab (5 mg/kg) comme traitement d'entretien dans des artérites récemment diagnostiquées, en rémission sous glucocorticoïdes, les résultats sont négatifs, l'adjonction de l'anti-TNF α ne permettant pas de prévenir davantage les rechutes sur une période de 6 mois et de réduire la dose cumulée de glucocorticoïdes dans cette file active de 44 patients (14).

Des résultats similaires ont été observés dans la pseudo-polyarthrite rhizomélique dans le cadre d'un essai randomisé, contrôlé contre placebo, portant sur 51 malades suivis pendant 1 an (15). Cependant, un essai contrôlé de l'éta nercept dans la maladie de Horton suggère une épargne cortisonique chez les patients traités par anti-TNF α . L'adalimumab est en cours d'évaluation dans cette pathologie (essai HECTHOR). En attente de ces études en cours, l'intérêt des anti-TNF α semble restreint aux formes avérées résistantes à la corticothérapie de maladie de Horton ou de pseudo-polyarthrite rhizomélique (16).

Maladie de Takayasu.

Le TNF α joue un rôle essentiel dans la genèse de cette vascularite granulomateuse. Son niveau d'expression est élevé dans les cellules mononucléées du sang périphérique et notamment les lymphocytes T CD8+. Outre plusieurs cas cliniques isolés (dont 1 seule observation publiée avec l'adalimumab), 2 séries de 25 et 15 malades atteints d'artérite de Takayasu corticodépendante, réfractaire à au moins 2 immunosuppresseurs ont mis en exergue l'efficacité de l'éta nercept et surtout de l'infliximab (5 mg/kg) dans cette pathologie, en induisant une rémission dans 90% des cas. Celle-ci était totale dans 60% des cas, conduisant à l'arrêt de la corticothérapie voire de l'immunosuppresseur associé (50% des cas). Toutefois, l'arrêt de l'anti-TNF α se traduit par des rechutes fréquentes rapidement contrôlées après la réintroduction de l'anti-TNF α (17, 18).

Vascularites des petits vaisseaux médiées par les ANCA

Le rôle du TNF α dans la pathogénie des vascularites à ANCA est bien démontré. Les taux de TNF α et de récepteurs du TNF α sont élevés à la fois dans la circulation et au niveau des tissus lésés. Le TNF α est responsable d'une pré-activation des polynucléaires neutrophiles (PN) à l'origine d'une translocation à la membrane de la PR3 et de la MPO qui

se lie aux ANCA circulants. Cette liaison engendre d'une part une dégranulation des PN et d'autre part une phagocytose des PN par les macrophages, phénomènes à l'origine d'une libération de TNF α et de médiateurs qui induisent des lésions endothéliales.

Le TNF α est donc impliqué dans la phase initiale de la maladie mais aussi dans son entretien justifiant l'utilisation de molécules bloquant son action. À ce titre, les effets bénéfiques d'un anticorps monoclonal anti-TNF α ont été démontrés dans un modèle animal de vascularite autoimmune avec un impact sur les atteintes rénale et pulmonaire ainsi que sur la formation des granulomes (19).

En dépit d'un rationnel solide, les résultats cliniques sont mitigés pour l'infliximab qui n'a été évalué que dans des études ouvertes et décevantes pour l'éta nercept au travers d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en double-aveugle, menée chez 180 malades atteints de maladie de Wegener active (BVAS > 3), limitée ou sévère (70%) (20). Dans cette étude, l'adjonction de l'éta nercept (25 mg SC 2 fois par semaine) au traitement standard (glucocorticoïdes + immunosuppresseur [MTX ou cyclophosphamide selon la forme] n'a pas d'influence sur le taux de rémission (70% vs 75% sous placebo), sur le maintien (> 6 mois) d'un bas niveau d'activité (BVAS < 3) ou d'une rémission (BVAS = 0) et sur le nombre de poussées sur la période de traitement de 2 ans, quelle que soit la forme de la maladie (limitée/sévère, récente/ancienne...). L'éta nercept semble dénué d'intérêt dans les traitements d'induction et d'entretien de cette maladie granulomateuse.

S'agissant des anticorps monoclonaux anti-TNF α pour lesquels nous ne disposons pas d'études contrôlées, les résultats sont plus encourageants. Même si l'administration de l'infliximab dans quelques cas s'est soldée par un échec (21), quelques séries et cas isolés montrent l'intérêt de l'infliximab (5 mg/kg > 3 mg/kg), souvent proposé en cure courte (4 perfusions), chez les patients ayant une maladie de Wegener ou une polyangéite microscopique résistante à une association corticothérapie par voie générale et immunosuppresseur (notamment cyclophosphamide) (22-24).

Bien que l'adjonction de l'infliximab ou de l'adalimumab au traitement standard chez des malades ayant une première poussée de vascularite ou une rechute ne modifie pas le taux de rémission, la réponse semble plus rapide et permet ainsi une épargne cortisonique (25, 26).

D'autre part, son administration chez des malades ayant encore une maladie active malgré le traitement combinant corticothérapie et cyclophosphamide permet d'induire une rémission dans une forte proportion (90%) de cas (27). Outre un effet bénéfique sur les formes systémiques, l'infliximab a montré son intérêt dans le contrôle de certaines manifestations plus rares (sclérite nécrosante, méningite...) de la maladie de Wegener.

Enfin, des cas isolés suggèrent l'efficacité des anti-TNF α dans le syndrome de Churg et Strauss réfractaire aux immunosuppresseurs (28). L'utilisation des anti-TNF α en complément du traitement classique par corticoïdes et cyclophosphamide s'est traduite par une augmentation de l'incidence des infections sévères mais aussi et surtout des

cancers solides, notamment dans l'étude WGET (29).

En conclusion, le profil efficacité/tolérance de l'étanercept ne semble pas favorable dans les vascularites à ANCA. Celui des anticorps monoclonaux anti-TNF α reste à préciser, notamment chez des sous-groupes de malades, en sachant que par ailleurs nous ne disposons d'aucune étude ayant comparé anti-TNF α et traitement conventionnel (intérêt d'épargne du cyclophosphamide ?).

Autres vascularites - Maladie de Behçet

Cette vascularite qui touche les artères et les veines de calibre variable est médiée par de nombreuses cytokines pro-inflammatoires produites par les monocytes, les lymphocytes T et surtout les polynucléaires neutrophiles. Des taux élevés de TNF α et de ses récepteurs solubles ont été détectés dans la circulation sanguine et les tissus cibles (humeur aqueuse...).

La littérature est particulièrement riche en observations isolées, séries de malades et études ouvertes où les anti-TNF α , principalement l'infliximab, ont été administrés à des malades ayant une maladie résistante aux traitements classiques. L'infliximab administré à la dose de 5 mg/kg permet un contrôle rapide des différentes manifestations de la maladie, qu'il s'agisse des ulcérations buccales et génitales (30), des arthrites, des manifestations oculaires (environ 70 cas) (31-35), intestinales (environ 20 cas) (36) et neuropsychiatriques (environ 20 cas) (37, 38), à un moindre degré de l'atteinte vasculaire (cas anecdotiques : anévrisme de l'artère pulmonaire, de thromboses, de MAGIC syndrome...).

La rémission est observée dans 90% des cas ; elle est complète dans 75% des cas et peut être prolongée sous traitement voire à l'arrêt de celui-ci. L'étanercept a montré son efficacité sur l'atteinte articulaire et surtout les ulcérations buccales dans le cadre de la seule étude contrôlée menée chez 40 patients (39).

C'est surtout l'infliximab qui a montré son intérêt dans les atteintes oculaires, digestives et neurologiques. Dans le cadre de l'atteinte du segment postérieur de l'oeil (uvéite postérieure, vascularite rétinienne), l'infliximab permet un contrôle rapide (régression de l'inflammation oculaire dans les 24h suivant la perfusion) des épisodes aigus et prévient plus efficacement les rechutes que les immunosuppresseurs classiques (ciclosporine, azathioprine) (40).

Ces observations ont conduit Sfikakis et al à recommander l'utilisation de l'infliximab en première ligne dans cette seule indication, sans précision toutefois sur la durée de traitement et le schéma d'administration.

Dans les autres formes de la maladie, l'infliximab peut être proposé en cas d'échec des traitements classiques (41). Quelques observations singulières suggèrent également l'efficacité de l'adalimumab, même après échec/échappement à l'infliximab ou l'étanercept (42).

Les anti-TNF α ont montré leur efficacité dans d'autres affections à médiation neutrophilique comme le pyoderma gangrenosum et le syndrome de Sweet. La tolérance est comparable à celle observée dans la PR. Plus spécifiquement, il n'a pas été observé d'exacerbation de l'atteinte neurologique et des événements thrombotiques.

Sarcoïdose

Bien que des sarcoïdoses induites par les anti-TNF α (le plus souvent l'éтанercept) aient été rapportées (cf. fiche « Réactions paradoxales »), les anticorps monoclonaux anti-TNF α ont démontré leur intérêt dans les formes réfractaires de la maladie. Cette pathologie relève d'un processus immunologique à médiation cellulaire de type TH1 lié à l'activation des lymphocytes T CD4+ sécrétant de grandes quantités de TNF α responsable de l'activation des macrophages et de la formation des granulomes, caractéristique de la phase initiale de la maladie. Des taux élevés de TNF α sont produits par les macrophages alvéolaires. Le TNF α semble également jouer un rôle dans l'entretien de la maladie.

L'éтанercept n'est efficace ni dans la sarcoïdose pulmonaire chronique rebelle aux traitements classiques (43), ni sur l'uvéite postérieure chronique (44). En revanche, l'infliximab est incapable d'induire une rémission partielle ou complète dans les formes systémiques et viscérales. La réponse est rapide, dès la 2^{ème} semaine et peut être prolongée (recul de plus de 3 ans). L'infliximab peut contrôler les différentes manifestations sévères de la maladie n'ayant pas répondu à la corticothérapie ou aux immunosuppresseurs, qu'il s'agisse de l'atteinte pulmonaire mais aussi des manifestations extra-pulmonaires. Son efficacité est particulièrement bien documentée sur les manifestations pulmonaires chroniques de la maladie résistantes à la corticothérapie avec 2 essais contrôlés de phase II qui objectivent une amélioration significative de la capacité vitale sous infliximab (en règle 5 mg/kg), sans toutefois d'impact sur d'autres paramètres (45).

L'impact de l'infliximab sur la sphère extra-pulmonaire est également bien mis en évidence dans un essai contrôlé (46). Ses effets sont en effet notables sur l'atteinte articulaire (dont la localisation sacro-iliaque), l'atteinte cutanée et notamment des lésions sévères de type lupus pernio (47-49).

Il en est de même sur les formes chroniques d'uvéite (44) et les manifestations neuropsychiatriques (50). D'autres atteintes (hépatopathie, néphropathie tubulo-interstitielle...) semblent également sensibles à l'infliximab. Il a bien entendu tout son intérêt dans les formes associant spondylarthropathie et sarcoïdose. L'expérience avec l'adalimumab est plus modeste, mais ses effets sont également bénéfiques. Le traitement anti-TNF α est bien toléré dans cette indication.

Maladie de Still de l'adulte

Le rôle du TNF α a été incriminé à la fois dans les formes systémiques de la maladie (taux sériques élevés) et les formes polyarticulaires chroniques proches de la forme polyarticulaire de l'arthrite juvénile idiopathique (taux élevés de TNF α dans le liquide articulaire et forte expression à la jonction cartilage/pannus).

Plusieurs publications sous formes de cas cliniques ou de 2 petites séries (4 et 6 malades) ont suggéré l'efficacité à la fois de l'éta nercept et de l'infliximab dans les maladies de Still avérées (8 à 10 ans d'ancienneté), actives, résistantes à la corticothérapie et au méthotrexate avec, dans un certain nombre de cas, une rémission prolongée (plus de 2 ans) (51, 52).

Elle a été rapportée dans les 2 formes, systémiques et articulaires, de la pathologie ainsi que dans des cas avec complications (glomérulonéphrite, dysfonction ventriculaire...). Cette efficacité est confirmée dans 2 séries plus importantes (dont 20 cas colligés par le CRI) mais, en dépit d'un délai d'action rapide (1 mois), la réponse est souvent partielle et semble moindre dans les formes systémiques. Des réponses dissociées ont été rapportées. Les anti-TNF α semblent donc constituer une option thérapeutique dans la forme polyarticulaire chronique réfractaire aux thérapeutiques habituelles avec une efficacité qui est toutefois inférieure à celle observée dans la PR ou les SA (53, 54). La tolérance est globalement satisfaisante.

Outre le TNF α , d'autres cytokines semblent intervenir au premier plan dans les mécanismes de la maladie comme l'IL-6 mais aussi l'IL-18 et l'IL-1, ce qui rapproche la maladie de Still des maladies auto-inflammatoires avec une efficacité désormais démontrée des inhibiteurs de l'IL-1.

Maladies autoinflammatoires

Dans ce cadre, un grand nombre de pathologies (CAPS [Cryopyrin Associated Periodic Syndrome] (syndrome de Muckle-Wells...), fièvre méditerranéenne familiale, syndrome de Schnitzler...) sont désormais des indications à un traitement par antagonistes de l'IL-1 β (anakinra, canakinumab).

En revanche, le TRAPS (Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor-Associated Periodic Syndrome) constitue une indication de choix à l'éta nercept. Ce syndrome est lié à différentes mutations affectant le gène codant pour le récepteur de type 1 du TNF α (TNFRSF1A), notamment au niveau du site de clivage, aboutissant entre autres à une dysfonction du récepteur soluble et à un défaut de signalisation intra-cellulaire entravant la voie pro-apoptotique.

L'utilisation de l'infliximab n'est toutefois pas recommandée car, non seulement il n'est pas efficace, mais il est susceptible d'entraîner une exacerbation de la maladie (55).

En revanche, plusieurs observations et de petites séries suggèrent un rôle suspensif de l'éta nercept qui permet un contrôle de l'activité de la maladie et du syndrome néphrotique lié à l'amylose AA secondaire à la pathologie, permettant ainsi une certaine épargne cortisonique mais les poussées sont possibles sous ce traitement (56). Il n'est toutefois pas toujours efficace en raison de l'hétérogénéité des mécanismes inhérents à ce syndrome.

Références

1. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, *et al.* Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3161-9.
2. Aringer M, Steiner G, Graninger WB, *et al.* Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:274-9.
3. Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T, *et al.* Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:416-21.
4. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, *et al.* Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1451-4.
5. Chevrel G, Granet C, Miossec P. Contribution of tumour necrosis factor alpha and interleukin (IL) 1beta to IL6 production, NF-kappaB nuclear translocation, and class I MHC expression in muscle cells: in vitro regulation with specific cytokine inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1257-62.
6. Barohn RJ, Herbelin L, Kissel JT, *et al.* Pilot trial of etanercept in the treatment of inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66(2 Suppl 1):S123-4.
7. Iannone F, Sciosca C, Faloppone PC, *et al.* Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol* 2006;33:1802-4.
8. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ, *et al.* Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1233-1236.
9. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, *et al.* A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1670-7.
10. Hengstman GJ, De Bleeker JL, Feist E, *et al.* Open-label trial of anti-TNF-alpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol* 2008;59:159-63.
11. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, *et al.* An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1433-9.
12. Lam GK, Hummers LK, Woods A, *et al.* Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007;34:1636-7.
13. Field M, Cook A, Gallagher G. Immuno-localisation of tumour necrosis factor and its receptors in temporal arteritis. *Rheumatol Int* 1997;17:113-8.
14. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, *et al.* Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621-30.
15. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, *et al.* Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:631-9.
16. Salvarani C, Pipitone N, Boiardi L, *et al.* Do we need treatment with tumour necrosis factor blockers for giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis* 2008;67:577-9.
17. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, *et al.* Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1567-9.
18. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, *et al.* Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-304
19. Little MA, Bhangal G, Smyth CL, *et al.* Therapeutic effect of anti-TNF-alpha antibodies in an experimental model of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:160-9.
20. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.
21. Sangle SR, Hughes GR, D'Cruz DP. Infliximab in patients with systemic vasculitis that is difficult to treat: poor outcome and significant adverse effects. *Ann Rheum Dis* 2007;66:564-5.
22. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, *et al.* Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1303-7.
23. 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 (Oxford)* 2002;41:1126-32.

24. Josselin L, Mahr A, Cohen P, et al. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1343-6.
25. Morgan MD, Drayson MT, Savage CO, et al. Addition of Infliximab to Standard Therapy for ANCA-Associated Vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2010;117:c89-c97.
26. Laurino S, Chaudhry A, Booth A, et al. Prospective study of TNF{alpha} blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Apr 5. [Epub ahead of print].
28. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology* 2002;206:496-501.
29. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1608-18.
30. Almozni G, Ben-Chetrit E. Infliximab for the treatment of resistant oral ulcers in Behçet's disease: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4 Suppl 45):S99-102.
31. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1161-4.
32. Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, et al. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:191-6.
33. Al-Rayes H, Al-Swailem R, Al-Balawi M, et al. Safety and efficacy of infliximab therapy in active behcet's uveitis: an open-label trial. *Rheumatol Int* 2008;29:53-7.
34. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-8.
35. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2478-84.
36. Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, et al. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1259-64.
37. Pipitone N, Olivieri I, Padula A, et al. Infliximab for the treatment of Neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature. *Arthritis Rheum* 2008;59:285-90.
38. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 2008;272:99-105.
39. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.
40. Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, et al. Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol* 2010;94:284-8.
41. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease - review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:736-41.
42. van Laar JA, Missotten T, van Daele PL, et al. Adalimumab: a new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis* 2007;66:565-6.
43. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177-85.
44. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, et al. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005;128:1062-47.
45. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab for the therapy of chronic sarcoidosis: Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:795-802.
46. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* 2008;31:1189-96.
47. Doty JP, Mazur JE, Judson MA. Treatment of Sarcoidosis With Infliximab. *Chest* 2005;127:1064-71.
48. Sweiss NJ, Welsch MJ, Curran JJ, et al. Tumor necrosis factor inhibition as a novel treatment for refractory sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2005;53:788-91.
49. Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, et al. The treatment of lupus pernio: results of 116 treatment courses in 54 patients. *Chest* 2009;135:468-76.
50. Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology* 2009;72:337-40.

51. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, *et al.* Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004;23:45-9.
52. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, *et al.* Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl 3):55-7.
53. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, *et al.* Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002;46:1171-6.
54. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, *et al.* Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:262-6.
55. Nedjai B, Hitman GA, Quillinan N, *et al.* Proinflammatory action of the antiinflammatory drug infliximab in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2009;60:619-25.
56. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, *et al.* Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:235-9.