

Innovations dans le traitement des maladies rhumatismales

Mbuyi Muamba JM.

Éléments pour comprendre

Correspondance:

Professeur Dr Mbuyi Muamba JM
Service de Rhumatologie
Département de Médecine interne
Cliniques Universitaires de Kinshasa
e-mail : mbuyi_muamba@yahoo.fr

Par innovation, nous entendons l'introduction de quelque chose de nouveau. Cependant nous ne pouvons pas introduire une nouveauté sans connaître ce qui a existé auparavant.

La plupart des maladies rhumatismales sont chroniques et réputées incurables.

Le traitement des rhumatismes est en général multidisciplinaire et vise à diminuer les douleurs ainsi que les dégâts causés par la maladie au niveau de l'appareil locomoteur. Ce traitement peut être stratifié comme suit :

- pour la réduction de la douleur, de la raideur et de l'inflammation, nous prescrivons le repos général et local, des analgésiques (Aspirine, Paracétamol), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des injections locales des corticostéroïdes ... ;
- pour la prévention des destructions articulaires, nous recourons à des médicaments appelés : Diseases Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARD'S) comme la D-pénicillamine, les sels d'or, les antipaludéens, les immunosuppresseurs... ;
- pour prévenir les déformations, nous prescrivons des exercices, la physiothérapie ainsi que les orthèses de correction ;
- et pour la réhabilitation fonctionnelle, la physiothérapie, l'ergothérapie ou la chirurgie des prothèses sont mises à contribution.

Les innovations thérapeutiques introduites dans le traitement des rhumatismes concernent non seulement la qualité et la quantité des drogues, mais également et surtout, le ciblage des médiateurs de l'inflammation comme les cytokines.

Passons en revue ces innovations :

I. Alimentation et rhumatismes

1. Alimentation et arthrose

L'arthrose est la conséquence de l'usure de l'articulation. L'obésité augmente les contraintes sur les articulations des parties portantes du corps, particulièrement les genoux et les hanches (1). La perte pondérale est en général accompagnée de l'amélioration de la symptomatologie (sensation de bien-être, amélioration du sommeil et diminution de la douleur).

2. Alimentation et goutte

La goutte est une maladie métabolique caractérisée par l'accumulation des cristaux d'urate dans les tissus et dans le sang. Le passage d'acide urique dans l'articulation provoque l'inflammation de l'articulation. Ce désordre métabolique est influencé par certains aliments (2, 3).

Les gouttes modérées peuvent être traitées uniquement par un régime alimentaire adéquat. Un régime pauvre en purines peut contribuer à diminuer les doses d'Allopurinol (Zyloric), un inhibiteur de l'uricosynthèse.

L'obésité prédispose à l'hyperuricémie (2). La consommation d'alcool peut stimuler la production des purines et réduire la clearance rénale d'urates (4). La bière, en plus d'éthanol, contient des purines. La consommation d'alcool résulte en une déshydratation et en une acidose lactique entraînant une élévation des taux d'acide urique et un déclenchement des crises de gouttes.

Un régime pauvre en purines peut donc réduire l'uraturie et l'uricémie et permettre ainsi la diminution des médicaments hypouricémiant. De même, la consommation de 2 litres d'eau

par jour, surtout une eau alcaline, peut augmenter l'excrétion urinaire d'urates et réduire la formation des calculs.

3. Alimentation et autres arthropathies inflammatoires

Une hypothèse évoque la suppression de l'inflammation par certains aliments tandis qu'une autre suppose l'élimination par les aliments, de certains antigènes responsables de l'inflammation.

Analysons ces hypothèses :

Graisses alimentaires et contrôle de l'inflammation

Les biochimistes divisent les graisses alimentaires en 3 groupes : les saturées, les monoinsaturées et les polyinsaturées ; selon le nombre de doubles liaisons au niveau des acides gras des triglycérides. Les graisses polyinsaturées à leur tour peuvent être subdivisées en groupe n-3 et groupe n-6, d'après le nombre de doubles liaisons.

Ces deux sous groupes peuvent être transformés en médiateurs de l'inflammation respectivement : en acide arachidonique (AA) pour les n-6 et en acide eicosapentanoïque (EPA) pour les n-3. L'équilibre entre ces 2 groupes (n-3 et n-6) peut influencer le contrôle de l'inflammation. En effet, les AA et les EPA sont les précurseurs des prostaglandines et leuco-triènes. Les n-6 tels que PGE₂ et LTB₄ ont une activité proinflammatoire comme la vasodilatation, la diapédèse, le chimiotactisme, l'activation des neutrophiles (5). Tandis que les n-3 ont soit les mêmes activités que leurs correspondants n-6, mais sont faiblement synthétisés par les cellules. C'est le cas des PGE₃ et de LTB₄. Soit-ils ont une faible activité (LTB₅). En plus, la présence des n-3 dans l'alimentation et dans la membrane

cellulaire peut contrecarrer la biosynthèse des agents proinflammatoires.

Donc, en rapport avec les médiateurs lipides de l'inflammation (les prostaglandines et les leucotriènes), l'inclusion dans l'alimentation des n-3 peut déséquilibrer la balance en faveur de la diminution de l'activité inflammatoire. Cette observation avait été faite aussi à propos de médiateurs peptidiques de l'inflammation (IL-1 β et TNF- α) (6, 7).

En effet, la supplémentation alimentaire avec l'huile de poisson produit une diminution de la synthèse de TNF- α et IL-1 β aussi bien chez des sujets en bonne santé que chez ceux atteints d'arthrite rhumatoïde (AR).

Il est donc évident, qu'une alimentation avec de l'huile de poissons contenant des acides gras n-3 peut diminuer la production des médiateurs de l'inflammation. L'utilisation de ces huiles chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde a prouvé améliorer les manifestations cliniques de cette maladie (8).

Concernant la deuxième hypothèse, sur l'élimination des antigènes et allergènes, alimentaires responsables d'arthropathies inflammatoires, il a été démontré que l'ingestion de certains aliments (céréales comme le maïs) pouvait aggraver l'arthrite rhumatoïde. Leur élimination de l'alimentation pouvait donc améliorer les symptômes, tandis que leur réintroduction faisait récidiver l'AR (9).

En rapport avec cette hypothèse, il a été démontré que l'ingestion de protéines homologues semblables à celles trouvées dans l'articulation comme le collagène type II pouvait réduire l'inflammation dans l'arthrite expérimentale à adjuvant ou induite par le collagène type II.

Il a été démontré aussi que le jeûne pouvait diminuer les manifestations

cliniques et paracliniques de l'arthrite rhumatoïde. Cette diminution s'arrête dès qu'on cesse le jeûne (10).

Une des explications de ces observations est que le jeûne augmente le taux plasmatique du cortisol et influence ainsi l'activité inflammatoire de la maladie.

Une autre explication est que par le jeûne, la quantité d'allergènes alimentaires et antigènes bactériens hypothétiques est réduite. Cependant, l'utilisation du jeûne dans un but thérapeutique reste réservée à l'expérimentation.

Les innovations dans le domaine du traitement des maladies rhumatismales par l'alimentation concernent la goutte (régime pauvre en purines et en alcool), l'arthrite rhumatoïde (ingestion des acides gras n-3), l'arthrose (éliminer l'obésité et l'apport d'énergies excédentaires).

II. Les Anti-inflammatoires non stéroïdes (AINS)

Le prototype des AINS reste l'Aspirine à des doses élevées (> 3 gr/jour). L'Aspirine a été considérée longtemps comme le traitement de base de l'arthrite rhumatoïde. Mais, son utilisation prolongée est toujours accompagnée d'effets secondaires. A cet effet, plusieurs préparations ont été préconisées : Aspirine enrobée, Aspirine associée à un antiacide, Aspirine retard ...

Ces préparations permettent l'utilisation prolongée et la diminution des effets secondaires de l'Aspirine.

D'autres AINS existent : les Indoliques et leurs dérivés comme l'Indométhacine, le Sulindac, le Clinoril, le Tolectine (Tolmetine), les Pyrazolés comme le Phenylbutazone (Butazolidine) et l'Oxyphénylbutazone (Tandéril). Mais les AINS de ce dernier groupe ne sont plus utilisés à

cause de leurs effets secondaires sévères. Les dérivés de l'Acide Phénylacétique comme le Diclofenac (Voltarène), les dérivés de l'Acide phényl propionique comme l'Ibuprofène, le Naprosyne, le Profenid, les phénamates comme le Meftal et les Oxicams comme le Feldène et le Tilcodil connaissent actuellement un regain de succès.

Tous les AINS ont comme mode d'action, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines via l'inhibition de la cyclooxygénase (Cox). Ils ont néanmoins des effets secondaires sur l'estomac, les reins, le système nerveux central (maux de tête, étourdissements, vertiges).

L'inhibition de la Cox se fait par deux voies : la voie de la Cox-1, et celle de la Cox-2. La voie de la Cox-1 prédomine dans les conditions physiologiques normales et est responsable de la production des prostaglandines protectrices (TXA₂, PGI₂), tandis que celle de la Cox-2 prédomine dans l'inflammation ou durant les mitoses.

Les AINS inhibiteurs de la Cox-2 (Celebrex, Vioxx) semblent avoir un avantage sur ceux de la Cox-1, c'est-à-dire, leur moindre toxicité sur la muqueuse gastrique et les reins, mais certains d'entre eux, comme le Vioxx, sont déjà retirés du marché à cause de leur toxicité sur le cœur.

III. Les DMARD'S ou Disease Modifying Antirheumatic Drugs

Les analgésiques et les AINS sont des médicaments qui agissent immédiatement et qui sont donc à la première ligne du traitement de plusieurs maladies rhumatismales.

Cependant, un autre groupe de médicaments agissent lentement et semblent agir sur la physiopathologie de ces maladies.

C'est pour cette raison qu'on les appelle : Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD'S) ou Slow Acting Antirheumatic Drugs (SAARDs). Les plus connus d'entre eux sont : Methotrexate, Hydrochloroquine, Sulfo-salazine, Cyclosporine, Azathioprine, D-Penicillamine, Sels d'or, Leflunomide ..

1. Methotrexate (MTX)

Ce médicament est le DMARD le plus utilisé actuellement dans le traitement des arthropathies inflammatoires autoimmunes. Il est utilisé pendant des périodes plus longues que pour les autres DMARDs. Sa toxicité n'est pas plus importante que celle des AINS.

MTX est un antifolate employé pour sa cytotoxicité sur les lymphocytes activés et qui s'est révélé posséder une activité antiinflammatoire. La dose initiale est de 7,5 mg par jour, une fois par semaine, dose qui peut être augmentée jusqu'à 25 mg par semaine. L'acide folique 1 mg/jour ou tous les deux jours doit être administré concomitamment avec MTX pour prévenir l'anémie mégalo-blastique.

Ses effets secondaires sont rencontrés au niveau du tube digestif, du foie, des poumons...

2. Les antipaludéens

La chloroquine et l'hydroxychloroquine avaient d'abord montré leur efficacité chez les patients atteints d'arthrite rhuma-toïde (AR) et qui les prenaient contre la malaria. La posologie habituelle est de 400 mg par jour répartis en deux prises. Le mécanisme d'action est l'inhibition de la sécrétion des cytokines, des enzymes lysosomiales et de la fonction macro-phagique. La principale toxicité est oculaire (rétinite pigmentaire). Pour cette

raison, un examen ophtalmologique est recommandé tous les 6 mois.

3. Les sels d'or

Les sels d'or étaient d'abord utilisés comme bactériostatiques contre les mycobactéries, lesquelles étaient tenues responsables de l'A.R. Celle-ci était alors considérée comme une infection mycobactérienne chronique. Les sels d'or sont administrés à raison de 10, 25 ou 50 mg chaque semaine. Leur mécanisme d'action consiste en l'inhibition de la fonction macrophagique, de l'angiogenèse... Leur toxicité hématologique, sur le foie, et sur les reins a considérablement limité leur utilisation.

4. D-pénicillamine

Ce dérivé de pénicilline inhibe les réponses des lymphocytes B et l'angiogenèse. Il est administré à des doses progressives. On débute avec 125 mg par jour, puis 200, 500 et même 1000 mg/jour. Les effets secondaires sont hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie) et rénaux (néphrite).

5. Azathioprine

Cet immunosupresseur agit dans l'AR par la destruction des lymphocytes activés. La posologie journalière est comprise entre 50 et 200 mg. Un contrôle hématologique mensuel est obligatoire, durant la première année.

6. Cyclophosphamide

Ce médicament était d'abord utilisé en rhumatologie pour traiter la vascularite rhumatoïde. Il est utilisé actuellement pour l'AR, à des doses variant entre 50 et 200 mg. Ses effets secondaires comprennent la leucémie, la cystite hémorragique, celle-ci pouvant entraîner un cancer de la vessie.

7. Sulfasalazine (Salazopyrine)

Ce médicament, constitué de deux groupements : Salicylate et Sulfonamide est utilisé dans le traitement de l'AR. Son mécanisme d'action consiste en l'inhibition des réponses des lymphocytes B et de l'angiogenèse. Sa posologie est de 1.000 à 2.000 mg/jour. Les effets secondaires comprennent des nausées, des douleurs abdominales, de la diarrhée et des éruptions cutanées.

8. Cyclosporine

C'est un médicament provenant d'un champignon et qui a été utilisé depuis 1978 dans le domaine de la transplantation d'organes. Seules cyclosporine A, C et G ont des propriétés immunosuppressives. La cyclosporine supprime la synthèse et la sécrétion d'IL-2. Cette suppression affecte l'activation des cellules T et secondairement inhibe l'activité des lymphocytes B. La posologie habituelle dans l'arthrite rhumatoïde est de 2,5 à 4 mg/Kg *per os*. Les effets secondaires fréquents sont : hypertension, insuffisance rénale et hirsutisme.

9. Leflunomide (Arava)

C'est un dérivé isoxazolé. Sa posologie initiale dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde ou psoriasique est de 100 mg par jour pendant 3 jours, relayé par une dose journalière d'entretien de 10 à 20 mg. Il est contre indiqué en cas de grossesse. Le mécanisme d'action de Leflunomide est une inhibition de la synthèse de pyrimidine. Sa demi-vie est de 7 à 8 jours. Les effets secondaires sont : diarrhée, crampes abdo-minales, nausées, vomissements, stomatite, hypertension, alopecie.

IV. Les corticoïdes

L'utilisation des corticoïdes est intimement liée à l'histoire de la rhumatologie. Les effets des corticoïdes sur l'inflammation et l'immunosuppression sont complexes. Cette complexité est due à la complexité des phénomènes inflammatoires et immunitaires eux-mêmes ainsi qu'au fait que les corticoïdes modifient les phénomènes inflammatoires de façon variable.

Il n'est pas possible d'identifier un seul mécanisme d'action capable d'expliquer les nombreux effets des glucocorticoïdes sur les réponses inflammatoires et immunitaires. L'utilisation prolongée des fortes doses de corticoïdes (20-60 mg de Prednisone par jour) conduit à des effets secondaires importants. On conseille des doses plus faibles (7,5 mg/jour ou moins) qui permettent une utilisation plus longue sans diabète, hypertension ni obésité sauf l'ostéoporose.

L'utilisation des corticoïdes chez les femmes ménopausées et les enfants doit être évitée.

Les corticoïdes à longue durée d'action (Betaméthasone, Triamcinolone, Methylprednisolone) permettent leur utilisation en intra ou périarticulaire. L'administration par voie parentérale de 250 à 1000 mg de Solu Medrol (Methylprednisolone) appelée **thérapie pulsée** ou bolus, permet de "doper", le patient en lui donnant une grande impression de bien être. Cependant cette technique doit se faire en milieu hospitalier et sous surveillance d'un ionogramme sanguin et d'un ECG. La tolérance de ce type de traitement est bonne, limitant le risque d'insuffisance surrénalienne.

V. Les antibiotiques en rhumatologie

Les antibiotiques sont des substances chimiques produites par les organismes vivants ou synthétisées et qui ont un effet bactériostatique ou bactéricide. L'utilisation des antibiotiques dans le traitement de l'AR avait comme base, l'hypothèse de l'origine bactérienne (mycobactéries) de la maladie. Parmi les antibiotiques expérimentés, les tétracyclines méritent notre attention.

L'emploi des tétracyclines dans l'AR est basé sur la théorie selon laquelle une infection persistante aux mycoplasmes serait à l'origine de l'AR. La minocycline administrée à la dose de 100 mg deux fois par jour pendant 10 jours provoque une diminution de l'activité des métalloprotéinases et de collagénase au niveau de la membrane synoviale dans l'AR. Les tétracyclines ont aussi une activité antiinflammatoire et immunosuppressive ; elles sont surtout utilisées dans le traitement de l'AR et des arthrites réactionnelles. Leur efficacité dans ce traitement peut être due à la combinaison de leurs effets antimicrobiens, antiinflammatoires et immunosuppresseurs (11, 12).

La posologie usuelle est de 1.000 mg/jour de tétracyclines ou de 20 mg/jour en 2 prises de minocycline ou doxycycline (Vibramycine).

VI. Anticytokines

Les cytokines sont des médiateurs qui ont leurs effets majeurs au site de leur production (site de l'inflammation ou d'un autre mécanisme immunitaire). Elles régulent la croissance et la fonction cellulaire et coordonnent les réponses entre les cellules de différents types et leurs

effets sur les organes à distance comme la moelle osseuse, le système nerveux central et le foie. Dans une maladie auto-immune comme l'AR, une multitude de cytokines proinflammatoires sont produites telles que : IL-1, TNF- α , GM-CSF, M-CSF. Les inhibiteurs naturels de ces cytokines sont aussi sécrétés. C'est le cas des récepteurs solubles p55 et p75, des TNF et IL-1, des antagonistes des récepteurs tels que IL-10 et TG F- β (13-15). Il est évident que la neutralisation des cytokines proinflammatoires peut supprimer ou diminuer l'inflammation.

Ces dernières années ont vu une expansion de l'utilisation de la thérapie anti TNF, et autre antiinterleukin-1 et interleukin-6 dans les maladies auto-immunes avec du succès. Voici quelques exemples :

- Anti-TNF : Etanercept (Enbrel), Infliximab (Remicade) Adalimumab (Humi-ra).

Posologie :

- Enbrel :

- 25 mg S/C 2 fois/semaine chez l'adulte
- 0,4 mg/Kg S/C 2 fois/semaine chez l'enfant

- Hemicade : perfusion IV 3 mg/Kg toutes les 4 à 8 semaines à associer au méthotrexate

- Humira : 40 mg S/C toutes les deux semaines

Contraindications : infection, hémopathie, grossesse, allaitement, tuberculose active.

- Anti-IL-1 RA (antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 humaine)

Posologie : 1 injection S/C/jour associé au Méthotrexate

Contraindications : patients de moins de 18 ans, insuffisance rénale sévère, grossesse, infection.

Ces thérapies dites biologiques sont très prometteuses pour le traitement des maladies rhumatismales inflammatoires. Cependant, certaines contraindications limitent leur utilisation surtout dans nos pays où la tuberculose reste encore un problème de santé publique.

VII. Régulation de cellules T

La régulation des activités de la cellule T peut avoir des vertus thérapeutiques dans l'arthrite rhumatoïde, car cette cellule T joue un rôle central dans les réactions immunitaires de l'arthrite rhumatoïde. Dans les populations caucasiennes, l'AR est associée aux molécules HLADR4 et HLADR1 (15). La ressemblance fonctionnelle entre HLADR4 et HLADR1 suggère qu'un peptide antigénique hypothétique serait à l'origine de l'AR (16).

En effet, l'interaction entre ce peptide et la molécule HLA active la cellule T qui sécrète alors des lymphokines IL-2, IFN γ mettant en branle l'immunité cellulaire. Donc, les trois composants essentiels de la réponse immunitaire impliqués dans l'AR sont la cellule présentatrice de l'antigène portant les molécules HLADR4 et HLADR1 sur sa surface, le peptide antigénique hypothétique et la cellule T.

L'implication des cellules T dans la pathogénie de l'AR a été montrée par plusieurs auteurs (17-19). Ces cellules initient et soutiennent l'inflammation. D'où leur attraction pour l'immunothérapie. Des anticorps monoclonaux anti-cellules T ont été essayés mais avec peu de succès. En effet, ces anticorps produisent une profonde lymphopénie périphérique mais n'ont que peu d'effets sur les lymphocytes articulaires. Or l'efficacité de ce traitement dépend de son effet sur les lymphocytes

articulaires. Pour ce faire, des doses élevées d'anticorps sont nécessaires et ces doses risquent d'aggraver la lymphopénie périphérique. Cette stratégie est donc abandonnée pour le moment au profit d'une autre appelée tolérance. Dans cette dernière, l'utilisation de fortes doses d'anticorps monoclonaux anti-CD₄ protège les animaux de l'arthrite induite par l'administration des cellules pariétales provenant des strepto-coques (20). En plus, cette stratégie conduit à un état d'anergie qui protège les animaux contre l'arthrite induite sans passer par le traitement ultérieur avec des anticorps monoclonaux anti-CD₄.

L'autre tolérance peut être obtenue par vaccination contre les cellules T ou contre les récepteurs des cellules T. Mais cette technique reste difficile étant donné que ni l'antigène arthritogénique, ni la cellule T pathogénique ne sont connues.

La tolérance orale implique soit les cytokines immunosuppressives des cellules T soit l'anergisation ou la déplétion des cellules T.

La tolérance orale est une induction de la baisse de réactivité à un antigène par l'administration de cet antigène par le tube digestif.

VIII. Greffe de la moelle comme traitement des maladies autoimmunes

Le tissu lésionnel dans les maladies autoimmunes contient des cellules hématopoïétiques mûres, comme les lymphocytes, les macrophages, lesquelles jouent un grand rôle dans la pathogénie de ces maladies. Les précurseurs de ces cellules se trouvent dans la moelle osseuse et certaines maladies autoimmunes peuvent être transférées chez le récepteur en lui injectant les cellules du donneur immunisé.

Des études ont montré que le thymus joue un rôle dans la sélection des cellules autoréactives mais d'autres études ont montré que les maladies autoimmunes peuvent trouver leur origine dans les défauts de cellules souches hématopoïétiques car certaines de ces anomalies des lymphocytes adultes peuvent être transférées avec les cellules de la moelle osseuse (21, 22).

La greffe de la moelle peut donc corriger ces anomalies et ceci a été prouvé chez les patients souffrant d'AR et qui ont été traités par greffe de la moelle pour thrombocytopénie ou cancer et chez qui l'AR a montré des signes nets de rémission (22).

IX. Thérapies combinées et autres innovations

1. Thérapies combinées

La révolution dans le traitement de l'AR n'est pas uniquement due à l'utilisation de nouveaux traitements mais aussi à la combinaison de traitements connus. Cette technique diminue les doses de ces traitements et par conséquent en diminue les effets secondaires (23).

La liste de principales combinaisons dans l'AR est donnée dans le tableau suivant :

- Methotrexate – Sel d'or ;
- Methotrexate – Azathioprine ;
- Methotrexate – Hydrochloroquine ;
- Methotrexate – Cyclosporine ;
- Methotrexate – Anticytokines (Ada-limumab, Etanercept, Infleximab, Abatacept, Rituximab, ANAKIRA).

Comme on peut le remarquer, le Methotrexate reste le médicament clé dans le traitement de l'AR.

2. Autres innovations

- Dans l'arthrose, on utilise des injections intra articulaires d'acide hyaluronique (Hylan) en vue de modifier la viscosité du liquide synovial. Une supplémentation thérapeutique orale utilisant la glucosamine et la chondroïtine peut remplacer des extraits cartilagineux ;
- Dans l'arthrose (accès fluxionnaire) et dans les arthropathies inflammatoires, les lavages articulaires utilisant le sérum physiologique peuvent améliorer la symptomatologie. Cette technique semble éliminer les déchets tissulaires, les médiateurs de l'inflammation et les micro-organismes susceptibles d'entretenir l'inflammation de l'articulation.

De toutes ces innovations, l'utilisation des agents biologiques comme les anti-cytokines semble être une arme redoutable contre les arthropathies inflammatoires dont le traitement n'était jusque-là que symptomatique.

Références

1. Saville PD, Dickson J. Age and weight in osteoarthritis of the hip. *Arthritis and Rheumatism* 1968; **11**: 635-641.
2. Nicholls A, Scott JT. Effect of weight reduction on plasma and levels of uric acid. *Lancet* 1972; **1**: 1223-1226.
3. Ogyzlo M. Hyperuricaemia induced by high fat diet and starvation. *Arthritis and Rheumatism* 1965; **8**: 799-804.
4. Faller J, Fox H. Ethanol induced hyperuricaemia. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1598-1601.
5. Salmon JA, Higgs GA. Prostaglandins and leukotrienes as inflammatory mediators. *British Medical Bulletin* 1987; **43**: 285-296.
6. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE *et al.* The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; **320**: 265-271.
7. Meydani S, Endres S, Woods MM *et al.* Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphokine proliferation: comparison between young and older women. *Journal of nutrition* 1991; **121**: 547-555.
8. Geussens P, Wouters C, Nys J *et al.* Long term effect of omega-3 fatty acids supplementation in active rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatisms* 1994; **37**: 824-829.
9. Darlington LG, Ramsey NW: Review of dietary therapy for rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1993; **32**: 507-514.
10. Uden AM, Trang L, Venizelos N, Ralmlad J. Neutrophil functions and clinical performance after total fasting in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic diseases* 1983; **42**: 45-51.
11. Breedveld FC, Dijkmans BAC, Mattie H. Minocycline treatment for rheumatoid arthritis an open dose finding study. *Journal of Rheumatology* 1990; **17**: 43-46.
12. Langevitz P, Bank I, Zemer DH *et al.* Treatment of resistant rheumatoid arthritis with minocycline: an open study. *Journal of Rheumatology* 1992; **19**: 1502-1504.
13. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor, other cytokines and disease. *Annual Review of cell Biology* 1993; **9**: 317-343.
14. Van den Berg WB, Joosten LAB, Helsen M, Van de Loo FAJ. Amelioration of established murine collagen induced arthritis with anti-IL-1 treatment. *Clinical and Experimental Immunology* 1994; **95**: 237-243.
15. Lanchbury IS, Sakkas LI, Panayi GS. Genetic factors in rheumatoid arthritis. In Smolen JR, Kalden JR, Maini RN (eds). *Rheumatoid Arthritis: Recent Research Advances*, pp. 17-28. Berlin 1992. Springer-Verlag.
16. Gao X, Gazit E, Livneh A, Stastny P. Rheumatoid Arthritis in Israeli Jews: shared sequences in the third hypervariable region of DRB1 alleles are associated with susceptibility. *Journal of Rheumatology* 1991; **18**: 801-803.
17. Duke O, Panayi GS. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *In vivo* 1988; **2**: 95-104.
18. Fischer HP, Sharrock CEM, Colston MJ, Panayi GS. Limiting dilution analysis of proliferative T cell responses to mycobacterial 65-k Da heat-shock protein fails to show significant frequency differences between synovial fluid and

- peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Immunology* 1991; **21**: 2937-2941.
19. Lohse AW, Mor F, Karin N, Cohen IR. Control of experimental autoimmune encephalomyelitis by T cells responding to activated T cells. *Science* 1989; **244**: 820-822.
 20. Herzog C, Walker C, Muller W *et al.* Anti-CD₄ antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis: I. Effect of clinical course and circulating T cells. *Journal of Autoimmunity* 1989; **2**: 627:642.
 21. Adachi JO, Benson WG, Kassan Y *et al.* Gold induced thrombocytopenia: 12 cases and a review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1987; **16**: 287-293.
 22. Slavin S. Treatment of life threatening autoimmune diseases with myeloablative doses of immuno-suppressive agents. Experimental background and rationale for ABMT. *Bone Marrow Transplantation* 1993; **12**: 85-88.
 23. Paulus HE. Current controversies in rheumatology: the use of combinations of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1990; **33**: 113-116.