

Pharmacogénétique de l'infliximab dans la maladie de Crohn

Pharmacogenetics of infliximab in Crohn's disease

Vinciane DIDEBERG (1), E. LOUIS (2), V. BOURS (1)

Departments of ¹Human Genetics and ²Gastroenterology, CHU Liège and Center for Biomedical Integrated Genoproteomics, University of Liège (Belgium)

RÉSUMÉ

Les études réalisées dans le domaine de la pharmacogénétique contribueront sans aucun doute à une meilleure gestion thérapeutique des maladies inflammatoires intestinales. L'infliximab est actuellement le médicament le plus efficace actuellement dans le traitement des formes réfractaires et fistulisantes de la maladie de Crohn. Cependant, environ un tiers des patients ne répondent pas à ce traitement. A l'heure actuelle, plusieurs études ont été réalisées afin d'identifier des facteurs prédictifs de la réponse à l'infliximab dans la maladie de Crohn. Cette revue résume les connaissances actuelles quant à l'utilisation de l'infliximab dans la maladie de Crohn et fait le point sur les résultats des études réalisées, et plus particulièrement sur les aspects pharmacogénétiques.

Mots-clés : Infliximab ; maladie de Crohn ; pharmacogénétique.

SUMMARY

Pharmacogenetic studies will certainly contribute to a better management of medication in inflammatory bowel diseases. Infliximab is the most efficient drug in refractory and fistulising Crohn's disease. However, about one third of the patients do not respond to this treatment. Several studies have been performed to identify predictive factors of the response to infliximab in CD. We attempt to summarize the current knowledge on the use of infliximab in CD and focus on the result of these studies and more particularly on pharmacogenetic aspects.

Keywords : Crohn's disease ; Infliximab ; pharmacogenetics.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une affection inflammatoire chronique de l'intestin qui touche 1/1 000 individus dans les pays occidentaux. La contribution des facteurs génétiques dans la pathogénie de la MC est confortée par une plus haute concordance entre jumeaux monozygotes qu'entre jumeaux dizygotes, ce qui conduit la recherche de différents gènes associés [1,2]. Le premier gène prédisposant et encore actuellement le plus impliqué dans la MC a été identifié en 2001, il est situé au niveau du locus IB1 et dénommé CARD15 (domaine d'activation de la caspase - 15) [3-5]. Depuis lors, d'autres gènes ou loci ont été identifiés en tant que facteurs prédisposants (OCTN1, OCTN2, ABCB1, DLG5, TLR4, TLR5, CARD4, IBD2, IBD4...) mais avec des résultats discordants pour la plupart d'entre eux. Bien que ces données soient susceptibles de contribuer largement à la compréhension de la physiopathologie de la MC, l'intérêt clinique de tels tests génétiques demeure à démontrer.

Considérant le rôle central du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) dans cette maladie, différents agents interférant directement avec cette cytokine pro-inflammatoire ont été développés dans le cadre d'une immunothérapie spécifique. L'infliximab, un anticorps anti-TNF α monoclonal IgG1 est très efficace dans le traitement de la MC. Toutefois, il comporte des variations interindividuelles en terme d'efficacité et d'effets secondaires. Afin de comprendre les variations de résultats thérapeutiques au sein de la population, des études pharmacogénétiques ont été entreprises. En effet, dans la MC, la réponse thérapeutique à l'infliximab revêt un caractère stable, ce qui permet de classer les patients en répondeurs et non répondeurs, ouvrant la voie au domaine des études pharmacogénétiques [6]. L'identification des facteurs génétiques prédictifs de l'efficacité de l'infliximab devrait conduire à une classification des patients évitant dès lors un coût et une exposition inutiles.

INFLIXIMAB DANS LA MC

L'infliximab est indiqué dans le traitement de phases aiguës et d'entretien des patients souffrant de MC réfractaire ou fistulisante.

Mode d'action

L'infliximab est un anticorps chimérique constitué de parties constantes humaines et variables murines et se liant spécifiquement au TNF- α pour former un complexe relativement stable. Chaque molécule d'infliximab est capable de se lier à deux molécules de TNF- α , et peut fixer le TNF α soluble ainsi que sa forme membranaire. Les propriétés de liaison de l'infliximab au TNF- α (soluble ou membranaire), en particulier son affinité et son avidité envers cette liaison, ainsi que sa spécificité vis-à-vis du TNF- α , différencient l'infliximab des autres drogues anti-TNF- α et pourraient expliquer les différences observées en terme d'efficacité clinique [7,8].

L'infliximab induit l'apoptose de différentes lignées cellulaires et pourrait induire une lyse cellulaire par cytotoxicité — anticorps dépendante (ADCC) et par activation du complément. La liaison infliximab-TNF membranaire entraîne *in vitro* une apoptose monocyttaire *via* une activation dose-dépendante de la capsase 3 [9]. Une induction de l'apoptose a également été décrite au niveau des lymphocytes sanguins périphériques et de ceux de la *lamina propria* après incubation avec l'infliximab [10] tant *in vitro* qu'*in vivo* [11,12].

Efficacité

L'infliximab a été reconnu par la Food and Drugs Administration (FDA) pour sa capacité à réduire les symptômes et les signes cliniques, ainsi que pour l'induction et le maintien des rémissions cliniques chez des patients souffrant de MC modérée ou sévère qui ne répondent pas à une thérapie conventionnelle.

Les premières études randomisées avec contrôle placebo ont montré que l'infliximab diminue significativement l'index d'activité de la MC au cours de MC réfractaires [13] et diminue le nombre de fistules dans les MC fistulisantes [14]. Une autre étude randomisée montrait l'efficacité et la sécurité de l'infliximab dans le maintien d'une rémission chez 52,9 % des patients porteurs de MC [15]. Ceci a été confirmé par l'étude ACCENT I [6]. Deux études randomisées et contrôlées ont confirmé l'efficacité de l'infliximab dans les MC fistulisantes. Dans l'étude de Present *et al.*, 55 % des patients présentaient une fermeture complète des fistules avec une durée de réponse moyenne de l'ordre de 3 mois [14]. L'étude ACCENT II a évalué l'efficacité du traitement d'entretien et montre une réponse clinique chez 69 % des patients à 14 semaines avec fermeture des fistules chez au moins 50 % d'entre eux. A 54 semaines, 39 % des patients avaient une fermeture complète de leurs fistules (avec un traitement d'entretien à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines) [16]. Les patients non répondeurs au traitement après 3 doses d'induction (à 0, 2 et 6 semaines) n'ont pas répondu lors des perfusions ultérieures, prédisant l'inefficacité d'un traitement d'entretien chez ce sous-groupe de patients.

Effets secondaires

Différents effets secondaires du traitement ont été rapportés. Le traitement peut provoquer la formation d'anticorps anti-infliximab (ATI). L'apparition de ces anticorps corrélée à un risque accru de réaction à la perfusion et à une durée de réponse plus courte, probablement suite à une diminution de la concentration d'infliximab sérique [17]. Cette perte de réponse a été rapportée au cours de traitements épisodiques et paraît moins fréquente lors des traitements d'entretien [6]. Des réactions moyennes et modérées aux perfusions ont été observées chez plus de 20 % des patients qui avaient reçu l'infliximab ; elles pourraient être en rapport avec la présence d'ATI. Des réactions sévères à la perfusion ont été plus rares (2-3 % des patients) et ne semblent pas liées à la présence de ces anticorps.

L'infliximab agit comme un immunosuppresseur et pourrait pour cette raison, prédisposer au risque d'infection. Des infections bactériennes et mycosiques ont été rapportées dans plusieurs études ; cependant, l'implication du traitement par infliximab n'est pas clairement établie ; en effet, les infections pourraient également être consécutives à la sévérité de la maladie ou à l'administration concomitante d'autres immunosuppresseurs ou de corticoïdes. Un taux significatif de réactivation tuberculeuse a toutefois été clairement démontré chez les patients traités par infliximab comparés à un groupe contrôle avec une prépondérance dominante d'envahissement extra-pulmonaire [18]. Ceci survient chez environ 1/1000 des patients traités.

Des réactions d'hypersensibilité retardée sont survenues chez 1-2 % des patients [6,19].

Environ 40 % des patients porteurs de MC traités par infliximab développent des anticorps antinucléaires, mais en dépit de ce pourcentage élevé, seulement 1 % des patients développe un lupus postthérapeutique [20].

D'autres effets secondaires rares ont été rapportés tels qu'une maladie démyélinisante, l'aggravation d'une décompensation cardiaque ou une pancytopénie.

Le risque de développer un lymphome au cours du traitement par infliximab est jusqu'à présent mal établi mais il devrait être pris en considération jusqu'à l'obtention de données plus précises après études randomisées. Un risque accru de tumeur solide n'a pas été démontré jusqu'à présent.

L'infliximab offre des bénéfices importants dans le traitement de la MC ce qui compense les risques potentiels ; jusqu'à présent, il constitue la meilleure option thérapeutique dans les cas de MC réfractaire modérée ou sévère et dans les formes fistulantes. L'efficacité des nouvelles biothérapies dans la MC, incluant les nouveaux agents anti-TNF, tels que le certolizumab pégol, fragment Fab pégylé humanisé ou l'anticorps entièrement humain Adalimumab, qui se sont également avérés efficaces dans la MC réfractaire devra être comparée avec ce nouveau standard.

Des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer le rapport coût/bénéfice de l'infliximab dans la MC, tenant compte des effets secondaires et du pourcentage des patients non répondeurs.

Un ciblage consciencieux des patients répondeurs, avant l'instauration du traitement, sera sans doute hautement bénéfique.

FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA RÉPONSE À L'INFLIXIMAB

Données cliniques

Plusieurs paramètres cliniques ont été étudiés dans différentes populations avec une grande incohérence entre les résultats (Tableau I) ; elle résulte principalement d'un manque de concordance dans la définition clinique du caractère étudié.

L'étude de l'impact du tabagisme dans la réponse à l'infliximab a donné des résultats discordants (Tableau I), mais la définition du status de fumeur était relativement différente au cours des diverses études [21,22,24]. Bien que le tabagisme soit fortement à déconseiller dans la MC, aucun critère ne permet d'exclure un fumeur du traitement par infliximab.

L'amélioration du taux de réponse et de la durée du traitement par infliximab suite à une immunothérapie concomitante reste à établir. Des associations positives ont été rapportées dans plusieurs groupes, et on pourrait s'attendre à voir un traitement immunomodulateur réduire le développement d'anticorps ATI [21,23,24]. Toutefois, ceci n'a pas été confirmé par d'autres études [6,16,22,25]. Des études complémentaires s'imposent afin de démontrer le bénéfice d'une thérapie immunomodulatrice concomitante au cours d'un traitement par infliximab. Au cours d'un traitement de longue durée, ce bénéfice pourrait dépendre du choix entre un traitement épisodique ou de maintien systématique, l'effet immunosuppresseur associé étant plus important dans le premier cas.

D'autres paramètres cliniques tels que l'âge, les antécédents chirurgicaux, la localisation des lésions, l'évolution et la durée de la maladie, ont été étudiés avec un manque de reproductibilité des résultats dans les différents groupes [21-24,26,27].

Ces discordances illustrent la nécessité d'études complémentaires dans ce domaine, et l'utilisation de données cliniques bien définies, collectées et rapportées de façon parcimonieuse.

Paramètres biologiques

De dosage, avant traitement, de marqueurs biologiques prédictifs de la réponse thérapeutique est un concept séduisant dans la prise en charge clinique de la maladie de Crohn. L'utilisation du TNF- α sérique comme marqueur prédictif de la réponse à l'infliximab nécessite des études complémentaires étant donné la discordance des résultats obtenus jusqu'à présent. Celle-ci peut être due à la présence de différents sous-groupes de patients et confirme la nécessité d'établir des groupes homogènes lors de la conception de l'étude [28]. Un taux élevé de CRP (C-reactive protein), témoin biologique d'une inflammation active, a été considéré comme facteur prédictif

positif d'une réponse clinique à l'infliximab [29].

TABLEAU I : résumé des paramètres cliniques investigués en tant que facteurs prédictifs

Paramètre	Association prenant en compte la réponse à l'infliximab	Taille de la cohorte	Auteur
Tabagisme	Impact négatif (taux et durée de la réponse)	100	Parsi <i>et al.</i> , 2002
	Pas d'association	240	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	Association négative	74	Arnott <i>et al.</i> , 2003
	Pas d'association	573	Orlando <i>et al.</i> , 2005
Age	Association positive (jeune âge)	240	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	Pas d'association	573	Orlando <i>et al.</i> , 2005
	Association positive (jeune âge)	97	Matsumoto T, 2005
Durée de la maladie	Pas d'association	100	Parsi <i>et al.</i> , 2002
	Association positive (maladie de courte durée)	22 (pédiatrique)	Lionetti <i>et al.</i> , 2003
	Pas d'association	74	Arnott <i>et al.</i> , 2003
Localisation de la maladie	Association positive (colite isolée)	240	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	Association négative (iléite isolée)		
	Pas d'association	100	Parsi <i>et al.</i> , 2002
	Association positive (atteinte colique se)	74	Arnott <i>et al.</i> , 2003
	Pas d'association	573	Orlando <i>et al.</i> , 2005
Immunomodulateurs concomitants	Association positive (taux de réponse)	240	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	Association positive (augmentation de la durée de la réponse dans la maladie luminale)	100	Parsi <i>et al.</i> , 2002
	Pas d'association (maintenance de la thérapie)	573	Hanauer <i>et al.</i> , 2002
	Pas d'association	117	Kinney <i>et al.</i> , 2003
	Pas d'association	74	Arnott <i>et al.</i> , 2003
	Pas d'association	306	Sands <i>et al.</i> , 2004
Chirurgie prévue	Pas d'association	573	Orlando <i>et al.</i> , 2005
	Association négative	240	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	Pas d'association	4	Arnott <i>et al.</i> , 2003
	Association négative	573	Orlando <i>et al.</i> , 2005

Facteurs génétiques

Un profil génétique prédictif du statut de répondeur pourrait permettre d'éviter des traitements inutiles chez des patients non répondeurs, ce qui constitue un enjeu majeur. Cet espoir a conduit à l'émergence d'études pharmacogénétiques dans la maladie de Crohn. Depuis 2001, plusieurs gènes ont été étudiés dans le but d'associer des variants génétiques à la réponse à l'infliximab (Tableau II).

Comme le TNF- α joue un rôle central dans la MC et qu'en outre, l'infliximab est hautement spécifique de cette cytokine, plusieurs études pharmacogénétiques se sont focalisées sur le gène TNF ou d'autres gènes associés. Le locus LTA, adjacent au gène TNF, fut la première cible étudiée, montrant une association positive entre l'haplotype dénommé LTA1_1_1_1 et la réponse à l'infliximab. Toutefois, cette étude fut réalisée sur un nombre relativement réduit de patients et n'a pas été confirmée dans une cohorte plus large [30,31]. Le gène TNF présentant un intérêt majeur, plusieurs polymorphismes dans la région promotrice ont été étudiés [29,32]. Cependant aucune association n'a été mise en évidence entre ces polymorphismes et la réponse thérapeutique. De plus, un séquençage complet du gène TNF dans une cohorte de 222 patients a montré qu'une implication majeure du gène TNF dans la réponse de la MC à l'infliximab était peu probable [33]. Enfin, aucune association entre la réponse et des polymorphismes au niveau des gènes des récepteurs du TNF n'a été démontrée [32,34].

Les gènes prédisposant à la MC furent également étudiés. Aucune association entre le status de mutations CARD15 et la réponse à l'infliximab n'a été observée dans deux larges cohortes [35,36]. Récemment, des polymorphismes au niveau de la région IBD5 ont été négativement associés à la réponse à l'infliximab dans une

cohorte réduite de 40 patients. Ces résultats doivent être contrôlés sur une plus large cohorte [37].

TABLEAU II : résumé des études pharmacogénétiques

Gènes	Polymorphismes étudiés	Association	Taille de la cohorte	Auteur
LTA	Nco1-TNFC-aa13-aa26	haplotype LTA 1-1-1-1	59	Taylor <i>et al.</i> , 2001
	rs909253, rs2857713, rs5875327, rs1041981 (Nco1-TNFC-aa13-aa26)	Pas d'association	214	Dideberg <i>et al.</i> , 2006
TNF	-308 TNF	Pas d'association	226	Louis <i>et al.</i> , 2002
	TNF -238, -308, -376, -857, -1031	Pas d'association	534	Mascheretti, <i>et al.</i> , 2002
	Complete gene and promoter	Pas d'association	222	Dideberg <i>et al.</i> , 2006
TNFRI/TNFRII	TNFRI -609, +36, TNFRII 196 Arg, +1663, +1690	Pas d'association	534	Mascheretti, <i>et al.</i> , 2002
CARD15/IBD5	R702W, G908R, 1007fs	Pas d'association	534	Mascheretti, <i>et al.</i> , 2002
	R702W, G908R, 1007fs	Pas d'association	245	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	IGR2060a_1, IGR3081a_1	génotype TT	40	Urcelay <i>et al.</i> , 2005
FCGR3A	FCGR3A-158 V/F	158V/V (réponse biologique)	200	Louis <i>et al.</i> , 2004
API4	9194 G/A	Pas d'association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
BCLXI	56236 C/A	Pas d'association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
BAD	12697 G/T	Pas d'association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
CASP9	83 C/T, 93 C/T, 94 C/A, 5969 C/T, 5989 G/C, 6015 C/G	génotype 93 TT	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
CASP3	7383 T/G	Pas d'association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
FAS	-670 G/A, 12263 A/G, 21196 C/T, 23480 C/T	Pas d'association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
FASLG	IVS2nt-124 A/G, -843 C/T	génotype843 TT	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
MMP-1	-519 A/G,-1607 1G/2G	Pas d'association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
MMP-3	1612 5A/6A	Pas d'association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
TRAIL	422 G/A, C626 C/G	Pas d'association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
CRP	-717G/A, 1444C/T, CRP 4A/G	Pas d'association (réponses cliniques et biologiques)	189	Willot <i>et al.</i> , 2006
ADAM17	rs2001658, rs12469362, rs883399, rs1048610, rs2276338, rs1056204, rs10929587, rs1880439, rs10495565, rs4464248, rs11684747, rs10929590	Haplotype12111211221	173	Dideberg <i>et al.</i> , 2006

Considérant l'implication du TNF- α membranaire dans le mécanisme d'action de l'infliximab et le rôle l'ADAM17 dans le clivage du TNF- α , le locus ADAM17 a été étudié chez 222 patients souffrant de MC. Une association entre un haplotype à l'état homozygote et la réponse au traitement a été reportée. Cependant, considérant le faible nombre de patients homozygotes, cette étude devra être contrôlée sur une cohorte plus large [33].

Le gène FCGR3A code pour le récepteur Fc γ R3A. Un polymorphisme au niveau de ce gène affecte l'affinité pour IgG1 et module l'ADCC. Ce polymorphisme a été associé à la réponse à l'infliximab dans la MC ; les patients homozygotes FCGR3A-158V présentent une meilleure réponse biologique. Considérant le sous-groupe de patients avec CRP élevée avant traitement, le même polymorphisme a été associé à une réponse clinique [38]. Trois polymorphismes (-717G/A, 1444C/T, CRP 4A/G) au niveau du gène CRP (localisé comme le gène FCGR3A au locus 1q23) ont également été étudiés [39], mais ceux-ci ne sont pas associés à une réponse clinique ou biologique à l'infliximab. Etant donné l'implication de l'infliximab dans l'apoptose, 10 gènes de cette voie ont été étudiés dans une cohorte de 287 patients atteints de MC [40]. Le gène FASLG semble également associé à une réponse clinique tant dans les formes lumorales que fistulisantes. Les patients homozygotes pour l'allèle FASLG-843 T montrent un moindre taux de réponse à l'infliximab. Une confirmation dans une cohorte indépendante est également nécessaire pour valider l'implication de ce gène. Considérant les génotypes FASLG-

843 et la présence d'un traitement concomitant, l'association azathioprine/mercaptopurine ressort comme étant un facteur prédictif indépendant de la réponse à l'infliximab dans la forme luminale de la MC.

DISCUSSION

La prescription médicamenteuse demeure largement empirique et basée sur de larges statistiques. Une décision thérapeutique plus personnalisée et mieux évaluée pourrait certainement améliorer l'issue et la qualité de vie des patients traités. Les études pharmacogénétiques tentent de mettre en évidence une éventuelle relation entre la réponse médicamenteuse et les variants génétiques afin de permettre la mise en place de traitements mieux individualisés.

Dans la MC, la réponse à l'infliximab semble en grande partie déterminée par des facteurs génétiques. En considérant le bénéfice important de cette médication chez les patients répondeurs, ses effets secondaires et le manque de facteurs prédictifs fiables sur base de données individuelles, les études pharmacogénétiques ont certainement un grand intérêt. Différents gènes ont déjà été étudiés, principalement en rapport avec le TNF- α . L'association la plus fiable semble être celle associant le FCGR3A et la réponse biologique au traitement. Deux autres loci (IBD5, ADAM17) et le gène FASLG ont montré une association à l'état homozygote mais ces études doivent être confirmées sur des cohortes indépendantes plus larges.

L'aboutissement du projet « Human genome » et plus récemment le développement de carte d'haplotypes (projet « HapMap », nous ont apporté de nombreuses informations sur notre génome et en synergie avec les développements technologiques permettant un génotypage à large échelle, elles nous offrent de puissants outils pour les études pharmacogénétiques. Néanmoins, de larges cohortes bien définies, avec des données cliniques fiables, ainsi que des études bien conçues sont indispensables. De plus, un consensus sur la définition de la réponse clinique et biologique s'impose afin de permettre la comparaison entre les études et les méta-analyses.

RÉFÉRENCES

1. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease, results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312: 95-96.
2. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29: 990-96.
3. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeier A, MacPherson AJ. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001; 357:1925-28.
4. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard J-P, Belaiche J, Aimer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel J-F, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
5. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar J-P, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nunez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
6. 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.
7. Van den Brande J, Hommes DW, Peppelenbosch MP. Infliximab induced T lymphocyte apoptosis in Crohn's disease. *J Rheumatol Suppl* 2005; 74: 26-30.
8. Mitoma H, Horiuchi T, Hatta N, Tsukamoto H, Harashima S-I, Kikuchi Y, Otsuka J, Okamura S, Fujita S, Harada M. Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF-[alpha]. *Gastroenterology* 2005; 128: 376-92.
9. Luger A, Schmidt M, Luger N, Pauels H-G, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab Induces Apoptosis in Monocytes From Patients With Chronic Active Crohn's Disease by Using a Caspase-Dependent Pathway. *Gastroenterology* 2001; 121: 1145-57.
10. Ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJH. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 206-11.
11. Danese S, Sans M, Scalfaferrri F, Sgambato A, Rutella S, Cit-tadini A, Pique JM, Panes J, Katz JA, Gasbarrini A, Fiocchi C. TNF-jalphaj Blockade Down-Regulates the CD40/CD40L Pathway in the Mucosal Microcirculation; A Novel Anti-Inflammatory Mechanism of Infliximab in Crohn's Disease. *J Immunol* 2006; 176: 2617-24.
12. Shen C, Maerten P, Geboes K, Van Assche G, Rutgeerts P, Ceuppens JL. Infliximab induces apoptosis of monocytes and T

lymphocytes in a human-mouse chimeric model. *Clin Immunol* 2005; 115: 250-9.

13. Targan SR HS, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. 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; 9:1029-35.
14. 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 SJH. Infliximab for the Treatment of Fistulas in Patients with Crohn's Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-1405.
15. Rutgeerts P DHG, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L VHR, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ. Efficacy and safety of retreat -ment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:761-9.
16. 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's Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
17. Baert F, Noman 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.
18. 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: 1098-1104.
19. Colombel J-F, Loftus J, Edward V., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease, The Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126:19-31.
20. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, Joossens S, Bossuyt X, Rutgeerts P. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor [alpha] treatment in Crohn's disease, a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 32-9.
21. Parsi MA, Achkar J-P, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123:707-13.
22. Orlando A, Colombo E, Kohn A, Biancone L, Rizzello F, Viscido A, Sostegni R, Benazzato L, Castiglione F, Papi C. Infliximab in the treatment of Crohn's disease. Predictors of response in an Italian multicentric open study. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 577-83.
23. Arnott IDR, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharm Ther* 2003; 17: 1451-7.
24. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Assche G, Noman M, Belaiche J, Vos M, Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Rutgeerts P. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 2357-63.
25. Kinney T, Rawlins M, Kozarek R, France R, Patterson D. Immunomodulators and "On Demand" Therapy with Infliximab in Crohn's Disease. Clinical Experience with 400 Infusions. *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98: 608-12.
26. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis GL, Guariso G, Martellosi S, Papadatou B, Barabino A. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharm Ther* 2003; 18: 425-31.
27. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Hanauer SB, Sandborn WJ. Factors Associated with the Development of Intestinal Strictures or Obstructions in Patients with Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1030-8.
28. Martinez-Borra J, Lopez-Larrea C, Gonzalez S, Fuentes D, Dieguez A, Deschamps EM, Perez-Pariente JM, Lopez-Vazquez A, Francisco R, Rodrigo L. High serum tumor necrosis factor-alpha, levels are associated with lack of response to infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2350-6.
29. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Malaise M, Belaiche J. A positive response to infliximab in Crohn disease, association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 818-24.
30. Taylor KD, Plevy SE, Yang H, Landers CJ, Barry MJ, Rotter JI, Targan SR. ANCA Pattern and LTA Haplotype Relationship to Clinical Responses to Anti-TNF Antibody Treatment in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2001; 120:1347-55.
31. Dideberg V, Louis E, Farnir F, Bertoli S, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Belaiche J, Bours V. Lymphotoxin alpha gene in Crohn's disease patients, absence of implication in the response to infliximab in a large cohort study. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 369-73.
32. Mascheretti S, Hampe J, Kuhbacher T, Herfarth H, Krawczak M, Folsch UR, Schreiber S. Pharmacogenetic investigation of the TNF/TNF-receptor system in patients with chronic active Crohn's disease treated with infliximab. *Phar-macogenomics J* 2002; 2: 127-36.

33. Dideberg V, Theatre E, Farnir F, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Belaiche J, Franchimont D, Van Gossum A, Louis E, Bours V. The TNF/ADAM 17 system, implication of an ADAM 17 haplotype in the clinical response to infliximab in Crohn's Disease. *Pharmacogenet Genomics* 2006 (in press).
34. Pierik M, Vermeire S, Steen KV, Joossens S, Claessens G, Vlietinck R, Rutgeerts P. Tumour necrosis factor-alpha, receptor 1 and 2 polymorphisms in inflammatory bowel disease and their association with response to infliximab. *Aliment Pharm Ther* 2004; 20: 303-10.
35. Mascheretti S, Hampe J, Croucher PJ, Nikolaus S, Andus T, Schubert S, Olson A, Bao W, Folsch UR, Schreiber S. 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.
36. Vermeire S, Louis E, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Belaiche J, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Vlietinck R. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 106-11.
37. Urcelay E, Mendoza JL, Martinez A, Fernandez L, Taxonera C, Diaz-Rubio M, de la Concha EG. IBD5 polymorphisms in inflammatory bowel disease, association with response to infliximab. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1187-92.
38. Louis E, El Ghoul Z, Vermeire S, Dall'Ozzo S, Rutgeerts P, Paintaud G, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Colombel J-F, Watier H. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharm Ther* 2004; 19: 511-19.
39. Willot S, Vermeire S, Ohresser M, Rutgeerts P, Paintaud G, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Franchimont D, Colombel JF, Watier H, Louis E, Siddiqui MA, Scott LJ, Mascheretti S, Schreiber S, Chaudhary R, Ghosh S, Eftimiou P, Markenson JA, van den Brande J, Hommes DW, Peppelen-bosch MP, Sandborn WJ, Gonvers JJ, Juillerat P, Mottet C, Felley C, Burnand B, Vader JP, Michetti P, Froehlich F, McNamara DA, Brophy S, Hyland JM, Su C, Lichtenstein GR, D'Haens G, Hlavaty T. No association between C-reactive protein gene polymorphisms and decrease of C-reactive protein serum concentration after infliximab treatment in Crohn's disease. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 37-42.
40. Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L, Ferrante M, Joossens S, Schuerbeek N, Noman M, Rutgeerts P, Vermeire S. Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharm Ther* 2005; 22: 613-26.

INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease affecting 1/1000 people in western countries. The contribution of genetic factors to CD has been supported by the significantly higher concordance between MZ twins than between DZ twins, leading to a search for associated gene variants [1,2]. The first predisposing gene, and till now the most strongly associated with CD, was identified in 2001 within the IB1 locus, as CARD15 (caspase-activating recruitment domain 15) [3-5]. Since then, several other genes or loci were identified as predisposing factors (OCTN1, OCTN2, ABCB1, DLG5, TLR4, TLR5, CARD4, IBD2, IBD4...) but with conflicting results for most of them. Although these findings will contribute largely to the understanding of the physiopathology of Crohn's disease, the clinical relevance of such genetic tests remains to be determined.

Considering the central role of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in this disease, several agents interfering directly with this pro-inflammatory cytokine were developed as specific immunotherapy. Infliximab, an IgG1 monoclonal anti-TNF α antibody appears to be a very efficient treatment in CD. However inter-individual variations in efficacy as in side effects exist. In order to understand these frequent therapeutic variations among the population, pharmacogenetic studies were performed. Indeed, in CD, the therapeutic response to infliximab is a stable trait. This characteristic led to sort patients in responders and non-responders, opening the gateway to pharmacogenetic studies in this field [6]. The identification of genetic predictors of infliximab-efficacy would allow the classification of the patients before the instauration of the treatment, thus avoiding unnecessary exposure and cost.

INFLIXIMAB IN CD

Infliximab is approved for acute and maintenance therapy of refractory and fistulising CD patients.

Mode of action

Infliximab is a chimeric antibody constituted of human constant and mouse variable region which binds specifically TNF- α to form a relatively stable complex. Each molecule of infliximab is able to bind two molecules of TNF- α , and can bind both soluble and membrane-bound TNF- α . The binding properties of infliximab to TNF- α (soluble and membrane bound), particularly its binding affinity and avidity, as well as its specificity for TNF- α , differentiate infliximab from other anti-TNF- α drugs and could explain the differences in their clinical efficacy [7,8].

Infliximab induces apoptosis in different cell lines and could induce cell lysis by antibody-dependant cell mediated cytotoxicity (ADCC) and complement activation. Infliximab binding to membrane TNF induces in vitro monocyte apoptosis via a caspase 3 activation, in a dose dependent manner [9]. An induction of apoptosis is also reported in peripheral blood lymphocytes and in lamina propria lymphocytes after incubation with infliximab [10], as well as in vivo [11,12].

Efficacy

Infliximab is approved by the Food and Drug Administration (FDA) for reducing the clinical signs and symptoms, and for inducing and maintaining clinical remission in patients with moderate or severe CD who do not respond to conventional therapy.

The first randomized placebo-controlled studies showed that infliximab significantly decreases the Crohn's Disease Activity Index in refractory CD [13] and reduces the number of draining fistulae in fistulising CD [14]. Another randomized placebo-controlled study demonstrated the efficacy and safety of infliximab for maintaining remission in 52.9 % of the CD patients [15]. This was confirmed by the ACCENT I study [6]. Two randomized controlled studies reported the efficacy of infliximab for fistulising CD. In the Present et al. study, 55 % of the patients showed a complete fistula closure with a median duration of response of 3 months [14]. The ACCENT II study evaluated the efficacy of a maintenance therapy and reported a clinical response in 69 % of the patients at week 14, defined by a closure of at least 50 % of the fistulas. At week 54, 39 % of the patients had a complete fistula closure (with a maintenance dose of 5 mg/kg every 8 weeks) [16]. Patients who did not respond to the treatment after the first 3-doses induction therapy (0, 2, and 6 weeks) did not respond to further infusions, suggesting that there is no benefit of continued maintenance therapy in this subgroup of patients.

Side effects

Several side effects of this treatment were reported. The treatment can induce the formation of antibodies against infliximab (ATI). The apparition of these antibodies is correlated with an increased risk of infusion reaction and with a shorter response duration probably due to a lower concentration of infliximab [17]. This loss of response was reported in episodic therapy and appears less often in maintenance treatment [6]. Mild to moderate infusion reactions were found in up to 20 % of the patients receiving infliximab therapy and could be correlated with the presence of ATI. Severe infusion reactions are more seldom (2-3 % of the patients) and do not seem to correlate with ATI.

Infliximab acts as an immunosuppressive drug and could therefore increase the risk of infections. Bacterial infections and mycosis were reported in several studies; however, it is unclear if these are due to infliximab treatment or to the severity of the disease and the concomitant use of other immunosuppressants or corticosteroids. However, a significant rate of tuberculosis reactivation is clearly seen in patients treated with infliximab compared to controls, with a more common extrapulmonary involvement [18]. This occurs in about 1/1000 treated patients.

Delayed hypersensitivity like-reactions occurs in 1-2 % of the patients [6,19].

Approximately 40 % of CD patients receiving infliximab therapy develop antinuclear antibodies, but despite this high percentage, only about 1 % of CD patients develop drug-induced lupus [20].

Other rare adverse effects were reported such as demyelinating disease, aggravation of congestive cardiac failure and pancytopenia.

The risk to develop lymphoma during infliximab therapy is still not well defined but should be considered until more randomized data are available. An increased risk for solid tumors has not been established so far.

Infliximab has largely shown a benefit for the treatment of Crohn's disease that outweighs the potential risks. Till now it is the best option for refractory moderate-to-severe and fistulising Crohn's disease. The efficacy of new biotherapies for CD, including new anti-TNF agents, such as the certolizumab pegol pegylated Fab fragment or the fully human Adalumimab antibody, that have also been shown effective in refractory CD, will have to be compared to this new standard.

More data are needed to evaluate the cost-benefit efficacy of infliximab for CD, but considering the side effects and the percentage of non-responder patients, it is probably of great interest to carefully target the responders before the instauration of the treatment.

PREDICTIVE FACTORS OF THE RESPONSE TO INFLIXIMAB

Clinical characteristics

Several clinical parameters were studied in different populations with a broad inconsistency between the results (Table I), certainly mostly due to the lack of concordance in the clinical definition of the studied trait.

Considering the impact of smoking on the response to infliximab, conflicting results were reported (Table I), but the definition of the smoking status was quite different between the studies [21,22,24]. Although smoking must be strongly discouraged in CD, there is no evidence for excluding smokers from infliximab therapy.

Whether or not a concurrent immunotherapy improves the response rate and duration of infliximab therapy is still unclear. Positive associations were reported by several groups, and could be expected as immunomodulatory treatment should decrease the development of ATI [21,23,24]. However, this was not confirmed by other studies [6,16,22,25]. Further randomized studies are necessary to demonstrate the benefits of a concurrent immunomodulator medication during infliximab therapy. For long term treatment, this benefit may depend on the choice for episodic or systematic maintenance treatment, the immunosuppressant co-treatment being more important in the first option.

Other clinical parameters were studied such as age, surgery, disease location, behavior and duration, with a lack of reproducibility in the results from the different groups [21-24,26,27]. These discrepancies illustrate the need for further studies in this field with well defined and parsimoniously collected and reported clinical data.

Biological parameters

The predictive value of biological markers before treatment is an attractive concept in the clinical management of Crohn's disease. The use of serum TNF- α , as predictor of the response to infliximab, needs further studies considering conflicting reports. This might demonstrate the presence of different subgroups of patients and enhance the necessity of homogenous groups in study design [28]. An elevated C-reactive protein (CRP), which is a biological proof of an active inflammation, was shown to be a positive predictor of clinical response to infliximab [29].

TABLE I: summary of the clinical parameters investigated as predicting factors

Parameter	Association considering the response to infliximab	Cohort size	Author
Smoking	Negative impact (response rate and duration of response)	100	Parsi <i>et al.</i> , 2002
	No association	240	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	Negative association	74	Arnott <i>et al.</i> , 2003
	No association	573	Orlando <i>et al.</i> , 2005
Age	Positive association (young age)	240	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	No association	573	Orlando <i>et al.</i> , 2005
	Positive association (young age)	97	Matsumoto T, 2005
Disease duration	No association	100	Parsi <i>et al.</i> , 2002
	Positive association (short disease duration)	22 (pediatric)	Lionetti <i>et al.</i> , 2003
	No association	74	Arnott <i>et al.</i> , 2003
Disease location	Positive association (isolated colitis) Negative association (isolated ileitis)	240	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	No association	100	Parsi <i>et al.</i> , 2002
	Positive association (colonic disease)	74	Arnott <i>et al.</i> , 2003
	No association	573	Orlando <i>et al.</i> , 2005
Concurrent immunomodulators	Positive association (response rate)	240	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	Positive association (increased duration of response in luminal disease)	100	Parsi <i>et al.</i> , 2002
	No association (maintenance therapy)	573	Hanauer <i>et al.</i> , 2002
	No association	117	Kinney <i>et al.</i> , 2003
	No association	74	Arnott <i>et al.</i> , 2003
	No association	306	Sands <i>et al.</i> , 2004
Previous surgery	Negative association	240	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	No association	74	Arnott <i>et al.</i> , 2003
	Negative association	573	Orlando <i>et al.</i> , 2005

Genetic factors

A predictive genetic profile that could prevent unnecessary treatments of non-responder patients is a great goal. This hope has led to the emergence of pharmacogenetic studies in Crohn's disease. Since 2001, several genes have been studied to associate genetic variants with the response to infliximab (Table II).

As TNF- α plays a central role in CD and furthermore as infliximab is highly specific to this cytokine, several pharmacogenetic studies focused on TNF, TNF-related and TNF receptor genes. First of all, the LTA locus, adjacent to the TNF gene was studied and a positive association was found between the so defined LTA1_1_1_1 haplotype and the response to infliximab. However, this study was performed on a relatively small number of patients and could not be confirmed on a larger cohort [30,31]. There was still great interest in the TNF gene, and several polymorphisms in the promoter region were studied [29,32] but these studies could not find any association between these polymorphisms and the therapeutic response. Moreover a complete sequencing of the TNF gene in a cohort of 222 patients showed that a major implication of the TNF gene in the response to infliximab in CD is unlikely [33]. Finally, there has not been any demonstrated association between the response

and polymorphisms in the TNF receptors genes [32,34].

Genes predisposing to CD were also considered but a link between the CARD15 mutation status and the response to infliximab was not found in two large cohort studies [35,36]. Recently, polymorphisms in the IBD5 region was negatively associated with a response to infliximab but on a small cohort of 40 patients and these results need to be confirmed in a larger cohort [37].

Considering the role of membrane bound TNF- α in the mechanism of action of infliximab and the role of the ADAM17 in the TNF- α shedding, the ADAM17 locus was studied in 222 CD patients. An ADAM17 haplotype locus was associated with the response in homozygous patients. Considering the small number of homozygous patients, this study should also be replicated in a larger cohort [33].

The FCGR3A gene encodes for the Fc γ R3A receptor. A polymorphism in this gene was shown to affect the affinity for IgG1 and to modulate ADCC. This polymorphism was associated with the response to infliximab in CD; FCGR3A-158V homozygous patients have a better biological response. Considering the sub-group of patients with elevated C-reactive protein before treatment, the same polymorphism was also associated with a clinical response [38]. Three polymorphisms (-717G/A, 1444C/T, CRP 4A/G) in the CRP gene (which is located as the FCGR3A gene on the 1q23 locus) were also studied [39] but these polymorphisms were not associated with the clinical or biological response to infliximab in Crohn's disease. As Infliximab induces apoptosis, 10 genes of the apoptotic pathway have been studied in a large cohort of 287 CD patients [40]. The FASLG gene seems to be associated with the clinical response to infliximab both in luminal and fistulising diseases. Homozygous patients for the FASLG-843 T allele showed a reduced percentage of response to infliximab. A confirmation on an independent cohort is also needed to go further in the study of this gene. Considering the FASLG-843 genotypes and concomitant treatment, azathioprine/ mercaptopurine therapy has been shown to be an independent predictor factor of response to infliximab in luminal CD.

TABLE II: summary of the pharmacogenetic studies performed

Genes	Studied polymorphisms	Association	Cohort size	Author
LTA	Nco1-TNFC-aa13-aa26	LTA 1-1-1-1 haplotype	59	Taylor <i>et al.</i> , 2001
	rs909253, rs2857713, rs5875327, rs1041981 (Nco1-TNFC-aa13-aa26)	No association	214	Dideberg <i>et al.</i> , 2006
TNF	-308 TNF	No association	226	Louis <i>et al.</i> , 2002
	TNF -238, -308, -376, -857, -1031	No association	534	Mascheretti <i>et al.</i> , 2002
	Complete gene and promoter	No association	222	Dideberg <i>et al.</i> , 2006
TNFR1/TNFR2	TNFR1 -609, +36, TNFR2 196 Arg, +1663, +1690	No association	534	Mascheretti <i>et al.</i> , 2002
CARD15/IBD5	R702W, G908R, 1007fs	No association	534	Mascheretti, <i>et al.</i> , 2002
	R702W, G908R, 1007fs	No association	245	Vermeire <i>et al.</i> , 2002
	IGR2060a_1, IGR3081a_1	TT genotype	40	Urcelay <i>et al.</i> , 2005
FCGR3A	FCGR3A-158 V/F	158V/V (biological response)	200	Louis <i>et al.</i> , 2004
API4	9194 G/A	No association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
BCLXI	56236 C/A	No association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
BAD	12697 G/T	No association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
CASP9	83 C/T, 93 C/T, 94 C/A, 5969 C/T, 5989 G/C, 6015 C/G	93 TT genotype	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
CASP3	7383 T/G	No association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
FAS	-670 G/A, 12263 A/G, 21196 C/T, 23480 C/T	No association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
FASLG	IVS2nt-124 A/G, -843 C/T	843 TT genotype	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
MMP-1	-519 A/G, -1607 1G/2G	No association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
MMP-3	1612 5A/6A	No association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
TRAIL	422 G/A, C626 C/G	No association	287	Hlavaty <i>et al.</i> , 2005
CRP	-717G/A, 1444C/T, CRP 4A/G	No association (clinical and biological responses)	189	Willot <i>et al.</i> , 2006
ADAM17	rs2001658, rs12469362, rs883399, rs1048610, rs2276338, rs1056204, rs10929587, rs1880439, rs10495565, rs4464248, rs11684747, rs10929590	12111211221 haplotype	173	Dideberg <i>et al.</i> , 2006

DISCUSSION

Drug prescription remains largely empirical and based on large statistics. A more personalized and evidence-based therapeutic decision could certainly improve the outcome and the quality of life for many patients. Pharmacogenetic studies attempt to reveal the relationship between drug response and genetic differences, and thus could lead to more individualized treatments.

In CD, the response to infliximab seems to be in part genetically determined. Considering the great benefit of this medication in responder patients, its side effects and the lack of reliable clinical predictors of response on an individual basis, pharmacogenetic studies are certainly of great interest. Different genes have already been studied, mostly related to TNF- α . The most reliable association was found between the FCGR3A and the biological response to treatment. Two other loci (IBD5, ADAM17) and the FASLG gene showed an association at the homozygous state but these studies should be replicated on large independent cohorts.

The human genome project and recently the haplotype map (HapMap) project have provided more information about our genome, and together with the exponential development of high throughput genotyping technologies, they offer powerful tools for pharmacogenetic studies. However, large and well defined cohorts, with reliable clinical data, as well as adequately designed studies, are required. Moreover, a consensus on the definition of clinical and biological response is necessary to allow comparison between studies and meta-analyses.