

ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Infliximab dans le traitement des MICI: Expérience du service d'hépatogastroentérologie de CHU HASSAN II FES

Mémoire présenté par :

Docteur ADADI SAFAE

Née le 03 Mai 1984 à Meknès

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : Hépatogastro-entérologie

Sous la direction de :

Professeur EL ABKARI MOHAMMED

Session Juin 2015

Plan:

Résumé	3
Introduction	6
Matériels et méthodes	8
Résultats	16
Discussion.....	29
Conclusion et perspectives	49
Lexique	50
Références.....	51

Résumé

Le développement des biothérapies (ou thérapies biologiques ciblées), au premier rang desquelles figurent les molécules anti-TNF dont l'infliximab, a révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ayant résisté au traitement médical standard (corticoïdes, immunosuppresseurs).

Depuis sa première utilisation, il y a 20 ans, il a été démontré que l'infliximab diminue le recours à la chirurgie, réduit le nombre d'hospitalisations, permet un sevrage des corticoïdes et une cicatrisation muqueuse endoscopique et améliore la qualité de vie des malades, en plus d'entraîner une mise en rémission de la maladie.

Nous rapportons dans cette étude l'expérience du service d'hépatogastroentérologie au CHU HASSAN II de Fès avec le traitement des MICI par infliximab. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab seul ou en association à des immunosuppresseurs dans le traitement des patients atteints de MICI

Matériels et méthodes: Il s'agit d'une étude prospective menée au sein service d'hépatogastroentérologie au CHU HASSAN II de Fès à partir du de Juin 2011 jusqu'à Juin 2015, incluant tout les malades porteurs d'une MICI (RCH et CROHN) ayant bénéficié d'un traitement par infliximab.

Résultats: Durant la période d'étude, nous avons inclus 42 patients dont l'âge moyen est de 33.77 ans [18 -66] avec sexe un ratio H /F=1.1. Dix huit patients avaient une RCH soit 42.85% des cas dont 3 patients (16.66%) avaient une RCH distale et 15 patients (83.33%) avaient une pancolite. Vingt quatre patients avaient une maladie de Crohn soit 57.14% des cas dont 13 patients (54.16%) avaient une

localisation iléo colique, et 9 patients avaient une localisation colique isolée (37.5%), la maladie était sténosante chez 3 patients (12.5%), fistulisante chez 5 patients (20.83%) et ano-périnéale chez 14 cas (58.33%). Concernant l'indication thérapeutique, l'infliximab a été indiqué chez 11 patients en poussée sévère de RCH ou maladie de Crohn avec échec de corticothérapie injectable (26.19%), devant l'échec des immunosuppresseurs chez 25 patients (59.5%) dont 7 patients avaient des manifestations anopérinaéles , et dont 5 patients avaient une maladie de Crohn fistulisante et dont 13 patients avaient une maladie luminal. La corticodépendance était l'indication chez 2 patients (4.7%) alors que la survenue des effets secondaires aux immunosuppresseurs était l'indication chez 4 patients (9.5%).

Au cours des séances de traitement, 13 patients (30.95%) ont présenté des effets secondaires au traitement à type d'urticaire généralisée chez une seule patiente, une dyspnée chez un patient, une infection chez 4 malades, une pancytopenie chez une 2 patients, une anémie chez 2 patients et une cytolysé hépatique chez un patient.

La durée moyenne d'évolution sous infliximab est de 17.13 mois. Six patients ont été perdus de vue (14.28), la rémission clinique a été notée chez 22 patients (52.38%) après 1 mois de traitement, la perte de réponse après une rémission initiale a été noté chez 6 patients, la perte de réponse survenait entre 9 mois et 12 mois d'évolution sous infliximab chez nos malades, une réponse partielle après 2 mois de traitement a été notée chez 6 patients (14.28), la non réponse clinique à l'infliximab après un traitement de 2 mois a été notée chez 5 patients (11.9%). L'arrêt du traitement a été fait chez 2 patients (4.7%) vue l'installation des effets secondaires. Un seul cas de décès a été noté par choc septique secondaire à une neutropénie profonde.

Après une étude univariée, ni l'âge ni l'étendue de la maladie ni l'absence d'une maladie sténosante ni l'association aux immunosuppresseurs n'étaient des facteurs

prédictifs à la réponse à l'infliximab, par contre la présence des manifestations anopérinéales était associés à une mauvaise réponse à l'infliximab.

Conclusion : D'après notre étude le traitement par infliximab permet la rémission clinique chez plus de 50% des patients ce qui nous incitent à faire de plus en plus d'efforts pour le rendre toujours disponible dans nos centres hospitaliers marocains à fin d'assurer la rémission pour nos malades porteurs de MICI ayant une indication pour l'infliximab, une perte de réponse peut survenir généralement entre 9 et 13 mois nécessitant une optimisation de traitement par infliximab.

Après une étude univariée la présence des manifestations anopérinéales était associée à une mauvaise réponse à l'infliximab

Introduction

Le développement des biothérapies (ou thérapies biologiques ciblées), au premier rang desquelles figurent les molécules anti-TNF dont l'infliximab, a révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ayant résisté au traitement médical standard (corticoïdes, immunosuppresseurs).

Depuis sa première utilisation il y a 20 ans, il a été démontré que l'infliximab diminue le recours à la chirurgie, réduit le nombre d'hospitalisations permet un sevrage des corticoïdes et une cicatrisation muqueuse endoscopique, et améliore la qualité de vie des malades, en plus d'entraîner une mise en rémission de la maladie.

L'infliximab (Remicade) agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de MICI, le TNF α . Le TNF α est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections.

L'infliximab est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF α . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine (elles assurent la fabrication d'environ 75% de la molécule) et provenant de souris (25%), ce qui aboutit à un anticorps dit «chimérique». Lorsque l'on effectue une perfusion d'infliximab, il reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruit. Il a obtenu une première autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie de Crohn dès 2000. Depuis, cette AMM a été progressivement élargie à d'autres maladies (rectocolite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis).

Nous rapportons dans cette étude l'expérience du service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II Fès concernant le traitement des MICI par Infliximab. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Infliximab seul ou en association à des immunosuppresseurs dans le traitement des patients atteints de MICI

MATERIELS

ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective menée au sein du service d'hépatogastroentérologie au CHU HASSAN II de Fès à partir de juin 2011 jusqu'au juin 2015, on a inclus tous les malades porteurs d'une MICI (RCH et Crohn) qui ont bénéficié d'un traitement par infliximab.

1- Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude répondaient aux critères suivants :

- Age supérieur à 15 ans.
- Ayant une maladie de Crohn en poussée modérée ou sévère, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes ou d'un immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués

Ou

- Ayant une maladie de crohn fistulisante, lorsque les traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs) ne sont pas suffisants, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre indiqués

Ou

- Ayant une poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique, en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- Tous les patients inclus doivent avoir un bilan pré immunosuppresseur négatif.

2- Critères d'exclusion

- Patients présentant une tuberculose active ou d'autres infections telles qu'un sepsis, abcès et infections opportunistes.
- Patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (classes III-IV de la classification de la New York Heart Association).
- Patients présentant un cancer digestif ou extradigestif
- Patients présentant une pathologie démyélinisante comme une sclérose en plaques

Nous avons élaboré un CRF pour recueillir les données des patients inclus dans l'étude, notamment les données démographiques, anamnestiques, cliniques, endoscopiques et évolutives (Annexe 1).

3- Le déroulement de l'étude

3-1 Bilan pré Infliximab

Avant le traitement par l'infliximab, la réalisation d'un bilan pré infliximab est obligatoire, comportant la recherche de:

Tuberculose:

- Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche, préciser si vaccination BCG est réalisée.
- 3 BK crachats.
- IDR à la tuberculine.
- Un test de production d'interféron (Quantiféron) peut être réalisé si disponible. Il peut détecter une tuberculose latente à IDR négative et éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive.

- Radiographie pulmonaire de face et si besoin TDM thoracique et avis pneumologique.
- Si tuberculose latente, le traitement par infliximab est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux.
- Si tuberculose active, le traitement est possible après guérison.

Hépatite B

- Rechercher une infection VHB, des facteurs de risque et préciser si vaccination est déjà réalisée.
- La sérologie de l'hépatite B incluant: Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc. ADN viral si Ag Hbs+.
- Si Ag Hbs+ : le traitement par infliximab est possible, si indispensable, après un traitement préemptif antiviral.
- Proposer vaccination si sérologie négative.

Hépatite C

- Sérologie de l'hépatite C
- Si infection par le HVC: pas de contre-indication au traitement par infliximab..

VIH

- Rechercher infection VIH ou facteurs de risque.
- Sérologie VIH avec accord du patient, à renouveler si facteurs de risque. Avis de l'infectiologue si nécessaire.
- La sérologie VIH positive est une contre-indication relative. A discuter au cas par cas avec l'infectiologue.

Syphilis

- TPHA , VDRL

Le bilan comporte aussi:

- Bilan hépatique complet : GOT, GPT, Bilirubine totale, Bilirubine conjuguée, GGT, PAL
- NFS. CRP
- Fonction rénale
- Imagerie abdominale pelvienne si suspicion d'un abcès abdominal ou pelvien
- ECBU si signes d'appel
- Une consultation en dermatologie à la recherche de lésions cutanées à potentiel néoplasique est souhaitable avant la mise sous Infliximab et une consultation de gynécologie avec frottis.

Avant chaque séance: bon interrogatoire précisant l'évolution des signes cliniques, examen clinique complet à la recherche d'un foyer infectieux. Prise de la pression artérielle, fréquence cardiaque , température et poids et calculer l'IMC

3-2 Prémédication

Avant la perfusion de l'Infliximab : une prémédication est nécessaire:

- Remplissage par sérum salé.
- Injection d'Hydrocortisone 100MG
- Injection d'Hydroxyzine 100 MG

Surveillance stricte de la TA, FC, FR, température, les signes d'allergie : urticaire, rash cutanée, dyspnée, choc anaphylactique pendant la perfusion

La séance dure 2 heures, avec une surveillance clinique 2 heures après la fin de la perfusion.

3-3 Schéma thérapeutique

- Le traitement débuté avec une dose de 5mg/kg/séance
- Trois séances de traitement d'induction: S0 puis deux semaines après S2 puis quatre semaines après S6 puis un traitement d'entretien toutes les 8 semaines.
- Si réponse insuffisante : augmentation de la dose d'infliximab : 10mg/kg ou bien raccourcir la durée entre les séances : 6 semaines au lieu de 8 semaines.

3-4 Suivi des malades sous infliximab

- La surveillance repose principalement sur l'interrogatoire, l'examen clinique.
- Bilan hépatique, NFS, CRP
- Bilan radiologique si besoin
- Un suivi gynécologique et dermatologique régulier dont la fréquence dépend des facteurs de risques est souhaitable à tous les patients traités par infliximab.

4 Quelques définitions [1]

- Les répondeurs : réponse clinique en moins de 2 mois de traitement par infliximab.
- Les non répondeurs primaires : pas de réponse clinique après 2 mois de traitement par infliximab.
- Les patients en perte de réponse secondaire après une réponse initiale: perte de réponse au delà de 2 mois de traitement par infliximab.

Annexe 1: fiche des patients sous infliximab

Fiche infliximab et MICI Service d'hépatogastro-entérologie CHU Hassan II Fès	
<p>I/ Identité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • IP • Nom & prénom :..... • Age :.....ans • Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin • Origine :..... • adresse :..... Milieu : <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> R • tél 	<p>S0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Date : • Nombre de selles:..... • Douleur abdominale:..... • Manifestations anopérinéales:..... • Manifestations extra digestifs:..... • Examen clinique : <ul style="list-style-type: none"> ○ signes infectieux ○ poids, ○ Température, ○ FC ○ TA • NFS:..... • CRP : • Bilan hépatique..... • dose:..... • Durée • Complications • Évolution : • Combothérapie
<p>MICI :</p> <p>RCH <input type="checkbox"/></p> <p>CROHN <input type="checkbox"/></p> <p>Maladie connue depuis:.....</p> <p>Etendu de la maladie:.....</p> <p>Traitement déjà pris:.....</p>	<p>S2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Date : • Nombre de selles:..... • Douleur abdominale:..... • Manifestations anopérinéales:..... • Manifestations extra digestifs:..... • Examen clinique : <ul style="list-style-type: none"> ○ signes infectieux ○ poids, ○ Température, ○ FC ○ TA • NFS:..... • CRP : • Bilan hépatique..... • dose:..... • Durée • Complications • Évolution : • Combothérapie
<p>III / Terrain:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Tabagisme actif 2- Tabagisme passif 3- Appendicectomie 4- ATCD de maladie inflammatoire intestinale familiale. 5- ATCD de maladie articulaire familiale. 6- Autres :..... 	<p>S6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Date : • Nombre de selles:..... • Douleur abdominale:..... • Manifestations anopérinéales:..... • Manifestations extra digestifs:..... • Examen clinique : <ul style="list-style-type: none"> ○ signes infectieux ○ poids, ○ Température, ○ FC ○ TA • NFS:..... • CRP : • Bilan hépatique..... • dose:..... • Durée
<p>IV- Indication de l'infliximab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Résistance aux immunosuppresseur • Colite aigue grave avec échec de corticoïde 	
<p>V / Bilan pré Infliximab</p> <p>Radio thorax</p> <p>Aghbs</p> <p>Achbc</p> <p>Achvc</p> <p>HIV</p> <p>TPHA, VDRL</p> <p>3Bk</p> <p>IDR</p> <p>Quantiféron</p> <p>FCV</p> <p>Examen dermato</p>	

Fiche infliximab et MICI

Service d'hépatogastro-entérologie

CHU Hassan II Fès

Médecin traitant :

Traitement d'entretien

- **Nombre de perfusion:**.....
- **Date :**
- **Nombre de selles:**
- **Douleur abdominale:**
- **Manifestations anopérinéales:**
- **Manifestations extra digestifs**
- **Examen clinique :**
 - signes infectieux :
 - poids :
 - Température :
 - FC :
 - TA :
- **NFS:**.....
- **CRP:**.....
- **Bilan hépatique**.....
- **dose:**.....
- **Durée de perfusion**
- **Complications**
- **Évolution :**
 - Rémission**
 - Réponse partielle:**
 - Augmentation de la dose
 - Raccourcissement des séances
 - Perte de réponse**
 - Echec du traitement**

Résultats

Caractéristiques des patients

1- Epidémiologiques

Durant la période de l'étude on a inclus 42 malades. L'âge moyen des patients était de 33.77 ans [18–66 ans]. Le sexe ratio H/F était de 1.1 (22 hommes et 20 femmes).

Vingt et un patients avaient le RAMED comme couverture sanitaire, 16 patients avaient la CNOPS comme couverture sociale, et 5 patients La CNSS.

Un antécédent de tabagisme actif était retrouvé chez 7 patients (19%), alors que les antécédents familiaux de MICI étaient retrouvés chez 5 patients (11.9%).

2- Cliniques

La maladie était révélée par des diarrhées chroniques chez 23 patients (54.76%), par des douleurs abdominales chez 5 patients (11.9%) dont 2 sous forme de syndrome de Koenig, elle était diagnostiquée devant un syndrome dysentérique chez 6 patients (14.28%), devant des manifestations ano-périnéales dans 3 cas (7.1%). Une colite aigue grave avec signes de gravité endoscopique était le mode de révélation de la maladie chez 5 patients (11.9%).

La durée moyenne d'évolution de la maladie était: 5.5 ans.

Dix huit patients avaient une RCH soit 42.85% des cas dont 3 patients (16.66%) avaient une RCH distale et 15 (83.33%) une pancolite.

Vingt quatre patients avaient une maladie de crohn soit 57.14% des cas dont 13 patients (54.16%) avaient une localisation iléo colique, et 9 patients (37.5%) avaient une localisation colique isolée. La maladie était sténosante chez 5 patients (20.3%), fistulisante chez 5 patients (20.83%) et ano-périnéale chez 14 cas (58.33%) (Tableau 1).

Dix sept patients (40.5%) avaient des manifestations articulaires dont 2 patients avaient une spondylarthropathie ankylosante (SPA), 2 patients (4.76%) avaient des

manifestations cutanées (un patient avait un syndrome de Sweet et une patiente avait une pyoderma gangrénosum) et une patiente avait des manifestations ophtalmologiques il s'agit d'une uvéite.

Une dénutrition a été notée chez 10 patients (23.8%), Les différentes nutrition entérale, parentérale, ont concerné respectivement 80% de ces patients, la nutrition entérale été instaurée chez 2 patients et la nutrition parentérale chez 6 patients.

Une maladie périodique a été notée chez une seule patiente mise colchicine avec bonne évolution (Tableau 2).

Traitements déjà instaurés

La plupart des patients ont de lourds antécédents de traitements médicaux avant l'introduction des anti-TNF α .

Quatre vingt dix pourcent des patients inclus dans l'étude ont été traités par une ou plusieurs cures de corticoïdes (N= 38).

Un nombre important de patients a bénéficié d'un traitement par immunosuppresseurs, puisque 71,45% des patients ont été préalablement traités par un ou plusieurs immunosuppresseurs au cours de l'évolution de leur pathologie (N=30).

L'immunosuppresseur le plus fréquemment utilisé était l'azathioprine (31%) quel que soit le type de pathologie (N=13). Les autres immunosuppresseurs retrouvés étaient ensuite le méthotrexate, utilisé chez 16,6% des patients (N=7) puis la ciclosporine 12% des patients (N=5) et douze pourcent des patients ont été traités par 6-mercaptopurine (N=5) enfin Chez cinq patients on a eu recours une chirurgie de résection (12%) (tableau 3).

Tableau 1: répartition des malades en fonction du type de MICI

Type de MICI	N=42	%
RCH	18	42.85%
- Pancolite	15	16.66%
- Distale	3	83.33%
Crohn	24	57.14%
- Iléocolique	13	54.16%
- Colique	9	37.5%
- MAP	14	20.3%
- Maladie sténosonante	5	20.3%
- Maladie fistulisante	5	58.33%

Tableau 2: manifestations extra digestives

Manifestations extra digestive	N	%
Articulaire	17	40.5%
Cutanées	2	4.76%
Ophtalmologique	1	2.38%
Dénutrition	10	23.8%

Tableau 3: Traitement déjà instauré

Traitement	N	%
Plusieurs cures de corticothérapie	38	90%
Chirurgie	5	12%
Thiopurine	18	42.85%
Méthotrexate	7	16.66%
Ciclosporine	5	12%

Indication de l'infliximab

En avant l'introduction de l'infliximab, les patients avaient bénéficié de nombreux traitements médicaux (plusieurs cures de corticoïdes et traitement par immunosuppresseur). De même, 12% des patients avaient nécessité une ou plusieurs résection(s) chirurgicale(s). Le délai moyen d'introduction des médicaments anti-TNF est relativement long, il suit de 5,6 ans le diagnostic de MICI.

D'une manière générale, la population de cette étude correspond à une population de patients ayant bénéficié d'une stratégie de traitement step-up [2 , 3, 4,5], avec une prise en charge successive par dérivés salicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs puis anti-TNF à l'inverse de la stratégie de prise en charge « *top-down* », faisant intervenir les immunosuppresseurs et les anti-TNF en première ligne de traitement, n'ayant montré un intérêt que récemment [6, 7].

L'ensemble des patients inclus dans l'étude ont été traité par un traitement d'induction suivi par un traitement d'entretien, ce type de schéma ayant montré un avantage par rapport au traitement « à la demande » en terme d'efficacité et de tolérance.^{65, 96}. Dans ce contexte, à la date de la fin de l'étude, 59.5% des patients inclus sont toujours traités par infliximab selon un schéma d'induction ou d'entretien (N=25).

Concernant l'indication de l'infliximab:

- La présence d'une poussée sévère de RCH ou maladie de crohn avec échec de corticothérapie injectable était l'indication chez 11 patients (26.19% des cas).
- Echec des immunosuppresseurs a constitué une indication à l'infliximab dans 59.5% (N=25) dont 7 patients avaient des manifestation anopérinéales (MAP), 5 patients avaient un crohn fistulisant et 13 patients avaient une maladie liminale.
- Deux patients avaient une corticodépendance (4.7%)
- Quatre patients présentaient des effets secondaires aux immunosuppresseurs (9.5%) (Figure 1).

Combothérapie

Quinze patients étaient sous combothérapie (infliximab+immunopresseur) (35.71%), dont 7 patients étaient naïfs aux immunosuppresseurs (16.6%).

Vingt sept patients étaient sous infliximab seul (64.28%).

L'introduction d'un immunosuppresseur a précédé celle de l'infliximab dans 66.66% des cas (N=10). Pour 5 patients (33.33% des cas) l'introduction de l'infliximab a été concomitante à un immunosuppresseur, généralement l'azathioprine.

Bilan pré infliximab

- Bilan phtysio:

Le Quantiféron n'a pas été demandé systématiquement chez tous les patients, mais surtout en cas de facteurs de risque de tuberculose et si disponible.

Le Quantiféron a été réalisé chez 10 patients dont quatre était positif sans tuberculose active une chimioprophylaxie par association isoniazide rifampicine 3 semaines avant le début du traitement par infliximab et pendant 3 mois a été réalisée.

La tuberculose pulmonaire active a été notée chez un patient: on a retardé le traitement par infliximab jusqu'à guérison complète après 6mois de traitement antibacilaire 2RH/4ERHZ.

Un seul cas d'IDR à la tuberculine positive avec quantifieron négative et sans tuberculose active a été noté, le traitement par infliximab n'a été commencé qu'après avis pneumo et qu'on a écarté une tuberculose active.

Pour le reste des patients le bilan phtysio était négatif (N= 31)

- Sérologie virale:

Les sérologies virales de l'hépatite B et C ainsi que la sérologie HIV et syphilitique ont été réalisées systématiquement chez tous les malades.

Quatre patients ont présenté des ACHBC positif avec AGHBS négatif le traitement par infliximab a été commencé après vérifier la négativité de la charge virale de l'hépatite B.

Effets secondaires

La notification des effets indésirables a été faite d'après l'étude des dossiers patients, selon les faits rapportés par les patients lors de l'anamnèse avant chaque nouvelle perfusion.

Treize patients (30.95%) ont rapporté des effets secondaires au traitement, Les effets indésirables rapportés sont majoritairement bénins. Ils sont essentiellement:

- Asthénie et douleurs articulaires sont fréquentes concernant 18,4% des patients. Cependant ces symptômes sont difficiles à distinguer des manifestations de la pathologie elle-même.
- Des manifestations d'hypersensibilité : Urticaire généralisé chez une patiente, une dyspnée avec réaction allergique cutanée chez une patiente. Ces effets indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement par infliximab et l'introduction d'adalimumab.
- Des épisodes d'infections virales ou bactériennes ont été rapportés par 14.2% (N=6) des patients traités (N=37). Ces épisodes ont régressé spontanément ou sous antibiothérapie. Il s'agit de 4 cas d'infection urinaire et une infection cutanée. Ils ont pu conduire à différer de quelques jours la date de perfusion d'infliximab prévue. Dans tous les cas ces épisodes ont été sans conséquence pour la suite du traitement.
- Deux patients ont présenté une pancytopénie (4.76%), ce qui a conduit à interrompre le traitement temporairement.
- Deux patients ont présenté une anémie jugulée par la perfusion de venofer (4.76%).
- Un patient a présenté une cytolysé hépatique modérée (4.76%) qui s'est amélioré après l'arrêt temporaire de l'infliximab.

Evolution des patients sous infliximab

La durée moyenne d'évolution sous infliximab était de 17.13 mois.

Six patients ont été perdus de vue (14.28): ils ont tous le RAMED comme couverture sanitaire, ils ont été perdus de vue après un traitement d'induction par Infliximab (S0, S2, S6) vu le manque d'infliximab à l'hôpital.

L'Arrêt du traitement a été fait vu l'installation des effets secondaires chez 2 patients (4.7%) due aux réactions d'hypersensibilité.

L'absence de réponse clinique à l'infliximab après un traitement de 2 mois a été notée chez 5 patients (11.9%), chez 3 patients on a eu recours à la chirurgie et chez les 2 autres on a eu recours à l'Adalimumab.

Un seul cas de décès par choc septique secondaire à une neutropénie profonde a été noté.

La rémission clinique a été notée chez 22 patients (52.38%) après 1 mois de traitement, dont 3 patients ont bénéficié d'un arrêt d'infliximab en gardant l'immunosuppresseur après 1an de rémission clinique sous combothérapie une coloscopie a été réalisée avant l'arrêt d'infliximab a montré une stabilisation des lésions muqueuse sans cicatrisation de la muqueuse. Les patients sont toujours en rémission après une durée moyenne de 6 mois après l'arrêt d'infliximab.

Une perte de réponse après une rémission initiale a été notée chez 6 patients (27% des malades répondeurs initialement)chez tous ces malades on a passé à une perfusion d'infliximab toutes les 6 semaines. La perte de réponse survient chez nos malades entre 9 mois et 13 mois d'évolution sous Infliximab.

Une réponse insuffisante après 2 mois de traitement (amélioration partielle de la symptomatologie mais persistance des symptômes) a été notée chez 6 patients (14.28%) ce qui a conduit à l'augmentation de la dose d'infliximab à 10mg/kg chez un patient,

passage à une perfusion d'infliximab toutes les 6 semaines chez 3 patients avec rémission clinique des malades au bout 4 mois ce qui augmente le taux des malades répondant au traitement par infliximab à 66.66%. (Figure 2)

Facteurs de réponse à l'infliximab

1- L'âge

Soixante quatre poucent des patients (N=27) sont âgés de moins de 40 ans, en analyse univarié l'âge jeune n'était pas un facteur de bonne réponse à l'infliximab (p=1).

2- Etendue de la maladie :

Cinquante poucent des malades ont une maladie étendue (N=21) dont 66.66% des patients ont eu rémission.

Cinquante des malades n'avait pas une maladie étendue (N=21) dont 52 % ont eu ont rémission.

L'étendue de la maladie n'était pas un facteur de bonne réponse dans notre étude (p=1).

3- Maladie sténosante

Cinq patients (11.9%) ont une maladie sténosante dont 60% était en rémission. En analyse univariée la maladie sténosante n'était un facteur de mauvaise réponse (p=1).

4- Maladie fistulisante

Cinq patients (11.9%) ont une maladie de crohn fistulisante en dehors des fistules anopérinéales dont 60% ont eu rémission. En analyse univariée la maladie fistulisante n'était pas un facteur de réponse à l'infliximab (p=0.6)

5- Manifestations anopérinéales

Quatorze malades (33.33%) ont des manifestations anopérinéales de maladie de crohn dont 38.4% ont eu une rémission contre 61.6% qui n'ont pas eu de rémission. En analyse univariée la présence de MAP était un facteur de mauvaise réponse à l'infliximab ($p=0.04$).

6- Combothérapie

Quinze patients sont sous combothérapie (35.71%) dont 73% ont eu une rémission et 26% ils n'ont pas eu de rémission.

Vingt sept patients sont sous infliximab seul (64.28%) dont 55% ont eu une rémission et 45% n'ont pas eu de rémission. En analyse univariée la combothérapie n'est pas un facteur de bonne réponse dans notre étude ($p=0.2$).

7- Dénutrition

Dénutrition a été notée chez 10 patients (23.8%) dont 60% ont eu une rémission. En analyse univariée la dénutrition n'était pas associée à une mauvaise réponse à l'infliximab ($p=0.6$).

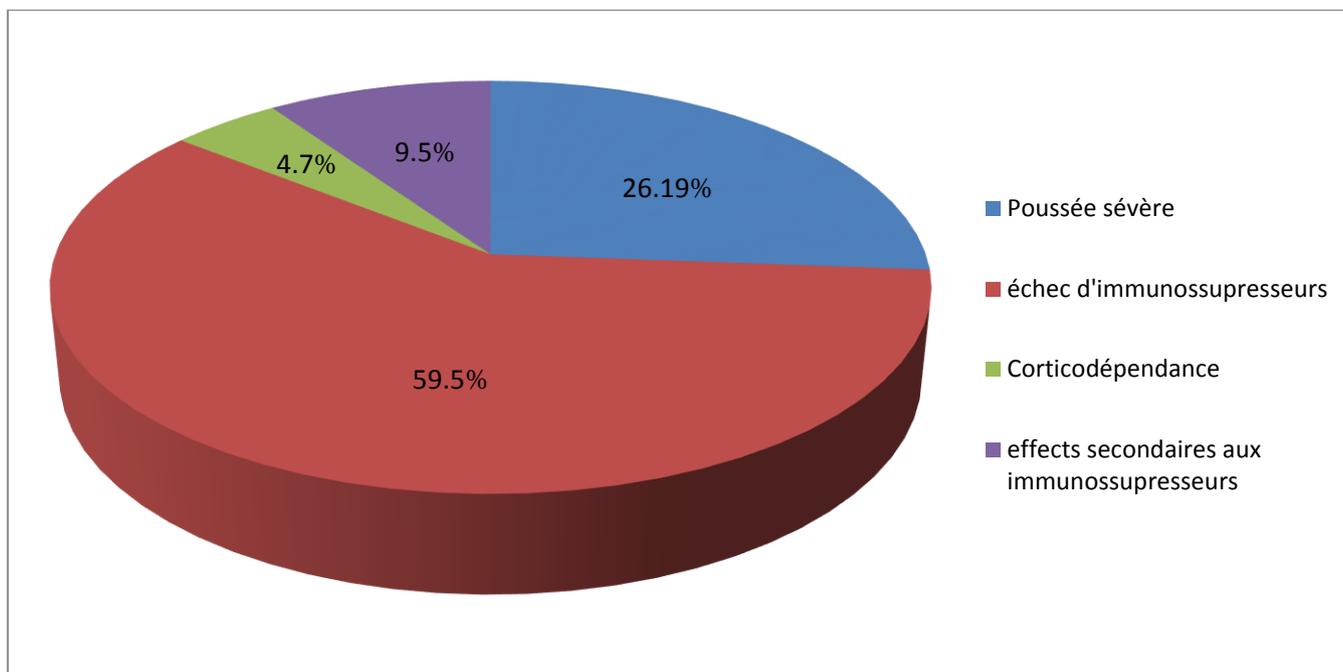


Figure 1: indications d'Infliximab

Tableau 4 : Effets secondaires à l'Infliximab

Les effets secondaires	N = 13	30.95%
Urticaire généralisé	1	(2.38%)
Dyspnée+réaction allergique	1	(2.38%)
Infection	6	(18%)
Pancytopénie	2	(4.7%)
Anémie	2	(4.7%)
Cytolyse hépatique	1	(2.3%)

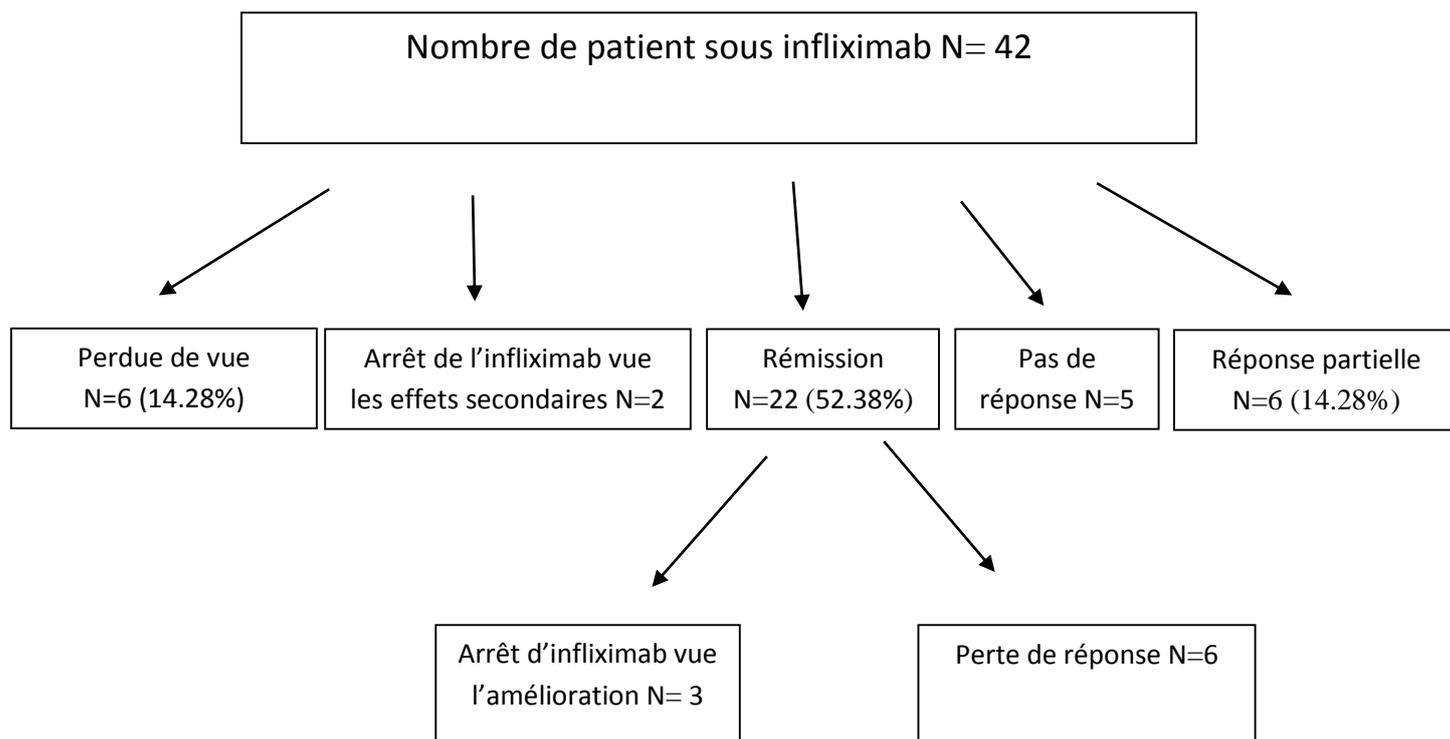


Figure 2: Evolution des malades sous infliximab

Tableau 5: facteurs de réponse à l'infliximab

Facteur	p
Age	1
Etendue de la maladie	1
Maladie sténosante	1
Maladie fistulissante	0.6
Manifestations anopérinéales	0.04
Combothérapie	0.2
Dénutrition	0.6

Discussion

Les premières données sur l'efficacité des biothérapies (infliximab) dans les MICI datent de 1995. Où en sommes-nous près de 20 ans plus tard ?

Au début des années 1990, le développement des biothérapies (ou thérapies biologiques ciblées), au premier rang desquelles figurent les molécules anti-TNF, a révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ayant résisté au traitement médical standard (corticoïdes, immunosuppresseurs). Le premier patient souffrant de maladie de Crohn traité par anti-TNF (infliximab) le fût en 1995. Il a depuis été démontré que les anti-TNF diminuaient le recours à la chirurgie, réduisaient le nombre d'hospitalisations, permettaient un sevrage des corticoïdes et une cicatrisation muqueuse endoscopique, et amélioraient la qualité de vie des malades, en plus d'entraîner une mise en rémission de la maladie qui persiste chez environ un tiers des malades après un an de traitement. [8]

Plusieurs grands essais cliniques randomisés contre placebo ont débouché sur une AMM dans les MICI pour les anti-TNF.

Anticorps anti-TNF : Rappel physiopathologique

Le TNF, facteur de nécrose tumorale, est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages et les lymphocytes T, qui joue un rôle majeur au cours des maladies inflammatoires. Il est synthétisé en excès au niveau de la muqueuse pathologique. Le TNF α est fabriqué sous la forme d'un propeptide inséré dans la membrane cellulaire dont le clivage par une métalloprotéinase libère un peptide TNF α qui s'agrège en complexes tri-moléculaires. Ce complexe quitte ensuite la cellule vers les sites effecteurs où il se fixe grâce à deux récepteurs transmembranaires (p55 et p75) [9]. La régulation de la production et des fonctions du TNF α est complexe et fait

intervenir de nombreux agents modulateurs dont certaines cytokines, telles que les interleukines IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, le TGF (Transforming Growth Factor) qui inhibent la production de TNF α et le NF κ B (Nuclear Factor kappa B) qui active sa transcription. Le TNF α joue un rôle central dans le développement de l'inflammation par des fonctions proinflammatoires locales et systémiques. Son activité biologique se traduit par une induction des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6), par une augmentation de la migration des leucocytes et

par une inhibition des cytokines anti-inflammatoires, et par une augmentation de l'activité des neutrophiles et des éosinophiles. Le TNF α augmente aussi la perméabilité de l'épithélium et exerce ainsi une activité de renforcement positif de la présentation d'antigènes, contribuant à perpétuer la réaction inflammatoire.

Les anti TNF sont des médicaments sous forme des anticorps monoclonaux capables de reconnaître spécifiquement les formes solubles et transmembranaires du TNF, de s'y lier en formant des complexes stables, et ainsi d'inhiber son action [9] .

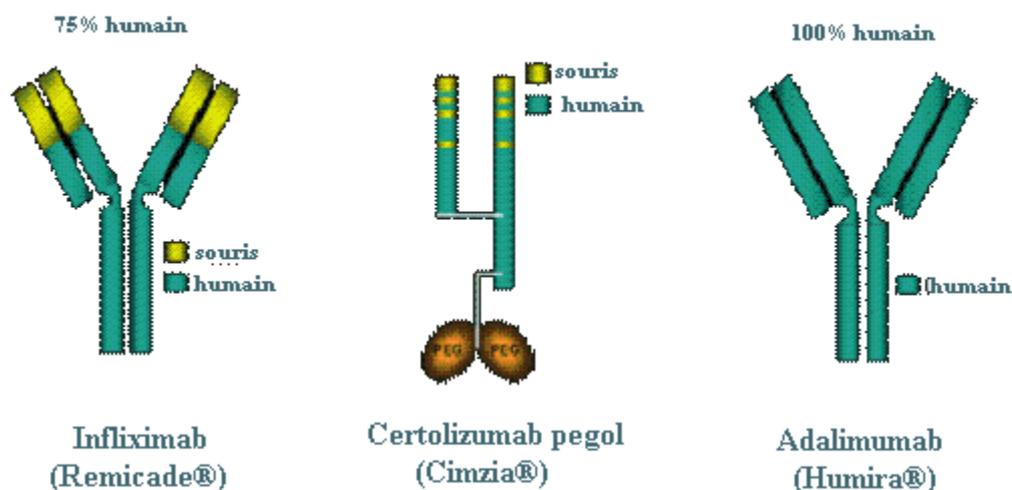


Figure 3 : les anti TNF α

Description de la molécule d'infliximab

Chronologiquement, l'infliximab a été le premier anticorps anti-TNF ayant été utilisé dans le traitement des MICI. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique recombinant. Il est constitué d'une fraction constante (Fc) d'une IgG1 humaine (75%) associée à une fraction variable (Fab) d'un anticorps anti-TNF murin (25%) [10.11.12].

L'infliximab neutralise l'activité biologique du TNF α soluble et transmembranaire en le liant avec une haute affinité et en l'empêchant de se lier à ses récepteurs [13.14.15]. Les études histologiques ont montré que le traitement par infliximab réduisait l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin ainsi que la présence de marqueurs d'inflammation sur ces sites. Cependant, le mécanisme d'action de l'infliximab, et plus globalement des anti-TNF α , reste encore mal connu. Il a un rôle pro-apoptotique (lymphocytes T) car il existe un défaut d'apoptose des lymphocytes T dans les MICI et notamment dans la MC. Ce sont les résultats issus des essais cliniques, plus que la connaissance même des molécules qui ont conduit à leurs utilisations dans le cadre des MICI.

Utilisation et modalités d'administration de l'infliximab :

L'infliximab n'est disponible qu'en milieu hospitalier. Sa reconstitution et son administration sont réalisées selon un protocole strict. Les flacons de poudre lyophilisée sont conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Chaque flacon contient 100 mg d'infliximab et sera reconstitué avec 10 ml d'eau pour préparation injectable afin d'obtenir une concentration de 10 mg/ml. Il est recommandé éviter d'agiter le flacon du fait d'une tendance à mousser du produit. La solution doit être incolore ou légèrement jaunâtre et opalescente. Quelques particules translucides peuvent

apparaître du fait que l'infliximab est une protéine. Ces particules n'altèrent aucunement l'efficacité et la tolérance du médicament. L'infliximab reconstitué sera ensuite dilué avec du chlorure de sodium 0,9 % jusqu'à un volume total de 250 ml. La concentration finale de la solution se situe entre 0,4 mg/ml et 4 mg/ml. L'infliximab est un médicament ne contenant pas d'agent de conservation. Il est recommandé de l'administrer dans les trois heures suivant sa reconstitution et sa dilution. L'infliximab (reconstitué ou dilué) conserve toutefois ses propriétés chimiques et physiques pendant vingt-quatre heures au réfrigérateur ou à température ambiante. Des techniques et des conditions d'asepsie rigoureuses devront être appliquées pour s'appuyer sur ces données. Une tubulure apyrogène, munie d'un filtre liant peu les protéines est recommandée et la grandeur des pores du filtre ne doit pas excéder 1,2 μ m. Ces modalités de manipulation permettent d'éviter la contamination microbienne de la solution à perfuser [16]. La dose à perfuser sera déterminée avant chaque administration après avoir préalablement pesé le patient.

Interactions médicamenteuses avec l'infliximab :

Aucune étude n'a porté spécifiquement sur les interactions médicamenteuses. On sait par contre que l'infliximab n'est pas métabolisé par le système des cytochromes P450. Il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants chez les patients recevant l'infliximab, étant donné l'absence de données sur la réponse à la vaccination et sur les infections consécutives à leur administration [16].

Indication de l'infliximab

1- Maladie de Crohn luminale

L'infliximab est le premier anti TNF à obtenir une A.M.M. dans la MC réfractaire en traitement d'induction avec une perfusion unique de 5 mg/kg et ré-administration dans les 14 semaines si les signes et symptômes réapparaissent [8]. Cette AMM du 13 août 1999 était basé sur les résultats de Targan et al. Dans cet essai d'induction qui a inclus 108 patients avec une maladie de Crohn modérée à sévère réfractaire au traitement médical standard, 33 % des malades étaient en rémission clinique (définie par un score Crohn's Disease Activity Index/CDAI inférieur à 150) à la semaine 4 après une perfusion d'infliximab 5 mg/kg contre seulement 4 % dans le groupe placebo (P=0.005) [17].

L'essai ACCENT 1 de maintien de la rémission a inclus 573 patients avec une MC active ($220 < \text{CDAI} < 400$) malgré un traitement médical comprenant aminosalicylés ou antibiotiques, analogues des puines (azathioprine, 6-mercaptopurine) et/ou méthotrexate [18]. Les patients étaient suivis régulièrement jusqu'à la semaine 54. Au-delà de la semaine 14, les patients initialement répondeurs et en perte de réponse (nécessité par exemple d'instaurer un nouveau traitement pour mettre à nouveau la maladie en rémission clinique) A un an, les taux de rémission clinique étaient significativement plus élevés sous infliximab 5 ou 10 mg/kg (35 %) que sous placebo (15%).

L'infliximab a obtenu une AMM le 15 mai 2003 dans la MC active sévère réfractaire, en traitement d'entretien par perfusions toutes les 8 semaines.

2- Maladie de crohn fistulisante

L'efficacité clinique de l'infliximab chez les patients atteints maladie de crohn fistulisante a été démontré dans deux essais cliniques ou le taux de réponse varie entre 65% et 80% [19.20.21]

Seul l'infliximab a une AMM comme anti TNF (13 août 1999 et 20 octobre 2003) dans la « MC active fistulisée n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage, immunosuppresseurs). Pour accorder cette AMM, les experts se sont tout d'abord basés sur les résultats de l'essai d'induction de Present et al [22]. Dans cet essai randomisé multicentrique contrôlé ayant inclus 94 sujets atteints d'une forme fistulisante de la maladie de Crohn (fistules périanales dans 90 % des cas), l'infliximab à la posologie de 5 mg/kg administré aux semaines 0, 2 et 6 entraînait une fermeture de toutes les fistules chez 55 % des patients contre 13 % dans le groupe placebo (p = 0,001).

La récurrence des fistules est cependant fréquente après un délai de 3 mois. D'où la mise en place d'un large essai de maintien de la rémission ACCENT II mené chez 282 patients avec une maladie de Crohn fistulisante (83 % de fistules ano-périnéales) [2]. Au terme de l'étude, une perte de réponse était notée chez 62 % des malades dans le groupe placebo contre 42 % sous perfusions d'infliximab toutes les 8 semaines [2].

Dans notre étude la rémission a été notée 60% des patients avec une maladie de crohn fistulisante.

3- RCH

L'infliximab a obtenu AMM du 28 février 2006 dans la « RCH active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6 mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ». Cette AMM a été obtenue suite à la publication des essais ACT 1 et 2 qui ont inclus chacun 364 malades avec une RCH modérée à sévère active sur le plan clinique (score Mayo entre 6 et 12) et endoscopique (sous-score Mayo endoscopique > 2) malgré un traitement par corticoïdes (dose quotidienne orale > 40 mg/j de prednisolone ou équivalent durant au minimum 2 semaines ou une semaine

par voie intraveineuse) et/ou azathioprine/6-mercaptopurine (ACT 1 et 2) et/ou aminosalicylés (ACT 2 uniquement) [24]. A la 8ème semaine, les taux de rémission clinique étaient également significativement plus élevés dans les groupes infliximab 5 mg/kg (36,4%) et infliximab 10 mg/kg (29,8 %) que dans le groupe placebo (10,2 % ; $p < 0,001$ versus placebo). Ces chiffres étaient respectivement de 29,8 %, 36,4 % et 13,1 % à la semaine 30 ($p < 0,001$ versus placebo). L'infliximab était également plus efficace en termes de cicatrisation muqueuse endoscopique, de qualité de vie et du nombre d'hospitalisations [24].

Bilan à réaliser avant de commencer l'infliximab

Récemment, en partenariat avec le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID), la SNFGE a publié une Check list des mesures à respecter avant de débiter un traitement anti-TNF au cours d'une MICI. (Voir annexe 2)

L'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a émis de recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous infliximab en février 2002 (mises à jour en juillet 2005). Un interrogatoire (vaccination par le BCG, résultats des IDR anciennes, notion de contagion y compris dans l'enfance, notion d'exposition et notamment séjours prolongés dans un pays de forte endémie, antécédents personnels et familiaux de tuberculose, notion de traitement anti-tuberculeux antérieur...), un examen clinique, une radiographie pulmonaire (scanner thoracique en cas d'images évocatrices de séquelles tuberculeuses et avis spécialisé), et une IDR à la tuberculine doivent être pratiqués avant de débiter un traitement par anti-TNF α . Dans les recommandations émises en juillet 2005, l'IDR à 5UI de tuberculine (0,1 mL) a remplacé les 10 UI (0,1

mL) de l'ancienne spécialité. L'autre modification majeure est la diminution du diamètre de l'IDR à partir duquel une prophylaxie doit être initiée. Ce diamètre passe de 10 à 5 mm.

Il faut noter que les tests sanguins de détection de l'interféron-gamma récemment commercialisés, le QuantiFERON-TB® par exemple, pourraient remplacer très prochainement l'IDR à la tuberculine dans cette indication (décision de la Haute Autorité de Santé, 2006) ; ils ont comme principaux avantages de faire la différence entre infection par *M.tuberculosis* et vaccination par le BCG, et d'être validés même chez le sujet immunodéprimé (lymphocytes T CD4+ < 200 cellule/uL) pour le test ELISPOT. Dans l'état actuel des connaissances, de plus en plus de centres experts réalisent les 2 tests simultanément (IDR à la tuberculine et test sanguin à l'interféron) avant d'initier un traitement anti-TNF, ceci afin d'augmenter la probabilité de ne pas méconnaître une tuberculose latente [8].

En cas de tuberculose latente, un traitement prophylactique est indiqué: association rifampicine isoniazide pendant 3 mois (en première intention), ou isoniazide seul pendant 9 mois (en cas de toxicité de l'association rifampicine-isoniazide). Ce traitement prophylactique doit être mis en route au minimum 3 semaines avant la première injection d'anti-TNF α .

Effets secondaires /tolérance

Les effets indésirables de l'infliximab peuvent être regroupés en 8 classes :

- **Hypersensibilité immédiate** : La plupart des réactions d'hypersensibilité immédiate, se définissant comme étant tout événement apparaissant pendant la perfusion ou dans les heures suivant la perfusion, sont dues à la partie murine de la molécule d'infliximab. Ces manifestations sont fréquentes et concernent 16 % des

patients traités par infliximab[16], nécessitant rarement l'interruption du traitement, ces réactions incitent à ralentir les perfusions ou à adjoindre un traitement antihistaminique. Deux tiers de ces réactions sont légères et non spécifiques (céphalées, nausées, douleurs abdominales, flush). 20 % de ces réactions intéressent les sphères cardiovasculaires et respiratoires, avec essentiellement des cas de dyspnées réversibles à l'arrêt de la perfusion. Un prurit ou un urticaire ont été rapportés dans 15 % des cas.

- **Hypersensibilité retardée** : Les réactions d'hypersensibilité tardives, associés à une forte élévation des anticorps anti infliximab, sont beaucoup moins fréquentes que les hypersensibilités immédiates. Elles se manifestent par des myalgies, des arthralgies, de la fièvre et un rash cutané. Ces réactions sont liées à la formation d'anticorps anti-chimériques dirigés contre la partie murine de la molécule d'infliximab[2]. Ces anti-corps sont associés à une prévalence deux à trois fois plus élevée de réactions lors des perfusions. Par conséquent, l'infliximab ne doit pas être réutilisé chez les patients ayant fait une réaction hypersensibilité antérieurement. L'incidence de ces anticorps anti chimériques est divisée par deux en cas de traitement concomitant par des immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) [26].

- **Aggravation des sténoses intestinales** :

Plusieurs cas d'occlusion intestinale ont été rapportés sous infliximab [12]. Généralement l'occlusion intestinale fait suite à une sténose pré-existante. Ces faits incitent à la prudence concernant la prescription d'infliximab chez des patients porteurs d'une sténose intestinale surtout symptomatique. En pratique, le traitement par infliximab peut être réalisé, le patient nécessite cependant une surveillance attentive. Une collaboration entre le clinicien et chirurgien est recommandée car une aggravation de la sténose pourra nécessiter une prise en charge chirurgicale.

- **Décompensation cardiaque :**

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (classe III ou IV selon la classification NYHA), des cas de décompensation entraînant une hospitalisation et parfois un décès ont été rapportés [28].

- **Réactions cutanées :**

Diverses manifestations cutanées sont décrites, fréquentes et généralement bénignes, parmi lesquels des infections (à *staphylocoque*), du psoriasis, de l'eczéma, des dermites séborrhéiques [29.30]

- **Atteintes hématologiques :**

Des atteintes hématologiques (thrombocytopénie, aplasie médullaire, pancytopenie) ont été rapportées au cours des essais cliniques [9].

- **Atteintes neurologiques :**

Des manifestations neurologiques (neuropathie, paresthésies, névrite optique, myélite), contre indiquant les anti-TNF α chez les patients aux antécédents de maladies neurologiques telles que la sclérose en plaque [16]. Cependant ce type de manifestation reste rare.

- **Les infections et cancer**

Une méta-analyse avait repris les données des 21 essais randomisés contrôlés contre placebo, qui ont inclus au total 5356 malades et qui ont évalué l'efficacité et la tolérance des anti-TNF au cours de la MC [30]. Il n'existait pas de sur risque de cancers solides, de lymphomes, d'infections sévères (3-4 % selon les études) ni de décès chez les patients sous anti-TNF par rapport à ceux ayant reçu un placebo.

Une étude cas-témoins a confirmé ces données chez 734 patients atteints de MICI (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) traités par infliximab dans un centre référent en Belgique avec un suivi médian de 58 mois. Les taux d'effets secondaires sévères étaient identiques dans les deux groupes (respectivement 13 et 19 % dans les groupes

infliximab et placebo). Il n'existait pas non plus de différence en termes de mortalité, d'infections sévères et cancers entre ces 2 groupes, confirmant donc les données des essais cliniques. L'effet secondaire le plus fréquent était la survenue de lésions cutanées, principalement de type psoriasiforme (20 % des patients dans cette étude) [8].

Le risque de cancers ne semble pas être augmenté en cas d'anti-TNF utilisé seul, sans traitement immunosuppresseur concomitant, et toutes les études menées à ce jour sur sujet sont revenues négatives en dehors du risque de cancers cutanés. En effet, le risque de cancers cutanés non mélanocytaires et de mélanomes est augmenté sous anti-TNF. Seule l'association aux thiopurines est associée à une augmentation du risque de lymphome qui est en fait principalement liée aux thiopurines [8].

Cependant, on ne sait pas, jusqu'à présent, s'il existe une réelle corrélation entre l'infliximab et le développement du cancer [32.33].

Dans notre étude le taux des effets secondaires était à 30% se sont surtout des infections et des effets hématologiques observés lors du suivi des malades sous infliximab qui peuvent être liés à la maladie elle-même est non pas liés à l'infliximab.

Tableau 6. Contre-indications absolues et relatives aux anti-TNF α [9]

Contre-indications absolues aux anti-TNF
Hypersensibilité au principe actif
Infection sévère, abcès
Tuberculose évolutive
Insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe NYHA III/IV)
Pathologie démyélinisante (sclérose en plaque)

Tableau 7: Contre-indications relatives aux anti-TNF[9]

Sténoses symptomatiques
Pati Patients âgés avec comorbidités
Né Néoplasie récente (< 5 ans)
Insi Insuffisance cardiaque modérée
DésDésir de grossesse

Suivi –Evolution

Il n'existe pas de consensus international sur la surveillance à effectuer chez un sujet traité par anti-TNF. La surveillance repose principalement sur l'interrogatoire, l'examen clinique, la NFS voire le bilan hépatique (avis d'expert). Un suivi gynécologique et dermatologique régulier dont la fréquence dépend des facteurs de risques doit être proposé à tous les patients traités par anti-TNF [8].

Le dosage de la protéine C-réactive peut être utile pour confirmer l'efficacité clinique des anti-TNF au cours de la maladie de crohn (moins d'intérêt au cours de la rectocolite hémorragique). Mais la CRP est mal corrélée à l'endoscopie. Il faut donc réaliser un suivi par endoscopie (avec le plus souvent coloscopie totale dans la maladie de crohn ou recto-sigmoidoscopie dans la RCH, échographie (maladie de crohn iléale) et/ou IRM (maladie de crohn iléo-colique) sachant que la surveillance doit être adaptée à chaque cas. Concernant les interventions chirurgicales, le traitement peut parfois être suspendu avant et après le geste en tenant compte de la demi-vie de chaque agent (avis d'expert). Les anti-TNF ne semblent pas augmenter significativement le risque de complications post-opératoires dans la rectocolite hémorragique alors qu'il existe une légère augmentation du risque d'infections post-

opératoires mais pas des complications post-opératoires en général dans la maladie de crohn[8].

Optimisation du traitement

Une perte de réponse ou une intolérance à l'infliximab peut survenir chez des sujets considérés comme répondeurs. Ces données permettent de souligner la nécessité de toujours optimiser le traitement anti-TNF.

En cas de perte de réponse, 3 options thérapeutiques sont actuellement envisageables : soit augmenter la posologie de l'anti-TNF, soit réduire l'intervalle entre les injections, soit changer d'anti-TNF. Dans les larges essais randomisés contre placebo internationaux, une augmentation de la dose d'infliximab de 5 à 10 mg/kg (cross-over en anglais) était efficace les sujets avec une maladie de Crohn luminale ayant répondu initialement à ce traitement; cette stratégie était efficace dans deux tiers des cas dans la maladie de Crohn fistulisante [34].

L'efficacité de la réduction de l'intervalle entre les injections à moins de 8 semaines reste moins bien étudiée. La pratique veut que lorsque les symptômes réapparaissent dans les deux semaines précédant l'injection suivante, on raccourcit l'intervalle entre les injections d'infliximab à 6 semaines. Lorsque le patient signale des symptômes invalidants à plusieurs reprises entre deux injections, et notamment en dehors des 2 semaines précédant l'injection suivante, il est préférable d'augmenter la posologie de l'infliximab à 10 mg/kg toutes les 8 semaines (avis d'expert) [9]. Certaines équipes combinent ces 2 attitudes, allant même jusqu'à réaliser des perfusions d'infliximab 10 mg/kg toutes les 4 semaines.

Une étude multicentrique rétrospective internationale ayant repris les données de 168 patients avec maladie de Crohn en perte de réponse à l'infliximab n'a pas

retrouvé de différence en termes de réponse clinique à court et à long terme en comparant une augmentation de posologie à une réduction de l'intervalle entre les perfusions d'infliximab [35].

Il existe de plus en plus de preuves en faveur d'une utilisation de la pharmacocinétique (dosage sérique de l'anti-TNF et des anticorps anti-TNF) des anti-TNF en cas de perte de réponse.

Dans notre étude 27% des malades répondeurs initialement on présenté une perte de réponse clinique chez de ces patients on a raccourcit l'intervalle entre les perfusions d'infliximab avec bonne réponse chez tous les malades.

Quand arrêter le traitement anti-TNF ?

Plusieurs arguments sont en faveur de la poursuite des anti-TNF au-delà d'un an : une large étude rétrospective belge portant sur 614 patients avec maladie de Crohn traités par infliximab a montré qu'il existait un bénéfice clinique soutenu (correspondant probablement dans les essais cliniques à une réponse clinique avec une baisse du score de Best de 70 ou 100 points par rapport à l'inclusion) chez 63,4 % (347/547) de répondeurs initiaux après un suivi médian de 55 mois. Seuls 10,9% des patients étaient réfractaires d'emblée (non répondeurs initiaux) à l'infliximab après un traitement d'induction (le plus souvent par perfusions aux semaines 0, 2 et 6) [8].

L'étude du GETAID nommée STORI a permis de démontrer que chez les sujets qui étaient en rémission clinique sans corticoïdes depuis au moins 6 mois, on pouvait arrêter l'infliximab avec un risque de rechute qui est 50 % dans l'année qui suit lorsque l'on considère l'ensemble de la population étudiée mais qui chute à 15 % en cas de

rémission profonde (en rémission clinique, biologique et endoscopique) au moment de l'arrêt de l'infliximab [36].

Dans notre étude on a arrêté l'infliximab en gardant l'immunosuppresseur chez 3 patients après 1 an de rémission clinique sous combothérapie et ils sont toujours en rémission après une durée moyenne de 6 mois après l'arrêt d'infliximab.

Association à un immunosuppresseur

Deux études provenant de la même équipe belge ont clairement démontré que l'association d'un immunosuppresseur type azathioprine à l'infliximab réduisait significativement la formation d'anticorps anti-infliximab et augmentait significativement le taux sanguin d'infliximab appelé « infliximabémie », l'azathioprine et le méthotrexate étant aussi efficaces [8]. L'apparition d'anticorps anti-infliximab était associée à un risque accru de réactions à la perfusion et à une réponse clinique de plus courte durée. Ces résultats avaient conduit de nombreux experts à conseiller l'association systématique d'un immunosuppresseur à l'infliximab [37.38] alors que ces 2 études ne permettaient de répondre à une question majeure: est-ce que l'association d'un immunosuppresseur à l'infliximab améliore réellement l'efficacité clinique de cet anti-TNF ? Un essai prospectif, randomisé non contrôlé, a inclus 80 malades traités tout d'abord pendant 6 mois par une association infliximab immunosuppresseurs (azathioprine principalement), les patients étant alors randomisés en 2 bras à l'issue de cette période: poursuite de l'infliximab seul ou de l'association infliximab immunosuppresseur. Les résultats de cette étude montrent qu'en termes de rémission clinique et de cicatrisation endoscopique, les 2 stratégies sont identiques [8].

Les résultats de l'essai international SONIC [39] ont montré que l'association azathioprine–infliximab était significativement plus efficace que l'azathioprine seule et que l'infliximab seul pour le maintien d'une rémission clinique sans corticoïdes à 6 mois et à un an chez les sujets naïfs pour les immunosuppresseurs et les anti–TNF [40]. De même l'étude SUCCESS, a montré que l'association infliximab–azathioprine était plus efficace que l'azathioprine seule et l'infliximab seul dans la RCH [41].

Dans notre étude l'association aux immunosuppresseurs n'était pas associé à une bonne réponse à l'infliximab ce qui ne rejoint les données de la littérature

Facteurs de réponses à l'infliximab

Environ 30% des patients ne répondent pas à l'infliximab, d'où l'intérêt à identifier les facteurs prédictifs de bonne réponse à l'infliximab [42].

Plusieurs facteurs ont été rapportés dans la littérature comme facteurs de bonne réponse à l'infliximab, en effet Parsi et al. [42] ont montré que l'absence du tabagisme et l'association aux médicaments immunosuppresseurs ont été associé à une bonne réponse à l'infliximab dans la maladie de crohn, tandis que Vermeire et al. [43], ont identifié le jeune âge et l'association médicaments immunosuppresseurs comme des facteurs liés à la réponse à l'infliximab dans la maladie de crohn .

Dans une étude portant sur les facteurs prédictifs de réponse à l'infliximab chez des patients porteurs de rectocolite hémorragique (RCH) sous combothérapie, seule la durée de l'association IFX –AZA supérieure ou égale à 12 mois ressortait comme prédictive de réponse à moyen terme OR : 0,27 [IC95 : 0,07–0,99] ; p = 0,049 [44].

Dans une autre étude portant sur les facteurs prédictifs de la réponse prolongée à l'infliximab l'existence d'une atteinte colique et un âge jeune à l'initiation du traitement sont associés à une réponse prolongée [1].

Dans notre étude le seul facteur lié au non réponse à l'infliximab en étude univariée c'était l'existence des MAP.

Faut-il recommander l'obtention d'une cicatrisation muqueuse endoscopique

L'infliximab est capable d'induire et de maintenir une cicatrisation muqueuse dans la maladie de Crohn et RCH comme cela a été démontré dans les essais cliniques randomisés (essais ACT 1 et 2), les études en population (IBSEN) et les études observationnelles (Laharie D et al. Résumé JFHOD 2012) [2]. Dans la maladie de Crohn, le suivi à 3 et 4 ans de l'essai « step-up/top-down » a également montré que la cicatrisation muqueuse endoscopique était associée à un moindre recours à la chirurgie et aux hospitalisations. En 2012, même s'il existe de plus en plus de preuves en faveur de l'obtention d'une cicatrisation muqueuse, il est possible de se « contenter » d'une rémission clinique et biologique. En revanche, il est fortement conseillé de réaliser une évaluation de l'activité endoscopique en cas de perte de réponse aux anti-TNF, avant de passer à un autre anti-TNF, et également avant d'arrêter les anti-TNF si cela est envisagé (avis d'expert) [8].

Annexe 2 : Check list du bilan pré infliximab

Check list

avant de débiter un traitement anti-TNF α au cours d'une MICI



Nom du patient :

Date :

LES MESURES INDISPENSABLES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	OK
INFECTION EVOLUTIVE	Févre, signes d'appel.	NFS, CRP et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	<input type="checkbox"/>
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes d'iniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes d'iniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
TUBERCULOSE	Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche, et un séjour en zone d'endémie. Préciser si vaccination BCG réalisée. Si oui, date :	IDR à la tuberculine (Tubertest) Un test de production d'interféron (Quantiferon ou Elispot) peut être réalisé si disponible. Il peut : 1) détecter une tuberculose latente à IDR négative et 2) éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive Radiographie pulmonaire de face ; si besoin : TDM thoracique et avis pneumologique.	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.	<input type="checkbox"/>
VIH	Rechercher infection VIH ou facteurs de risque.	Sérologie VIH avec accord du patient, à renouveler si facteurs de risque. Avis de l'infectiologue si nécessaire.	Contre-indication relative. A discuter au cas par cas avec l'infectiologue.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE B	Rechercher une infection VHB, des facteurs de risque et préciser si vaccination déjà réalisée. Si oui, date :	Sérologie B induisant Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc. ADN viral si Ag Hbs+.	Si Ag Hbs+ : traitement anti-TNF possible, si indispensable. Un traitement pré-emptif antiviral doit être instauré. Proposer vaccination si sérologie négative.	<input type="checkbox"/>
CANCER	Rechercher un antécédent de cancer ou lymphome. Si oui, date :	Avis du cancérologue si nécessaire.	Contre-indications si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané spino-ou baso cellulaire et cancer in situ du col utérin traité.	<input type="checkbox"/>
MALADIE DEMYELINISANTE	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>
INSUFFISANCE CARDIAQUE	Rechercher une insuffisance cardiaque.	Avis d'un cardiologue si nécessaire.	Contre-indications si insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade III ou IV de la NYHA).	<input type="checkbox"/>
GROSSESSE	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	<input type="checkbox"/>

LES MESURES RECOMMANDÉES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer	OK
PNEUMOCOQUE	Préciser si vaccination anti-pneumocoque. Si oui, date :		Vaccination polysaccharidique, possible en cours de traitement anti-TNF. Rappel tous les 3-5 ans.	<input type="checkbox"/>
HERPES SIMPLEX	Rechercher un anticorps d'herpès oral ou génital.		Pas de contre-indication sauf infection sévère. Antiviral oral si herpès récidivant.	<input type="checkbox"/>
VARICELLE/ZONA	Rechercher un anticorps de varicelle et/ou zona ; préciser si vaccination réalisée. Si oui, date :	Sérologie varicelle/zona en l'absence d'anticorps connu.	Pas de contre-indication sauf si infection VZV évolutive. Vaccination éventuelle, au moins 3 semaines avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE C	Rechercher infection VHC ou facteurs de risque.	Sérologie C	Pas de contre-indication. Surveillance conseillée.	<input type="checkbox"/>
CYTOMÉGALOVIRUS	Rechercher un anticorps d'infection à CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des biopsies coliques si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection télaulaire à CMV.	<input type="checkbox"/>
EPSTEIN-BARR VIRUS	Rechercher un anticorps d'infection à EBV.		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive.	<input type="checkbox"/>
GRIPPE SAISONNIÈRE	Préciser si vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.		Proposer la vaccination anti-grippale (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
GRIPPE H1N1	Préciser si vaccination contre la grippe H1N1.		Proposer la vaccination anti-H1N1 (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	Rechercher anticorps de dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme.	<input type="checkbox"/>
FIÈVRE JAUNE	Préciser si vaccination fièvre jaune au cours des 10 dernières années ou si voyage en zone d'endémie envisagé.		Contre-indication si vaccination contre la fièvre jaune réalisée il y a moins de 3 semaines.	<input type="checkbox"/>
STRONGYLOÏDOSE	Préciser si voyage en zone d'endémie (passé ou futur).	Eosinophiles ; sérologie de la strongyloïdose ou traitement par Ivermectine.	Traitement par Ivermectine avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
PNEUMOCYTOSE	Préciser les associations d'immunosuppresseurs.		Traitement par co-trimoxazole si utilisation de 3 immunosuppresseurs induisant l'anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
LUPUS	Rechercher un anticorps de lupus.	Si orientation clinique.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>

Conclusion et perspectives

L'essor des biothérapies a représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement médicamenteux des formes sévères de MICI. L'infliximab (Remicade), chef de file des médicaments anti-TNF α , bénéficie aujourd'hui d'un recul vingt ans dans le traitement de la MC et, plus récent, dans le traitement de la RCH. Si l'efficacité et la tolérance de cette molécule sont actuellement bien démontrées, de nombreuses questions restent cependant en suspens, quant à la durée du traitement par anti-TNF α , l'intérêt d'une association de l'anti-TNF α à un immunosuppresseur, et l'infliximab reste au cœur d'un grand nombre d'études cliniques de part le monde.

La recherche de nouvelles biothérapies se poursuit, notamment dans le but de pouvoir proposer une alternative pour les patients non répondeurs aux anti-TNF α et chez ceux pour qui ce traitement est contre-indiqué. Ces avancées thérapeutiques sont porteuses d'espoir pour les patients atteints de MICI.

D'après notre étude le traitement par infliximab permet la rémission clinique chez 66% des patients ce qui nous incite à faire de plus en plus d'efforts pour le rendre toujours disponible dans nos centres hospitaliers marocains à fin d'assurer la rémission pour nos malades porteurs de MICI ayant une indication pour l'infliximab, une perte de réponse peut survenir généralement entre 9 et 13 mois nécessitant une optimisation de traitement par infliximab. Après une étude univariée ni l'âge ni l'étendue de la maladie ni l'absence d'une maladie sténosante ni l'association aux immunosuppresseurs étaient des facteurs prédictifs à la réponse à l'infliximab, par contre la présence des manifestations anopérinéales étaient associés à une mauvaise réponse à l'infliximab.

Ces résultats sont à confirmer par une étude à plus grand effectifs et en se basant sur des indices validés pour évaluer la réponse au traitement

Lexique

MC	: maladie de crohn
RCH	: récto colite hémorragique
MAP	: manifestation ano-périnéales
INFX	: infliximab
IDR	: intra dermo réaction
F	: femme
H	: homme
AMM	: autorisation de mise en marché
MTX	: méthootrécate
6MP	: 6 mercapthopurine
AZT	: azathioprine
Anti TNF	: anti-tumor necrosis factor
TA	: tension artérielle
FC	: fréquence cardiaque
FR	: fréquence respiratoire

Bibliographie

- [1] : Pascal Juillerat et Harry Sokol, Facteurs prédictifs d'une réponse prolongée à l'Infliximab (IFX) au delà de 5 ans, JFHOD 2014
- [2]: Targan SR, Hanauer SB, Sander JH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody NcA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. N Engl J Med 1997; 337: 1029–35.
- [3]. Arnott ID, McDonald D, Williams A, Ghosh S. Clinical use of Infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15:1639–46.
- [4]. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. Am J Gastroenterol 2000; 95:3490–7.
- [5]. Doubremelle M, Bourreille A, Zerbib F, Heresbach D, Metman EH, Beau P, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tnf alpha antibodies (infliximab): results of a multicentric and retrospective study. Gastroenterology 2002; 26:973–79.
- [6]: Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. UEGW 2008.
- [7]: Hommes D, Baert F, van Assche G, Caenepeel F, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos D, van Deventer S, Stitt L, Rutgeerts P. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial, Lancet 2008; 371:660–667.
- [8]: *Laurent PEYRIN-BIROULET*: Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures le cours 21 du DIU de MICI 2014–2015
- [9] Anne-Flore Martin, Aline Troillard. Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI: étude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008.

- [10] Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495–497.
- [11] Lejeune J, Thibault G, Cartron G, et al. [Implications of receptors for the Fc portion of IgG (FcγRs) in mechanism of action of therapeutic antibodies]. *Bull Cancer* 2010;97:511–522.
- [12] Magdelaine-Beuzelin C, Ohresser M, Watier H. [Neonatal Fc receptor, key control of immunoglobulins biodistribution]. *Med Sci (Paris)* 2009;25:1053–1056.
- [13] Brande J van den, Hommes DW, Peppelenbosch MP. Infliximab induced T lymphocyte apoptosis in Crohn's disease. *J Rheumatol Suppl* 2005;74:26–30.
- [14] Mitoma H, Horiuchi T, Hatta N, et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF-α. *Gastroenterology* 2005;128:376–392.
- [15] Congy-Jolivet N, Probst A, Watier H, et al. Recombinant therapeutic monoclonal antibodies: mechanisms of action in relation to structural and functional duality. *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 2007;64:226–233.
- [16] Résumé des Caractéristiques Principales de *Rémicade* . Septembre 2002.
- [18]: Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
- [20] Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398–405.
- [22]: Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398–405.

[23]: Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn' disease. *N Engl J Med* 2004;350:876–85.

[24]: Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462–76.

[25] Bell SJ, Kamm MA. Review article: the clinical role of anti-TNF α antibody treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 501–14.

[26] Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn 's disease. *Gut* 2007; 56:1226–31.

[27] Toy L, Scherl E, Kornbluth A, Marion J, Greenstein A, Agus, S Gerson C et al. Complete bowel obstruction following initial response to infliximab therapy for Crohn's disease: a series of a newly described complication. *Gastroenterology* 2000; 118: A2974.

[28] Curtis JR ,Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1688–93.

[29] Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy : a case series. *J Rheumatol* 2007; 34:380–5.

[30] Lee H, Song IH, Friedrich M, Gaudiard A, Detert J, Rowert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonist. *Br J Dermatol* 2007;156:486–91.

- [31]: Peyrin–Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and Safety of Anti–tumour Necrosis Factor Agents in Crohn’s Disease: a Meta–Analysis of Placebo–Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644–53.
- [32] Cottone M, Orlando A, Cas`a A, Oliva L. Maintenance infliximab for Crohn’s disease. *Lancet* 2002;360:1602.
- [33] A. Orlando , E. Colombo, A. Kohnc, L. Biancone , F. Rizzello , A. Viscido f, R. Sostegni , L. Benazzato , F. Castiglione , C. Papi, G. Meucci , G. Riegler , F. Mocciaro, A. Cassinotti , R. Cosentino , A. Geremia , C. Morselli , E. Angelucci , A. Lavagna , A. Rispo , F. Bossa , D. Scimeca, M. Cottone , Infliximab in the treatment of Crohn’s disease: Predictors of response in an Italian multicentric open study, *Digestive and Liver Disease* 37 (2005) 577–583.
- [34]: Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, MarstersPA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn' disease. *N Engl J Med* 2004;350:876–85.
- [35]: Katz et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis* 2012).
- [36]: Louis et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped *Gastroenterology* Janvier 2012
- [37] Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, GDH, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long–term efficacy of infliximab in Crohn’s disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–8.

- [38] Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56:1226–31.
- [39] Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Mantzaris G, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, d'Haens G, Van Der Woude C, Diamond R, Broussard D, Hegedus R, Sandborn W. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab and azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008; 57 (suppl II): A-1.
- [40]: Colombel et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010
- [41]: Panaccione et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014
- [42] Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, et al. Predictors of response to infliximab inpatients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:707–13.
- [43] Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2357–63.
- [44] Del Tedesco Emilie, Hamza Samia, Michiels Christophe, Phelip Jean-Marc, Presles Emilie, Roblin Xavier, Rostain Florian, Facteurs prédictifs de réponse à l'infliximab chez des patients porteurs de rectocolite hémorragique (RCH) et en rémission clinique après six mois d'association infliximab – azathioprine.