

# Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures préventives

## MODULE 2

Perrine COCQ (1), Yazdan YAZDANPANAHAH (1), Bruno MESNARD (1), Jean-Frédéric COLOMBEL (2)

(1) Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier, 59200 Tourcoing ; (2) Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition, CHRU Claude Huriez, 59037 Lille Cedex.

## TABLE DES MATIÈRES

### L'INFLIXIMAB (REMICADE) DANS LE TRAITEMENT DES MICI

- Indications établies
- Autres indications
- Modalités d'administration
- Effets secondaires : prévention et management
- Autres questions

### AUTRES STRATÉGIES ANTI-TNF DANS LE TRAITEMENT DES MICI

### CONCLUSIONS

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) résultent d'une activation chronique du système immunitaire muqueux sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux [1]. Des progrès importants ont été faits dans la caractérisation des populations des cellules immunitaires et de leurs médiateurs chez les patients atteints de MICI et dans les modèles animaux d'inflammation intestinale. Les lymphocytes T CD4+ de type Th1, qui synthétisent de l'interféron- $\gamma$  et de l'interleukine-2 (IL-2), prédominent dans la muqueuse des patients atteints de maladie de Crohn (MC). Les cytokines Th1 activent les macrophages qui produisent de l'IL-12, de l'IL-18 et les cytokines inflammatoires *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ), IL-1 et IL-6. Les concentrations de TNF $\alpha$  sont augmentées dans le sang, les selles et la muqueuse intestinale au cours des MICI. L'infliximab (Remicade®), anticorps chimérique monoclonal anti-TNF $\alpha$  est le premier traitement « biologique » des MICI. Son efficacité a été établie et son utilisation autorisée dans le traitement d'attaque et d'entretien des formes sévères réfractaires et fistulisantes de MC. La généralisation de son emploi nécessite de la part des gastro-entérologues une bonne connaissance de ses indications, de ses modalités d'emploi, de ses effets secondaires et de leur prévention. D'autres stratégies thérapeutiques anti-TNF $\alpha$  sont par ailleurs en cours d'évaluation dans la MC et la rectocolite hémorragique (RCH).

## L'infliximab (Remicade®) dans le traitement des MICI

### Indications établies

#### TRAITEMENT D'ATTAQUE DE LA MC (ÉTATS-UNIS, EUROPE)

L'infliximab est indiqué en France dans le traitement de la MC active, sévère, chez les malades n'ayant pas répondu à un

## CONTENTS

### Anti-TNF therapeutic agents in inflammatory bowel disease: indications, side effects and management

Perrine COCQ, Yazdan YAZDANPANAHAH, Bruno MESNARD, Jean-Frédéric COLOMBEL

(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D61-D69)

### INFLIXIMAB (REMICADE) IN THE TREATMENT OF IBD

- Established indications
- Other indications
- Administration
- Side effects: prevention and management
- Other issues

### OTHER ANTI-TNF THERAPEUTIC STRATEGIES IN THE TREATMENT OF IBD

### CONCLUSIONS

traitement approprié et bien conduit (corticoïde et immunosuppresseur) ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré et le traitement de la MC fistulisée chez des malades qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit comprenant antibiotiques, drainage et immunosuppresseurs. Les termes de cette AMM sont plus restrictifs, en ce qui concerne notamment les traitements antérieurs, que ceux figurant dans les recommandations de la Food and Drug Administration (FDA) aux USA. Ces indications reposent sur les résultats de quatre essais thérapeutiques de grande envergure : celui de Targan et al. [2] montrant un pourcentage de rémission clinique de 48 % quatre semaines après une perfusion d'une dose de 5 mg/kg d'Infliximab chez des malades en poussée de MC vs 4 % dans le groupe placebo, les résultats à court terme de l'essai Accent I où le pourcentage de réponse clinique chez le même type de malades était de 57 % deux semaines après une dose de 5 mg/kg d'Infliximab [3], l'essai de Present et al. montrant une fermeture complète des fistules enterocutanées ou périnéales chez 46 % des malades 2 semaines après un traitement par 3 injections de 5 mg/kg d'Infliximab vs 13 % dans le groupe recevant un placebo [4] et les résultats à court terme de l'essai Accent II où le pourcentage de réponse (diminution d'au moins 50 % du nombre de fistules) chez le même type de malades était de 69 % [5].

### TRAITEMENT D'ENTRETIEN DE LA MC (ÉTATS-UNIS)

L'infliximab vient d'être approuvé aux États-Unis (mais ne l'est pas à ce jour en Europe) dans le traitement d'entretien des malades atteints de MC inflammatoire (États-Unis, Europe) ou fistulisante (États-Unis) ayant répondu à un traitement d'induction et réfractaires (ou intolérants) à un traitement d'entretien par les immunosuppresseurs et chez les malades cortico-dépendants après échec des immunosuppresseurs. Trois études contrôlées ont été menées dans ce domaine. Un premier essai dans un petit

groupe de malades avait montré un effet bénéfique d'un traitement d'entretien par 4 perfusions de 10 mg/kg d'Infliximab toutes les 8 semaines [6]. L'essai Accent I avait pour objectif de comparer l'effet d'un traitement à doses répétées par Infliximab chez des malades avec une MC active à celui d'un traitement par dose unique [3]. Cinq cent soixante treize malades avec un CDAI médian de 297 (193-488) ont reçu un traitement par 5 mg/kg d'infliximab à la semaine 0. Les 335 malades répondeurs à la semaine 2 ont été randomisés pour entrer dans un des trois groupes thérapeutiques suivants : perfusion de placebo toutes les 8 semaines, perfusion de 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines et perfusions de 5 mg/kg d'infliximab aux semaines 2 et 6, puis perfusion de 10 mg/kg toutes les 8 semaines. Le pourcentage de malades en rémission clinique à la semaine 30 était de 21 % dans le groupe placebo, contre 39 % et 45 % dans les groupes 5 mg/kg et 10 mg/kg ( $P = 0,003$  et  $P < 0,001$ ). La durée médiane de maintien de la réponse était de 19 semaines dans le groupe placebo contre 38 semaines et 54 semaines dans les groupes 5 mg/kg et 10 mg/kg ( $P < 0,002$  et  $P < 0,001$ ). Cette étude a également montré l'intérêt de l'infliximab dans le sevrage en corticoïdes confirmant ainsi les résultats d'études non contrôlées [7, 8] : le pourcentage de malades en rémission et sevrés de corticoïdes à la semaine 54 était de 29 % dans les groupes 5 mg/kg et 10 mg/kg combinés vs 9 % dans le groupe placebo.

L'essai Accent II concernait les formes fistulisantes de MC. Trois cent sept malades ont reçu un traitement d'induction par infliximab avec 3 perfusions aux semaines 0, 2 et 6. Les malades ayant répondu au traitement (diminution du nombre de fistules productives : 69 %) ont été randomisés en 2 groupes recevant une perfusion d'infliximab ou de placebo toutes les 8 semaines jusqu'à la 46<sup>e</sup> semaine. La durée médiane de maintien de la réponse était de 14 semaines dans le groupe placebo et supérieure à 40 semaines dans le groupe traité par infliximab toutes les 8 semaines. A la semaine 54, 36 % des malades traités par Infliximab avaient toutes leurs fistules fermées vs 19 % des malades traités par placebo ( $P = 0,009$ ). En pratique clinique, considérant que la plupart des malades traités pour fistules par infliximab ont échappé préalablement à un traitement « conventionnel » et que le taux de rechutes est élevé après arrêt de l'infliximab, il est probable qu'un traitement d'entretien au long cours par infliximab sera nécessaire pour la majorité de ces malades.

## Autres indications

D'autres indications de l'infliximab sont basées sur les résultats d'études contrôlées plus modestes, de séries non contrôlées et de cas cliniques [9] (tableau I). L'efficacité de l'infliximab dans la MC pédiatrique est équivalente voire supérieure à celle observée chez l'adulte [9-13]. L'infliximab pourrait être particulièrement indiqué en cas de retard de croissance et pour éviter le recours aux corticoïdes. L'infliximab a montré son efficacité dans le traitement de nombreuses autres manifestations de la MC : arthrites périphériques [14], spondylarthropathies [15-18], *pyoderma gangrenosum* [19-21], MC métastatique et plaie périnéale après proctomie [22, 23], MC orofaciale [24], MC oesophagienne [25, 26] et complications après anastomose iléo-anale [27, 28] et enfin rares manifestations neurologiques [29].

Au cours de la RCH, plusieurs études non contrôlées chez des malades réfractaires aux traitements habituels et une petite étude contrôlée chez 11 malades avec poussée sévère résistante aux corticoïdes, ont donné des résultats encourageants [30, 31]. Dans l'essai contrôlé, les malades ont reçu une perfusion unique de placebo ou d'infliximab (5 mg/kg ou 10 mg/kg ou 20 mg/kg). Aucun malade du groupe placebo, 2/3 du groupe 5 mg/kg, 1/3 du groupe 10 mg/kg et 2/2 du groupe 20 mg/kg

**Tableau I.** – Indications établies et potentielles du traitement par Infliximab au cours des MICI.

*Established and potential indications of Infliximab treatment in IBD.*

Indications établies du traitement d'attaque
1. MC active, sévère, chez les malades n'ayant pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
2. MC fistulisée chez des malades qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit comprenant antibiotiques, drainage et immunosuppresseurs.
Indications potentielles du traitement d'attaque
1. Formes graves de MC chez des patients qui ne sont pas en échec d'autres thérapeutiques mais chez qui un traitement rapide est nécessaire
2. MC pédiatrique
3. MC cortico-dépendante
4. Manifestations extra-intestinales sévères de la MC
5. RCH
Indications du traitement d'entretien
1. MC inflammatoire ou fistulisante* ayant répondu à un traitement d'attaque par l'infliximab et n'ayant pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
2. MC cortico-dépendante n'ayant pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

\* Reconnues aux États-Unis mais hors AMM Européenne.

ont atteint le critère principal de jugement qui était l'absence de colectomie ou de recours à un traitement par ciclosporine au bout de 2 semaines. À l'inverse, une autre étude contrôlée n'a montré aucune efficacité de l'infliximab [32]. Dans cet essai, 432 malades présentant une RCH cortico-résistante ont reçu deux perfusions de placebo ou d'infliximab 5 mg/kg aux semaines 0 et 2. À la sixième semaine, 39 % des malades traités par infliximab étaient en rémission vs 30 % dans le groupe placebo (ns). Il faudra attendre pour conclure les résultats de deux essais internationaux de phase III actuellement en cours.

## Modalités d'administration

### DOSE

Dans les deux essais contrôlés de traitement d'attaque de la MC active et fistulisante, une dose d'infliximab de 5 mg/kg était supérieure en terme de réponse et de rémission aux doses de 1 mg/kg mais aussi de 10 et 20 mg/kg [2, 4]. Dans l'essai Accent I, un traitement répété avec une dose de 10 mg/kg était supérieur en terme de maintien de la réponse clinique et de la rémission à une dose de 5 mg/kg, cette différence n'étant cependant pas significative [3]. En pratique, la dose recommandée d'infliximab lors d'un traitement de courte durée ou en début de traitement au long cours est dans tous les cas de 5 mg/kg. Si l'efficacité du traitement d'entretien diminue au cours du temps, certains auteurs proposent d'augmenter la dose d'infliximab progressivement de 100 mg en 100 mg tout en restant dans la fourchette de 5 à 10 mg/kg et/ou de raccourcir les intervalles entre les perfusions (voir ci-dessous) [9]. Les modalités pratiques d'administration de l'infliximab sont données dans la figure 1.

### TRAITEMENT D'INDUCTION

Les résultats sont ici plus difficiles à interpréter. Dans l'essai de Targan et al. de traitement d'attaque de la MC réfractaire, une

seule dose d'Infliximab était administrée [2]. À l'inverse, dans les essais portant sur la MC fistulisante, comme dans les essais dans la polyarthrite rhumatoïde, une séquence de 3 perfusions à 0, 2 et 6 semaines a été utilisée [4, 33-35]. Dans l'essai Accent I, le pourcentage de réponse clinique à 10 semaines était de 65 % chez les patients ayant reçu un traitement d'induction de 3 doses vs 52 % chez les patients n'ayant reçu qu'une dose [3]. Il est cependant possible que tout ou partie de cette différence soit liée à une perte de réponse précoce chez les malades ayant reçu une perfusion unique. Plusieurs études suggèrent par ailleurs qu'un traitement d'induction à 3 doses préviendrait la formation d'anticorps anti-infliximab (ATI) (voir ci-dessous) et la survenue de réactions d'intolérance à la perfusion immédiates ou retardées [35-37]. En pratique, un traitement d'induction comprenant 3 doses à 0, 2 et 6 semaines est maintenant recommandé aux États-Unis et a été approuvé par la FDA.

### TRAITEMENT D'ENTRETIEN

De nombreuses études dans la MC et la polyarthrite rhumatoïde ont montré une corrélation entre la durée de réponse à l'Infliximab et la pharmacocinétique du produit [35, 36]. La demi-vie de l'infliximab après une perfusion de 5 ou 10 mg/kg est de 8 à 10 jours [38]. Après une perfusion unique de 5 mg/kg, les concentrations sanguines sont considérées comme thérapeutiques jusqu'à 8 semaines et deviennent indétectables à 12 semaines alors que des concentrations thérapeutiques sont encore observées 12 semaines après une perfusion de 10 mg/kg [38, 39]. En parallèle, la durée d'efficacité du produit est de 8 à 12 semaines chez la plupart des malades et l'intervalle de re-traitement permettant de prévenir la récurrence des symptômes est de l'ordre de 8 semaines [3, 6-8, 33]. Cet intervalle peut être plus court chez certains malades ou diminuer au cours du temps nécessitant de rapprocher les perfusions (toutes les 6 voire 4 semaines) et/ou d'augmenter les doses d'infliximab (voir ci-dessus) [38, 40]. L'essai Accent I a permis pour la première fois de comparer l'efficacité d'un traitement d'entretien systématique toutes les 8 semaines par perfusions de 5 ou 10 mg/kg à celle d'un traitement à la demande lors des rechutes. Le traitement

systématique s'est avéré supérieur en terme d'amélioration du CDAI, de la qualité de vie, de cicatrisation endoscopique, de sevrage en corticoïdes et de réduction du nombre d'hospitalisations [41]. Cependant, cet essai ne correspondait pas complètement à l'utilisation courante du produit car les malades en rechute ne pouvaient être traités avant la 14<sup>e</sup> semaine et aucune augmentation de dose n'était possible. D'autres études comparant traitement à la demande et systématique sont nécessaires. L'AMM autorise pour le moment 2 stratégies : perfusions systématiques toutes les 8 semaines ou réadministration en fonction des symptômes.

### TRAITEMENTS MÉDICAUX ET CHIRURGICAUX ASSOCIÉS

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, un traitement associant infliximab et méthotrexate s'est avéré supérieur à une monothérapie par infliximab en termes de réponse clinique et de tolérance (moindre formation d'HACA) et cette association est recommandée en pratique clinique [35]. On dispose de moins de données au cours de la MC. L'influence de la prise concomitante d'un immunosuppresseur sur la réponse à l'infliximab reste controversée mais cette association est recommandée dans l'AMM. Dans les essais contrôlés de l'infliximab en traitement d'attaque, la prise concomitante d'immunosuppresseurs n'influait pas les résultats à court terme [2, 4]. À l'inverse, un effet bénéfique tant dans la réponse à court terme que dans le maintien de la réponse a été rapporté dans des séries ouvertes et dans le premier essai de retraitement [6, 42-44]. Cet effet pourrait être plus important avec le méthotrexate qu'avec l'azathioprine [45]. Dans l'essai Accent I, les pourcentages de rémission à 30 semaines étaient plus élevés chez les malades recevant en association avec l'infliximab un traitement par azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate mais cette différence n'était plus observée à 54 semaines [3]. Il est par contre établi que la prise d'immunosuppresseurs améliore la tolérance de l'infliximab (voir ci-dessous). Ceci justifie la co-administration systématique d'un immunosuppresseur à l'infliximab même dans les cas d'échec antérieur avec ces médicaments. En cas d'intolérance aux immunosuppresseurs,

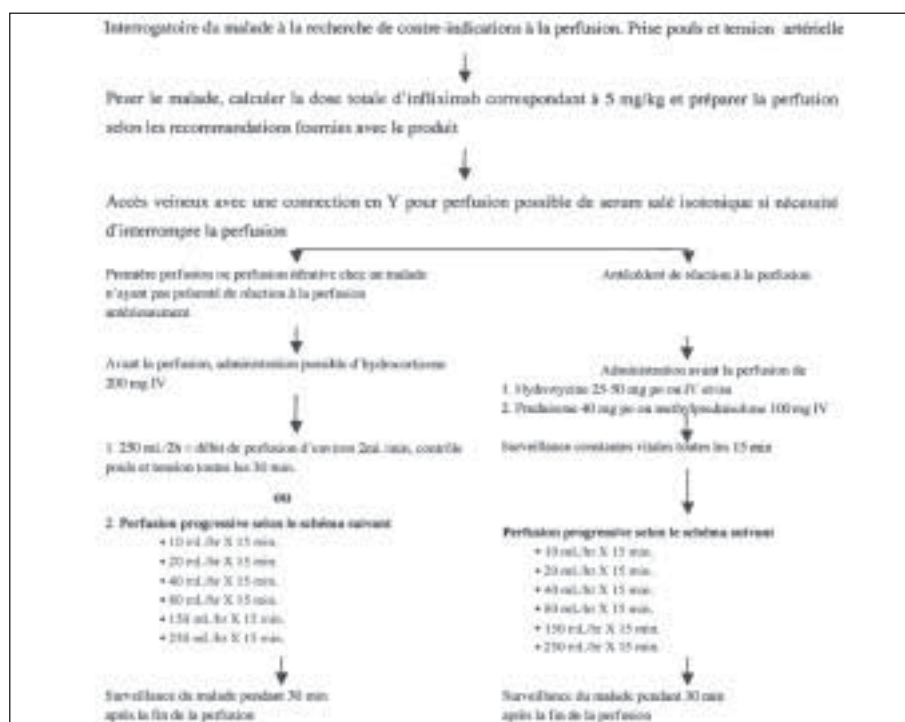


Fig. 1 – Algorithme pour la réalisation d'une perfusion d'infliximab au cours de la MC.  
*Infliximab infusion protocol.*

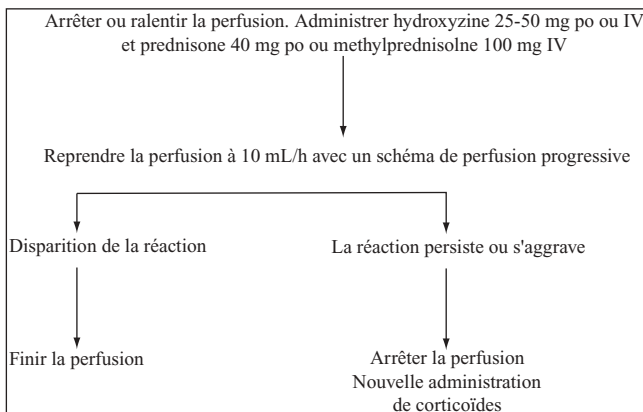


Fig. 2 – Algorithme pour la prise en charge d'une réaction à la perfusion d'Infliximab.

*Infliximab infusion reaction protocol.*

une monothérapie par l'infliximab peut cependant être utilisée avec succès.

L'administration d'infliximab dans les 8 semaines précédant une chirurgie n'augmente pas le risque de complications post-opératoires [46]. Cependant, la perfusion doit être retardée en cas d'abcès abdominal ou pelvien, de sepsis urinaire et plus généralement chez les malades ayant une infection non contrôlée. Dans l'expérience de la Mayo Clinic, l'administration péri-opératoire d'infliximab n'augmentait pas le risque infectieux au cours de la chirurgie périnéale même complexe [9]. Un traitement optimal de la MC périnéale pourrait combiner la mise à plat des abcès et la mise en place de sétons dans les trajets fistuleux avec un traitement associant l'infliximab à un immunosuppresseur et aux antibiotiques [47, 48]. La mise en place de sétons prévient la fermeture prématurée de l'orifice fistuleux avant cicatrisation du trajet interne, source fréquente d'abcès [4, 49]. Les sétons peuvent être enlevés entre 2 et 6 semaines après tarissement complet de la fistule. Dans la majorité des cas un traitement d'entretien par l'infliximab s'avère nécessaire pour prévenir la récurrence [9].

## Effets secondaires : prévention et conduite à tenir

### RÉACTIONS IMMÉDIATES ET RETARDÉES À LA PERFUSION

Les réactions immédiates à la perfusion sont de type anaphylactoïde (non médiées par l'IgE) similaires à celles observées lors de l'administration d'autres anticorps et d'immunoglobulines par voie intraveineuse. Les symptômes qui débutent lors de la perfusion sont des bouffées de chaleur, un prurit, un rash, une fièvre avec frissons, des maux de tête, une douleur thoracique ou une dyspnée [38]. Leur incidence dans l'ensemble des essais cliniques réalisés avec l'infliximab, était de 22 % (nécessitant l'arrêt de la perfusion dans 3 %) vs 9 % chez les malades ayant reçu un placebo [38]. Leur fréquence est plus élevée chez les malades ATI positifs et plus faible chez les malades sous immunosuppresseurs (probablement du fait de la diminution de la formation d'ATI) [38]. La conduite à tenir en cas de réaction immédiate à la perfusion est illustrée dans la figure 2. En général, le traitement consiste en l'arrêt temporaire de la perfusion avec administration d'hydroxyzine (Atarax®) 25 à 50 mg par voie orale ou intra-veineuse et de corticoïdes (prednisone 40 mg *per os* ou methylprednisolone (Solumedrol®) 100 mg par voie intraveineuse). Après résolution des symptômes, la perfusion peut être reprise à un débit plus faible et complétée dans la grande majorité des cas. En cas d'antécédent de réaction à la perfusion, on recommande l'administration 30 minutes avant la perfusion suivante d'une prémédication associant 25 à 50 mg

d'hydroxyzine et 40 mg de prednisone par voie orale ou 100 mg de methylprednisolone par voie intraveineuse et de débiter la perfusion à un débit plus faible [9]. Les réactions immédiates sont en général peu sévères mais des chocs anaphylactoïdes avec hypotension, œdème pharyngo-laryngé et bronchospasme sont possibles [50-52]. Cette possibilité explique la nécessité de disposer sur le lieu de perfusion de tous les moyens nécessaires à une réanimation.

Aucune réaction retardée à la perfusion n'a été observée au cours des premiers essais cliniques de l'infliximab dans la MC et la polyarthrite rhumatoïde au cours desquels les malades étaient systématiquement retraités dans les 12 semaines suivant la première perfusion. Une réaction retardée survenant entre 3 à 12 jours après une nouvelle perfusion a par contre été observée chez 10/40 malades avec MC ayant reçu initialement une forme liquide d'infliximab et re-perfusés 2 à 4 ans plus tard avec la forme commerciale lyophilisée. Les symptômes diversement associés comprenaient des myalgies, un rash, de la fièvre, des polyarthralgies, un prurit, un urticaire, un œdème du visage des lèvres et des mains, des maux de tête et une dysphagie [53]. Six des 10 malades ont dû être hospitalisés et traités par antihistaminiques et/ou corticoïdes. La plupart des malades ont développé des ATI au moment de la survenue des symptômes. Deux à trois pour cent des malades présentent une réaction retardée à la perfusion [3, 54].

La survenue de réactions à la perfusion n'est pas une contre-indication absolue à poursuivre le traitement en dehors des cas où les manifestations étaient particulièrement sévères [55]. Il est cependant probable qu'en relation avec les taux élevés d'ATI observés chez ces malades, l'efficacité du traitement diminue avec le temps.

Plusieurs stratégies peuvent être utilisées pour réduire le risque de réactions immédiates et retardées à la perfusion. Ces stratégies passent par la prévention de la formation des ATI (voir ci-dessous).

### ANTICORPS ANTI-INFLIXIMAB (ATI)

La prévalence des ATI au cours du traitement par infliximab varie en fonction du test utilisé et des traitements en cours. Elle est difficilement appréciable dans les essais cliniques car la présence d'infliximab dans le sérum interfère avec le dosage des HACA. Ainsi, dans l'étude Accent I, 14 % des malades ont développé des HACA mais le résultat était indéterminé dans 46 % des cas [3]. Dans l'expérience de Louvain, 125 malades avec formes réfractaires ou fistulisantes de MC ont été traités à la demande par des perfusions d'infliximab [56]. Sur une période de 10 mois, ils ont reçu en moyenne 3,9 perfusions. Soixante et un pour cent des malades ont développé des ATI. Des concentrations élevées d'ATI ( $\geq 8,0 \mu\text{g/L}$ ) avant une perfusion étaient associées à une réponse plus courte et à un risque plus élevé de réactions à la perfusion. Dans l'essai Accent I, la prévalence des ATI à la 54<sup>e</sup> semaine était de respectivement de 38 %, 11 % et 8 % chez les malades recevant un traitement par infliximab à la demande ou des perfusions systématiques de 5 mg/kg ou de 10 mg/kg sans traitement immunosuppresseur associé. Ces pourcentages étaient de 16 %, 7 % et 4 % chez les malades recevant les mêmes schémas de traitement mais avec un traitement immunosuppresseur associé [57].

Les conclusions suivantes peuvent être tirées de ces études [57] : 1) l'administration d'une dose unique d'infliximab sans traitement immunosuppresseur associé est hautement immunogène et doit être proscrite, 2) la présence d'ATI est associée à une perte de réponse à l'infliximab et à un risque accru de réactions à la perfusion, 3) plusieurs stratégies complémentaires peuvent être utilisées pour réduire la formation des ATI : administration concomitante d'azathioprine ou de méthotrexate même en cas

d'échec antérieur de ces produits, administration avant toute perfusion de corticoïdes, qui réduisait dans un essai contrôlé de presque moitié la prévalence des ATI [58], et enfin traitement systématique par 3 perfusions d'infliximab à 0, 2 et 6 semaines suivies de perfusions toutes les 8 semaines.

### AUTOANTICORPS ET LUPUS INDUIT

Dans l'ensemble des essais thérapeutiques avec l'Infliximab, 44 % des malades ont développé *de novo* des anticorps anti-nucléaires et 22 % des anticorps anti-DNA double brin [38]. Trois malades ont développé des signes cliniques de lupus induit. La prise concomitante d'un immunosuppresseur était associée à une fréquence moindre d'anticorps. Dans une étude ouverte récente, 7 % de 116 malades avec MC avaient des anticorps antinucléaires avant de débiter un traitement par infliximab [59]. Ce pourcentage s'élevait à 50 % sous traitement, le plus souvent après 1 ou 2 perfusions. Le taux d'anticorps montait au cours du temps chez 60 % des malades ; parmi 39 malades ANA positifs, 44 % avaient des anticorps anti-DNA double brin et 20 % des anticorps anti-histone. Seuls 2 malades ont développé des signes cliniques de lupus régressant à l'arrêt du traitement.

En pratique, la présence d'anticorps anti-nucléaires n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement chez un malade ne présentant pas de signes cliniques de lupus [9].

### AUTRES MALADIES AUTO-IMMUNES

Une étude récente de la FDA a identifié 20 cas de malades ayant reçu un traitement anti-TNF pour polyarthrite rhumatoïde (Étanercept 18, infliximab 2) et ayant développé des signes cliniques évocateurs de démyélinisation : sclérose en plaque, névrite optique et syndrome de Guillain-Barré [60]. Un cas de démyélinisation a été observé chez une femme de 19 ans traitée par infliximab pour une MC, les signes cliniques à type d'engourdissement des extrémités ayant débuté 2 semaines après une troisième perfusion [61]. Un autre cas a été rapporté dans l'essai Accent II [5]. En pratique, l'administration d'infliximab est déconseillée chez des malades aux antécédents personnels ou familiaux de sclérose en plaque et la survenue de signes neurologiques évoquant une démyélinisation doit faire suspendre le traitement et demander des explorations complémentaires (IRM).

### INFECTIONS

Au cours des essais thérapeutiques avec l'infliximab, 36 % des malades ont présenté une infection nécessitant un traitement vs 26 % dans les groupes placebo [38]. Les infections les plus fréquentes étaient respiratoires hautes (sinusites, pharyngites, bronchites) et urinaires. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes infliximab et placebo en ce qui concerne la fréquence des infections sévères et des sepsis.

Des infections graves ont été rapportées notamment des pneumopathies, des sepsis, des miliaires tuberculeuses. Ces infections constituent la cause la plus fréquente de décès lors d'un traitement par infliximab [54]. L'administration d'infliximab doit donc être retardée chez tout malade présentant (ou suspect de) une infection non contrôlée [9]. Parmi environ 550 000 malades traités par infliximab dans le monde depuis son AMM, la survenue inhabituelle de tuberculoses graves et d'infections opportunistes a été signalée. Plus de 250 cas de tuberculose ont été rapportés dont la plupart sont survenus en Europe alors que cette zone géographique ne concerne qu'une faible proportion des prescriptions d'infliximab. Une analyse de 70 cas déclarés aux États-Unis avant le mois de juin 2000 a été publiée [62]. Quarante pour cent des malades présentaient des formes extra-pulmonaires (miliaires, ganglionnaires, péritonéales, pleurales etc...) et le début était précoce par rapport à la mise sous

anti-TNF $\alpha$  (délai médian de 12 semaines). Plus de 98 % des malades étaient originaires de régions de faible endémie tuberculeuse. Ceci a motivé en France des recommandations validées par l'AFSSAPS.

D'autres infections opportunistes ont été rapportées telles que des histoplasmoses, des pneumocystoses, des listérioses et des aspergilloses parfois mortelles [38, 63-66].

### NÉOPLASIES

Plusieurs cas de cancers et de lymphomes ont été rapportés chez des malades atteints de MC traités par infliximab [3, 54, 67-69]. La plupart était également sous immunosuppresseurs et l'imputabilité de l'infliximab n'a pas été établie. La fréquence des néoplasies dans les essais cliniques et dans l'expérience « post-marketing » n'est pas supérieure à celle attendue [54].

### INSUFFISANCE CARDIAQUE

Un essai clinique a été mené aux États-Unis afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab chez des malades souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Les résultats de cet essai ont montré une aggravation chez les malades ayant reçu l'infliximab. L'infliximab est à présent contre-indiqué chez les malades présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (classes III-IV de la classification de la New York Heart Association).

### DÉCÈS

La fréquence de décès chez les malades recevant de l'infliximab pour une MC est comparable à celle attendue (environ 1/1 000) [54]. Plusieurs facteurs de risque de décès ont été individualisés : âge supérieur à 50 ans, MC grave, traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur associé, co-morbidité, prescription hors AMM [38].

### Autres questions

#### PEUT-ON PRÉDIRE L'EFFICACITÉ DE L'INFlixIMAB ?

Trente pour cent des malades ne répondent pas d'emblée à l'infliximab. Plusieurs paramètres cliniques (âge jeune, localisation colique, traitement immunosuppresseur en cours, absence de consommation tabagique) et biologiques (CRP élevée) ont été associés à une meilleure réponse [43, 44]. La présence de mutations du gène CARD15 de susceptibilité à la MC n'influence pas la réponse à l'infliximab [70, 71]. Une étude récente a suggéré que l'obtention d'une cicatrisation endoscopique serait prédictive d'une réponse plus longue [72].

#### INFlixIMAB ET GROSSESSE

Cent trente-trois cas de grossesse ont été rapportés sous infliximab (dont 40 MC) [73]. Parmi les 65 malades pour lesquelles l'information était disponible, 42 grossesses (65 %) ont été menées à terme sans problème, 14 malades (22 %) ont eu une interruption volontaire de grossesse et 11 avortements (17 %) ont été observés. Ces chiffres étaient comparables à ceux d'une population contrôlée. En pratique, la survenue d'une grossesse sous infliximab n'est pas une indication formelle d'avortement thérapeutique.

**Tableau II.** – Traitements anti-TNF d'efficacité établie ou en cours d'essai dans les MICI [76].*Anti-TNF therapeutic strategies with established efficacy or being tested in IBD. From [76].*

Médicament	Composition	Voie d'administration	MC active Ttt d'attaque	MC active Ttt d'entretien	MC fistulissante Ttt d'attaque	MC fistulissante Ttt d'entretien	MC cortico-dépendante	RCH
Infliximab	AC monoclonal chimérique IgG1	IV	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	?
CDP571	AC monoclonal humanisé IgG4	IV	Oui	?	?	?	Oui	?
Etanercept	Protéine de fusion composée des 2 chaînes du récepteur TNF p75	SC	Non	?	?	?	?	?
Onercept	Monomère du récepteur p55 du TNF	SC	? Oui	?	?	?	?	?
D2E7	AC monoclonal humain IgG1	SC	?	?	?	?	?	?
CDP870	AC antiTNF synthétique pégylé	IV, SC	?	?	?	?	?	?
Thalidomide	Capsule	Orale	? Oui	? Oui	? Oui	? Oui	?	?
CNI-1493	Composé Guanyl hydrazone	IV	? Oui	?	?	?	?	?

## COÛT-EFFICACITÉ

Le coût des perfusions constitue un frein à la prescription d'infliximab. Plusieurs études ont montré que le traitement par infliximab réduisait significativement les coûts liés aux hospitalisations et à la chirurgie [41, 74, 75]. Une étude prospective est en cours pour tenter de confirmer ces résultats en France.

## Autres stratégies anti-TNF dans le traitement des MICI

D'autres traitements anti-TNF ont fait l'objet d'essais thérapeutiques ou sont en cours d'étude au cours des MICI [76]. Les principales données concernant ces médicaments et leurs résultats sont présentées dans le tableau II. Le CDP571 est efficace dans le traitement de la MC active et dans le sevrage en corticoïdes [77, 78]. Des études récentes suggèrent que le CDP 571 et le CDP 870 seraient efficaces uniquement dans un sous-groupe de malades ayant une CRP élevée [79, 80]. Les données actuelles sont plus incertaines dans le traitement des fistules et en traitement d'entretien. Les effets secondaires observés sont la formation d'anticorps anti-idiotypes, d'auto-anticorps et la survenue de réactions à la perfusion. Un essai contrôlé de l'etanercept dans la MC a donné des résultats négatifs [81]. Cette faible efficacité dans la MC est probablement liée à l'absence de phénomènes d'apoptose des cellules productrices de TNF induite par l'etanercept dans la muqueuse intestinale (au contraire de l'infliximab) [82]. Il n'y a pas de données publiées sur l'efficacité de l'adalimumab (D2E7) dans les MICI.

## Conclusions

Sur la base des données disponibles, les conclusions suivantes peuvent être proposées concernant l'utilisation de l'infliximab en pratique clinique :

— Les indications établies de l'infliximab sont le traitement d'attaque et d'entretien de la MC active sévère et fistulissante. L'AMM n'est pas encore disponible en Europe pour le traitement d'entretien des formes fistulissantes.

— L'infliximab doit être utilisé chez les malades ayant résisté ou intolérants aux traitements « conventionnels ».

Dans tous les cas possibles, un traitement immunosuppresseur par azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate doit être co-administré avec l'infliximab pour prévenir la formation d'ATI, d'anticorps anti-nucléaires et diminuer le risque de réactions à la perfusion.

L'infliximab est contre-indiqué chez les malades présentant une tuberculose active ou d'autres infections telles que sepsis, abcès et infections opportunistes. Les recommandations de l'AFSSAPS doivent être respectées dans la prévention du risque de tuberculose.

Des infections opportunistes rares mais parfois graves peuvent survenir au cours d'un traitement par infliximab. Leur présentation clinique, leurs modalités diagnostiques et leur traitement doivent être connus.

L'infliximab est efficace dans le traitement des manifestations extra-intestinales de la MC et des spondylarthropathies.

L'efficacité de l'infliximab n'est pas établie dans la RCH.

L'utilisation de l'etanercept n'est pas recommandée dans les MICI.

Les points suivants nécessitent des études complémentaires :  
Un schéma d'induction comportant 3 doses est-il nécessaire ?  
Quelles sont les modalités idéales d'association du traitement par infliximab aux immunosuppresseurs ?

Un traitement d'entretien systématique par perfusions toutes les 8 semaines est-il supérieur en terme d'efficacité et de tolérance à un traitement à la demande ?

Un traitement précoce par infliximab est-il susceptible de modifier l'histoire naturelle de la MC ?

Quelles sont les places respectives de l'infliximab et des autres stratégies anti-TNF dans le traitement des MICI ?

## RÉFÉRENCES

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
2. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
4. 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.
5. Sands BE, Anderson F, Bernstein C, Chey W, Feagan B, Fedorak R, et al. A Randomized controlled trial of infliximab maintenance therapy of fistulizing Crohn's disease (ACCENT II). *N Engl J Med* 2004;350: 876-85.
6. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasuskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.
7. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic : the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:722-9.
8. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease : first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3469-77.
9. Sandborn WJ, Hanauer S. Infliximab in the treatment of Crohn's disease : a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962-72.
10. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:192-6.
11. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3189-94.
12. Serrano MS, Schmidt-Sommerfeld E, Kilbaugh TJ, Brown RF, Udall JN, Jr., Mannick EE. Use of infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2001;35:823-8.
13. Baldassano RN, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan G, et al. Infliximab (Remicade) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:833-8.
14. Hanauer S, Lichtenstein G, Mayer L, Keenan G, Rutgeerts P. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease : response to infliximab (Remicade) in the ACCENT I trial through 30 weeks. *Am J Gastroenterol* 2001;96:S296-S297.
15. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis : an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:428-33.
16. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthritis : effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000;356:1821-2.
17. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000;43:1346-52.
18. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab : a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
19. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of Pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001;137:930-3.
20. Hong J, Merel N, Hanauer S. Treatment of pyoderma gangrenosum (PG) complicating Crohn's disease (CD) with infliximab. *Gastroenterology* 2001;120:A621.
21. Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn M, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease : effect of TNF-alpha blockade with Infliximab. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1108-10.
22. Miller AM, Elliott PR, Fink R, Connell W. Rapid response of severe refractory metastatic Crohn's disease to infliximab. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:940-2.
23. van Dullemen HM, de Jong E, Slors F, Tytgat GN, van Deventer SJ. Treatment of therapy-resistant perineal metastatic Crohn's disease after proctectomy using anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody, cA2 : report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1998;41:98-102.
24. Mahadevan U, Sandborn WJ. Infliximab for the treatment of orofacial Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:38-42.
25. Fefferman DS, Shah SA, Alsahlil M, Gelrud A, Falchuk KR, Farrell RJ. Successful treatment of refractory esophageal Crohn's disease with infliximab. *Dig Dis Sci* 2001;46:1733-5.
26. Heller T, James SP, Drachenberg C, Hernandez C, Darwin PE. Treatment of severe esophageal Crohn's disease with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:279-82.
27. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Successful management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with infliximab. *Gastroenterology* 1999;117:429-32.
28. Colombel JF, Ricart E, Loftus EV, Tremaine WJ, Young-Fadok T, Dozois E, et al. Management of Crohn's disease of the ileo-anal pouch with Infliximab. *Gastroenterology* 2003;124:2239-44.
29. Rodino S, Sacca N, D'Amico T, Fragomeni A, Giglio A. Severe polyneuropathy complicating Crohn's disease : rapid response to Infliximab. *Gut* 2003;52:1070.
30. Chey WY, Hussain A, Ryan C, Potter GD, Shah A. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2373-81.
31. Su CG, Salzberg B, Lewis J, Deren J, Kornbluth A, Katzka D, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:S310.
32. Probert SLL, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnett IDR, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis : a randomised controlled trial. *Gut* 2002;52:998-1002.
33. Sands B, Van Deventer S, Bernstein C, Kamm M, Rachmilewicz D, Chey W, et al. Long-term treatment of fistulizing Crohn's disease : response to infliximab in the ACCENT II trial through 54 weeks. *Gastroenterology* 2002;122:A81.
34. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
35. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
36. Wagner C, Olson A, Ford J, Bao W, Patel K, Hanauer S. Effects of antibodies to infliximab on safety and efficacy of infliximab treatment in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:A613-A614.
37. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease : risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1408-14.

38. Remicade (infliximab) for IV injection. Package Insert 2002.
39. Sandborn WJ, Hanauer SB. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease : a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:119-33.
40. Rutgeerts P, Mayer L, Schreiber S, Bao W, Bala M, Keenan G, et al. Infliximab (Remicade) maintenance treatment strategy is superior to episodic treatment in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:S302-S303.
41. Rutgeerts P, Feagan B, Lichtenstein G, Mayer L, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of Infliximab in Crohn's disease : a summary of the ACCENT 1 experience. *Gastroenterology* 2003 : submitted.
42. Ochsenkuhn T, Goke B, Sackmann M. Combining Infliximab with 6-mercaptopurine/azathioprine for fistula therapy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2022-5.
43. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner B, Brzezinski A. Predictors of response to Infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:707-13.
44. 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.
45. Hommes D. Discussion on predictors of response to Infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:2002-3.
46. Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T, et al. Perioperative infliximab and/or immunomodulator therapy is not associated with increased postoperative complications in Crohn's disease. *Gut* 2004 : in press.
47. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and Treatment of Perianal Fistulas in Crohn Disease. *Ann Intern Med* 2001;135:906-18.
48. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placements. *Inflammatory Bowel Disease* 2003;9:98-103.
49. Present D. Crohn's fistula : current concepts in management. *Gastroenterology* 2003;124:1629-35.
50. Soykan I, Ertan C, Ozden A. Severe anaphylactic reaction to infliximab : report of a case. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2395-6.
51. O'Connor M, Buchman A, Marshall G. Anaphylaxis-like reaction to infliximab in a patient with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2002;47:1323-5.
52. Puchner TC, Kugathasan S, Kelly KJ, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:34-7.
53. Hanauer S, Rutgeerts P, Targan S, Kam L, Present D, Mayer L, et al. Delayed hypersensitivity to infliximab (Remicade) re-infusion after a 2-4 year interval without treatment. *Gastroenterology* 1999;116:A731.
54. Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck C, et al. The safety profile of infliximab in clinical practice in patients with Crohn's disease : the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2003;124:64.
55. Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL, Hubmayr RD, Sandborn WJ, Loftus Jr EV. Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:186-91.
56. Baert F, Norman M, Vermeire S, Van Assche G, G. DH, 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.
57. Sandborn WJ. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease : optimize not immunize. *Gastroenterology* 2003;124:1140-5.
58. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen Y, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to Infliximab in Crohn's disease : a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-24.
59. Vermeire S, Norman M, Van Assche G, Esters N, Joossens S, Baert F, et al. Infliximab (Remicade) treatment in Crohn's disease and antinuclear antibody (ANA) formation. *Gastroenterology* 2001;120:A-69.
60. Mohan N, Edwards E, Cupps T, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
61. Thomas CT, Weinschenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2003 : submitted.
62. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha- neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
63. Warris A, Bjornekleit A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1099-100.
64. Nakelchik M, Mangino JE. Reactivation of histoplasmosis after treatment with infliximab. *Am J Med* 2002;112:78.
65. Kamath BM, Mamula P, Baldassano RN, Markowitz JE. Listeria meningitis after treatment with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:410-2.
66. Morelli J, Wilson FA. Does administration of infliximab increase susceptibility to listeriosis ? *Am J Gastroenterol* 2000;95:841-2.
67. Schaible TF. Long term safety of infliximab. *Can J Gastroenterol* 2000;14 Suppl C:29C-32C.
68. Bickston SJ, Lichtenstein GR, Arseneau KO, Cohen RB, Cominelli F. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:1433-7.
69. Brown L, Greene MH, Gershon S, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151-8.
70. Vermeire S, Louis E, Rutgeerts P, DeVos M, VanGossum A, Belaiche J, et al. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:106-11.
71. Mascheretti S, Hampe J, Croucher PJ, Nikolaus S, Andus T, Schubert S, et al. Response to infliximab treatment in Crohn's disease is not associated with mutations in the CARD15(NOD2) gene : an analysis in 534 patients from two multicenter, prospective GCP-level trials. *Pharmacogenetics* 2002;12:509-15.
72. D'Haens G, Noman M, Baert F, Hiele M, VanAssche G, Daperno M, et al. Endoscopic healing after infliximab treatment for Crohn's disease provides a longer time of relapse. *Gastroenterology* 2002;122:A100.
73. Katz JA, Keenan G, Snith DE, Lichtenstein G. Outcome of pregnancy in patients receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2003 : in press.
74. Colombel JF, Rutgeerts P, Songkai S, Bala M, Bao W, Olson A, et al. Infliximab maintenance treatment results in lower hospitalization rate in Crohn's disease patients. *Gastroenterology* 2002;122:A612.
75. Rubenstein JH, Chong RY, Cohen RD. Infliximab decreases resource use among patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:151-6.
76. Sandborn WJ. Strategies for targeting TNF in IBD. *Baillieres' Best Practice and Research* 2003 : in press.

77. Stack WA, Mann SD, Roy AJ, Heath P, Sopwith M, Freeman J, et al. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997;349:521-4.
78. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Present DH, Sutherland LR, Kamm MA, et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease : a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;120:1330-8.
79. Sandborn WJ, Feagan B, Radford-Smith G, Kovacs A, Renns R, Patel J. A randomized, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to TNF- $\alpha$ , in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003 : in press.
80. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak R, Khaliq-Kareemi M, Kamm M, Patel J. CDP870, a humanized anti-TNF antibody fragment, induces clinical response with remission in patients with active Crohn's disease (CD). *Gastroenterology* 2003 : in press.
81. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for Active Crohn's Disease : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
82. Van den Brande J, Braat H, van den Brink B, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:1774-85.