

# TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN DE L'ADULTE PAR ANTICORPS ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) (1)

J. BELAICHE (2), E. LOUIS (3)

**RÉSUMÉ :** La maladie de Crohn est caractérisée par une inflammation transmurale pouvant toucher n'importe quel segment du tube digestif. Des concentrations élevées de TNF $\alpha$  ont été mises en évidence dans la muqueuse de malades atteints de maladie de Crohn. Le TNF $\alpha$  fait partie d'une large famille de protéines et de récepteurs qui sont impliqués dans la régulation immunitaire. Il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire et immunomodulatrice synthétisée par les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T. Le TNF $\alpha$  joue un rôle pivot, véritable chef d'orchestre dans la cascade immuno-inflammatoire. Récemment, des anticorps chimériques dirigés contre le TNF $\alpha$  ont été utilisés dans le traitement de la maladie de Crohn. L'infliximab est l'anticorps qui a été le plus largement utilisé. Il est commercialisé aux USA et a récemment obtenu une AMM européenne. L'infliximab est efficace en perfusion unique (5 mg/kg) dans le traitement de la maladie de Crohn sévère réfractaire au traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. Il est également efficace dans la maladie de Crohn fistulisante (3 injections de 5 mg/kg à 0, 2 et 6 semaines). Un re-traitement est possible en cas de rechute. La tolérance du produit est bonne mais le risque à long terme n'est pas connu et justifie une surveillance au long cours.

## INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une affection chronique caractérisée par une inflammation segmentaire et transmurale de la paroi intestinale associée à des granulomes. Bien que la maladie atteigne le plus souvent l'iléon terminal et le côlon droit, elle est susceptible de toucher n'importe quel segment du tube digestif. Les manifestations périnéales et les complications extra-intestinales complètent le tableau clinique. L'incidence de la MC, en particulier des formes coliques, semble être en légère augmentation. Le pic d'incidence est situé entre 15 et 35 ans, mais la maladie peut survenir à tout âge.

L'étiologie de la maladie est toujours inconnue même si l'hypothèse actuellement admise attribue un rôle à l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux. Du fait de l'absence d'étiologie précise, le traitement médical de la MC, largement empirique, vise à diminuer les phénomènes inflammatoires. Les corticoïdes restent le traitement de référence pour la mise en rémission rapide des poussées de la maladie (1). Cependant, tous les malades ne répondent pas aux corticoïdes et, dans environ 20 % des cas, apparaît une cortico-résistance ou

(1) Exposé présenté lors des Journées d'Enseignement postuniversitaire de Liège les 6 et 7 mai 2000.

(2) Professeur, (3) Chercheur qualifié FNRS, Service de Gastro-Entérologie, CHU de Liège.

## ANTITUMOR NECROSIS FACTOR THERAPY FOR ADULT CROHN'S DISEASE

**SUMMARY :** Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disease of the bowel characterized by segmental transmural inflammation and granulomatous changes. TNF $\alpha$  is a member of a large family of proteins and receptors that are involved in immune regulation. It is a proinflammatory and immunoregulatory cytokine synthesized by monocytes, macrophages, and T cells. TNF $\alpha$  plays an early central role in the cytokine cascade of the inflammatory process. Recently, chimeric monoclonal antibodies that inhibits TNF $\alpha$  have been used in the treatment of Crohn's disease. Infliximab has been the most largely used antibody. It is commercialized in the USA and has recently obtained an European marketing approval. Infliximab is indicated for the treatment of moderately to severely active CD in patients having an inadequate response to conventional therapy. Clinical trials have demonstrated efficacy when the agent is initiated as a 5 mg/kg single intravenous infusion. In patients with fistulizing CD, administration of 2 subsequent 5 mg/kg doses 2 and 6 weeks after the initial dose appears to be efficacious. Limited clinical data also suggest that infliximab retreatment regimen restores response and maintains remission rates. Infliximab appears to be well tolerated. To date, very little is known about the potential for long-term toxicity with infliximab therapy.

**KEYWORDS :** Crohn's disease - Infliximab - Anti-TNF $\alpha$

une cortico-dépendance nécessitant un traitement de seconde ligne par immunosuppresseurs le plus souvent par l'azathioprine ou son métabolite actif la 6-mercaptopurine. Une meilleure caractérisation des perturbations du système immunitaire muqueux à l'origine de l'inflammation intestinale a permis le développement de traitements immunomodulateurs plus ciblés (antagonistes, anticorps) dirigés contre plusieurs cytokines spécifiques en particulier contre le tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Le but de cet article est de passer en revue les bases rationnelles et les données cliniques concernant l'efficacité du traitement de la MC par des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ .

## TNF $\alpha$ , RÉCEPTEURS, ET EFFETS BIOLOGIQUES

Le TNF $\alpha$  fait partie d'une large famille de protéines et de récepteurs impliquée dans la régulation immunitaire. Il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire et immunomodulatrice synthétisée par les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T (2-4). Le gène qui code pour le TNF $\alpha$  est localisé sur le bras court du chromosome 6. Cette cytokine existe sous forme d'une protéine transmembranaire, mais égale-

ment libérée, après clivage protéolytique, sous forme soluble dans le torrent circulatoire. Elle se fixe de manière spécifique sur deux récepteurs membranaires de haute affinité (TNFp55 et TNFp75) exprimés sur de nombreuses cellules (polynucléaires neutrophiles, cellules endothéliales, fibroblastes, lymphocytes). Libérés sous forme solubles, ces récepteurs peuvent capter le TNF $\alpha$  libre ou se fixer sur le TNF $\alpha$  transmembranaire et ainsi moduler son activité biologique. Le TNF $\alpha$  intervient à l'échelon cellulaire sur des processus impliqués à des moments variables dans des nombreux phénomènes de destruction cellulaire : production de cytokines pro-inflammatoires (en particulier IL1 et IL6), activation et migration des neutrophiles et des éosinophiles, angiogenèse, activation et prolifération lymphocytaire, activation des facteurs de coagulation, production accrue de métalloprotéases et d'ions superoxydes. Le TNF $\alpha$  intervient également sur la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation dont la C réactive protéine. Le TNF $\alpha$  est impliqué dans la survenue de nombreux phénomènes en particulier la fièvre, la résistance à l'insuline, la résorption osseuse, l'anémie et l'activation des granulocytes et des lymphocytes T.

#### RÔLE DU TNF $\alpha$ DANS LA MALADIE DE CROHN

A l'état normal, il existe dans l'intestin un équilibre entre un état pro-inflammatoire et un état anti-inflammatoire. Un rôle important est actuellement attribué dans la pathogénie de la MC à un déséquilibre entre les productions de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Le TNF $\alpha$ , cytokine pro-inflammatoire, semble être le médiateur central, véritable chef d'orchestre de la cascade immuno-inflammatoire.

A l'état normal, le TNF $\alpha$  n'est pas présent dans la circulation. Dans les états inflammatoires, comme la MC, le TNF $\alpha$  est capable de favoriser le recrutement local de cellules inflammatoires responsable de l'oedème, d'une activation des facteurs de coagulation et de la formation de granulomes. Des taux élevés de TNF $\alpha$  ont été trouvés dans le sérum (5), dans le surnageant de cultures organotypiques de biopsies coliques (6), ainsi que dans les selles et l'intestin de malades atteints de MC (2, 3). La spécificité de ces anomalies n'est cependant pas démontrée. Le TNF $\alpha$  pourrait jouer le rôle de cofacteur dans la production de cytokines pro-inflammatoires et immunomodulatrices de type 1. La diminution de production de ces cytokines (IL-2 et INF $\gamma$ ) chez les malades traités par anti-TNF $\alpha$  renforce cette

hypothèse et, du même coup, le rôle pivot du TNF $\alpha$  dans la pathogénie de la maladie (7, 8).

#### AGENTS ANTI-TNF $\alpha$ ET MÉCANISME D'ACTION

Deux types d'anticorps chimériques (murin/humain) dirigés contre le TNF $\alpha$  sont actuellement utilisés dans le traitement de la MC, l'infliximab et le CDP571 (2).

L'humanisation permet de diminuer l'immunogénécité des anticorps, d'augmenter la demi-vie et l'affinité de la fixation sur les récepteurs membranaires correspondants.

#### INFLIXIMAB (REMICADE®)

L'infliximab (cA2 Centocor) est un anticorps monoclonal chimérique humanisé à 75 % construit par fusion des régions antigéniques variables d'un anticorps monoclonal murin dirigé spécifiquement contre le TNF $\alpha$  humain (A2) avec les régions conservées d'une immunoglobuline IgG 1 $\kappa$  humaine. L'infliximab est commercialisé aux USA sous le nom de Remicade® et a récemment obtenu une AMM européenne.

L'infliximab se lie avec une forte affinité au TNF $\alpha$  soluble et transmembranaire. Il neutralise l'action du TNF $\alpha$  en se fixant et en neutralisant, d'une part, le TNF $\alpha$  transmembranaire des macrophages ou des lymphocytes T activés et, d'autre part, le TNF $\alpha$  libre circulant (4). De plus il induit une lyse des cellules productrices de TNF $\alpha$  via la fixation de complément ou d'anticorps cellulaires cytotoxiques et, peut-être, par induction d'apoptose. L'infliximab a donc une double action à la fois neutralisante et cytotoxique. Les études *in vivo* ont montré que l'infliximab entraînait une diminution importante du TNF $\alpha$  et une diminution de la production de cytokines Th1 dans la muqueuse, une baisse locale des facteurs de coagulation, une baisse de la phospholipase A2 circulante, une diminution des concentrations d'IL-1, IL-6, de la molécule d'adhésion intercellulaire ICAM-1 dans la lamina propria et de la production d'INF- $\gamma$  (cité par 2, 3, 9), et une diminution sérique des métalloprotéases. Il a récemment été montré que l'infliximab inhibait l'activation de NF $\kappa$ B, principal facteur de transcription contrôlant l'expression des cytokines inflammatoires. Dans ce même travail, il était noté que la persistance d'une activation dans la muqueuse de NF $\kappa$ B et la persistance d'un taux élevé de TNF $\alpha$  après infliximab étaient des facteurs prédictifs de rechute (10).

**CDP571**

Il s'agit également d'un anticorps monoclonal chimérique humanisé à 95 % produit par Celltech. Il est construit par fusion d'un anticorps monoclonal murin anti-TNF $\alpha$  humain et d'une immunoglobuline humaine IgG4. La molécule n'est pas encore commercialisée. LE CDP571 se lie avec une forte affinité au TNF $\alpha$  soluble et transmembranaire. Il agit en fixant et en neutralisant le TNF $\alpha$  libre circulant. A l'inverse de l'infliximab, le CDP571 n'a pas d'action cytotoxique (cité par 2).

**ETUDES CLINIQUES**

Le traitement par anti-TNF $\alpha$  s'est montré efficace dans les MC actives réfractaires aux traitements habituels, dans les formes fistulissantes de la maladie et dans le maintien de la rémission clinique.

**INFLIXIMAB (REMICADE®)**

C'est le traitement qui a été le plus largement utilisé. Plus de 28.000 malades ont été traités par infliximab aux Etats-Unis depuis sa commercialisation. En Belgique, plus de 260 malades ont été inclus dans une étude compassionnelle depuis 1999 (communication Schering-Plough).

**Maladies de Crohn actives**

Plusieurs études ouvertes (11-14) et une étude contrôlée (7) ont étudié l'action de l'infliximab dans les formes actives de MC.

L'essai le plus important est celui de Targan et coll. (7). Dans cet essai, 108 malades porteurs d'une MC active et résistante à un traitement conventionnel ont été inclus dans une étude multicentrique, contrôlée randomisée en double aveugle contre placebo. Tous les malades avaient à l'inclusion un CDAI compris entre 220 et 400, et 75 % étaient traités par corticoïdes ou immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine). Les malades ont été randomisés en 3 groupes recevant une seule perfusion de 5, 10 ou 20 mg/kg d'infliximab et un groupe placebo. A la quatrième semaine, il y avait une différence très significative entre les différents groupes : seulement 17 % des malades sous placebo avaient une réponse clinique (définie par une baisse du CDAI de 70 points) contre 65 % de l'ensemble des malades traités par infliximab. De même à la quatrième semaine, la maladie était en rémission (définie par un CDAI  $\leq$  150) chez seulement 4 % des patients recevant le placebo contre 33 % de l'ensemble des malades traités par infliximab. L'efficacité du traitement avait cependant tendance à diminuer avec le temps. A la douzième semaine, le pourcentage global de réponse était de 41 % pour l'ensemble

des malades traités contre 12 % dans le groupe placebo. La qualité de vie était aussi améliorée à 4 semaines sous infliximab 5 mg/kg. Les doses plus élevées d'infliximab n'apportaient pas de bénéfice clinique supérieur. Le bénéfice du traitement n'était pas influencé par les variables démographiques, les caractéristiques de la maladie à l'inclusion et les traitements associés (15).

Cette étude confirme qu'une seule perfusion d'infliximab est efficace dans le traitement des MC actives (modérées à sévères) résistantes au traitement médical. Elle montre de plus que la dose de 5 mg/kg est la dose la plus adaptée pour obtenir une amélioration et une rémission clinique de la poussée. A la différence de l'azathioprine ou du méthotrexate, l'effet thérapeutique est rapidement obtenu entre 2 et 4 semaines avec des taux moyens de réponse et de rémission clinique de respectivement 60 et 30 %.

Dans cette étude, il était proposé aux malades traités mais non répondeurs à 4 semaines une nouvelle injection d'anti-TNF $\alpha$  à la dose de 10 mg/kg. Une amélioration était observée une fois sur trois. Par contre l'inefficacité relative de cette nouvelle injection d'anti-TNF $\alpha$  observée chez environ 2/3 des malades suggère qu'il pourrait exister un sous-groupe particulier de malades résistants au traitement.

Une partie des malades de cet essai (ceux inclus en Europe) ont fait l'objet d'une étude endoscopique et, pour certains, histologique (16). Trente malades (dont 8 dans le groupe placebo) ont eu une évaluation endoscopique à l'inclusion et 4 semaines après l'injection. Une amélioration significative (jugée sur l'index CDEIS) avec même dans certains cas cicatrisation des lésions muqueuses était notée à la 4<sup>ème</sup> semaine dans le groupe traité et non dans le groupe placebo. L'amélioration endoscopique était corrélée à celle du CDAI et aux taux de CRP sérique. Elle n'était pas liée à la dose d'infliximab utilisée. Dans un cas une sténose colique s'est développée, alors qu'elle ne s'est pas majorée dans les 4 cas où la sténose était présente à l'inclusion. L'amélioration histologique était également très significative dans le groupe traité, avec une diminution marquée de l'infiltrat inflammatoire de cellules mononucléées et pluri-nucléées dans les zones où il y avait une amélioration endoscopique. En immuno-histochimie, on notait parallèlement une baisse très significative de l'expression du TNF $\alpha$  et de la molécule d'adhésion intercellulaire ICAM-1 dans la lamina propria (17). Il persistait, cependant, des remaniements architecturaux sans augmentation de la prolifération épithéliale (18). L'infliximab, serait ainsi, avec l'azathioprine, le seul traitement capable de cicatrifier les lésions muqueuses.

### Maladie de Crohn en rémission

Le maintien à long terme de la rémission après l'injection d'infliximab reste l'objectif principal du traitement. L'étude de Targan et coll. a cependant montré une diminution progressive du nombre de malades en rémission clinique au fil du temps (7). La durée de la réponse variait entre 2 et 24 mois. La rémission était plus prolongée chez les malades recevant de l'azathioprine ou de la 6 mercaptopurine, même s'ils étaient initialement réfractaires à ces traitements (19).

L'étude de Rutgeerts et coll. est une prolongation de l'essai de Targan et coll. qui évaluait l'efficacité de l'infliximab après une injection unique (20). Les malades qui avaient "répondu" au traitement (73 malades) ont été inclus dans une étude de retraitement. Huit semaines après la dernière injection, les malades ont été randomisés et recevaient 4 injections d'infliximab (10 mg/kg) ou de placebo espacées de 18 semaines. L'évaluation a été faite à la 44<sup>ème</sup> semaine, soit 8 semaines après la dernière injection. Seulement 67 % des malades ont reçu les 4 injections, du fait de l'échec du traitement (12 dans le groupe placebo, et 4 avec infliximab) ou d'effets indésirables (6 dans le groupe infliximab). Un taux de rémission significativement plus élevé était observé dans le groupe traité. La réponse clinique était maintenue à la 44<sup>ème</sup> semaine chez 65 % des malades traités contre 37 % des malades du groupe placebo. De plus, 54 % des malades traités par infliximab étaient en rémission clinique contre 20 % dans le groupe placebo. Un meilleur résultat de l'infliximab était observé chez les malades sous azathioprine ou 6-mercaptopurine.

D'autres études sont encore nécessaires pour mieux préciser le rythme et la durée du traitement. Il faut cependant se rappeler que plus on s'éloigne d'une injection plus le risque de réaction anaphylactique lors d'une administration ultérieure augmente, en particulier au-delà de la 14<sup>ème</sup> semaine.

### Maladie de Crohn fistulisante

L'efficacité de l'anti-TNF $\alpha$  a également été mise en évidence dans les formes fistulisantes de la maladie même si les résultats ne portent que sur un seul essai contrôlé.

Dans cette étude, 94 malades ont été inclus dans un essai randomisé contre placebo et ont reçu trois perfusions (à 0, 2 et 6 semaines) d'infliximab 5 ou 10 mg/kg (21). Parmi les malades, 90 % avaient des fistules anopérinéales et 10 % des fistules abdominales évoluant depuis plus de 3 mois. Les drainages étaient enlevés avant la première perfusion. A l'inclusion, 55 % des

patients étaient traités par aminosalicyles, 35 % par corticoïdes, 40 % par 6-mercaptopurine ou azathioprine, et 30 % par antibiotiques. Une diminution d'au moins 50 % du nombre de fistules actives (notées à 2 visites successives) a été observée chez 68 % des malades sous infliximab 5 mg/kg (*versus* 26 % sous placebo).

Les taux de fermeture complète étaient de 55 % chez les malades traités par 5 mg/kg d'infliximab contre 13 % dans le groupe placebo. Le délai moyen de réponse était de 2 semaines (extrêmes : 14 à 42 jours). La durée médiane de la réponse était de 86 jours (extrêmes : 57 à 113). La dose de 10 mg/kg n'apportait pas de bénéfice supplémentaire. Un taux plus élevé (quoique non significatif) de réponse était observé chez l'homme en cas de fistule unique et en l'absence de traitement par azathioprine ou 6-mercaptopurine. Le bénéfice du traitement n'était pas influencé par les données démographiques, les caractéristiques des malades à l'inclusion et le traitement associé (22).

Cet effet spectaculaire de l'anti-TNF a également été décrit chez deux patients présentant une MC compliquée de lésions périnéales délabrantes résistantes à la proctectomie et aux traitements classiques (23). Si l'infliximab semble efficace une fois sur deux dans les fistules, il reste à trouver un traitement permettant de maintenir ce résultat.

### Maladie de Crohn développée sur réservoir iléo-anal

Une étude préliminaire a rapporté les résultats du traitement par infliximab chez 7 malades qui avaient développé une maladie de Crohn après confection d'un réservoir iléo-anal pour une maladie classée initialement comme une rectocolite ulcéro-hémorragique (24). Ces malades avaient des lésions iléales (n = 2) ou des fistules périnéales (n = 5), et 3 avaient une iléostomie de diversion. Ils ont reçu de 1 à 4 injections d'infliximab. Les résultats ont été assez spectaculaires : 6 réponses complètes, 1 réponse partielle, 2 fermetures de stomie. Le délai de réponse a été de 2 à 8 semaines avec un recul de 1 à 5 mois.

### CDP571

Un seul essai contrôlé a été pour le moment publié. Cet essai a porté sur 30 MC en poussée résistante à un traitement médical (8). Les malades ont reçu une seule injection de CDP571 (5 mg/kg) ou de placebo. Ils ont été évalués à la 8<sup>ème</sup> semaine. Le critère d'efficacité primaire était la baisse du CDAI médian à 2 visites consécutives. La baisse du CDAI était, à 2 semaines, plus importante dans le groupe traité que dans le

groupe placebo avec un pourcentage de rémission clinique respectivement de 30 % (6/20) et 0 % (0/10) (NS). Parmi les 6 malades en rémission à 2 semaines, 4 l'étaient toujours à 6 semaines et seulement 3 à 8 semaines. Ces résultats suggèrent que le CDP571 a une durée d'efficacité courte dans les MC réfractaires au traitement médical conventionnel. La dose optimale et le rythme d'administration du CDP571 restent à déterminer.

L'effet du CD571 dans les MC corticodépendantes fait actuellement l'objet d'un essai contrôlé toujours en cours (25).

#### TOLÉRANCE ET EFFETS SECONDAIRES DE L'INFLIXIMAB

Ils peuvent être évalués à partir des études contrôlées (qui portent sur un petit nombre de malades) qui ont précédé l'acceptation du produit par la FDA (26) et sur la surveillance postmarketing (qui porte sur plus de 20.000 malades) après un an d'utilisation commerciale aux USA.

Nous envisagerons principalement les réaction d'intolérance à la perfusion, les infections, l'immunogénéicité et les affections malignes.

#### RÉACTION D'INTOLÉRANCE À LA PERFUSION

Lors des essais cliniques, 17 % des malades traités par infliximab ont présenté des réactions (*versus* 10,5 % dans le groupe placebo) pendant la perfusion et dans les 2 heures qui ont suivi. Il s'agissait de symptômes non spécifiques tels que fièvre ou frisson, prurit ou urticaire, manifestations cardio-pulmonaires à type de douleurs thoraciques, hypotension, hypertension ou dyspnée. Ces réactions ont été transitoires et ont disparu complètement sans traitement spécifique ou avec un traitement minime. Globalement, 7 % des malades ont eu une réaction lors de la première perfusion, sans augmentation du nombre, ni de la sévérité de ces réactions au cours des injections ultérieures. Le risque de réaction était plus sévère chez les malades qui présentaient des anticorps "antimurin" (HACA). Ces réactions semblaient moins fréquente lorsque les malades étaient traités par immunosuppresseurs. Des réactions retardées, survenant 3 à 12 jours après l'injection ont été observées, 2 à 4 ans après un premier traitement (27). Elles sont actuellement rares depuis la nouvelle formulation lyophilisée d'infliximab.

#### LES INFECTIONS

En raison du rôle important joué par le TNF $\alpha$  dans les défenses contre les pathogènes intracellulaires, une attention toute particulière doit être portée au risque de survenue d'infection. Lors des

essais cliniques le risque d'infection n'était pas différent entre le groupe traité et placebo. Des infections sévères nécessitant une hospitalisation ont été observées chez 11 malades traités par infliximab : 4 cas de pneumonie, 2 cellulites, une infection sur cathéter, une infection compliquant un lymphome sur MC, une infection à salmonelle, une cholécystite et une infection oculaire. Sur les 28.000 MC traitées aux USA, 0,2 % ont présenté des infections. Elles ont nécessité un traitement dans 0,16 %, et une hospitalisation dans 0,9 % des cas. Elles ont été responsables d'un décès dans 0,01 % (communication Schering-Plough).

#### ANTICORPS CHIMÉRIQUES ET AUTO-ANTICORPS

Le développement d'anticorps anti-chimériques est dû à la partie murine de l'infliximab. Treize pour cent des malades ont développé des HACA. La fréquence était plus faible chez les malades traités par immunosuppresseurs. Le taux de ces anticorps est dans 90 % des cas faibles ( $\leq 1:40$ ). La présence des HCA expose à un risque plus élevé de réactions immédiates à la perfusion, mais ne semble pas diminuer l'efficacité du traitement.

Des auto-anticorps de type anti-ADN double brin ont été détectés chez 9 % des malades traités dont 3 % sont restés positifs au long cours. Des signes cliniques évocateurs d'un lupus sont apparus chez deux malades et ont disparu sous corticoïdes.

#### LYMPHOMES

Deux cas de lymphome survenus parmi 15.000 MC traitées par infliximab ont récemment été publiés (28). A ces 2 cas, il faut ajouter 4 autres cas d'hémopathies malignes (3 lymphomes non hodgkiniens, une maladie de Hodgkin et un myélome) qui ont été observés chez des polyarthrites rhumatoïdes et un cas de SIDA traités par l'infliximab (2, 26). L'imputabilité de l'infliximab dans la survenue des 2 cas de lymphomes apparus chez les malades présentant une MC reste difficile à affirmer pour les raisons suivantes : a) une augmentation d'incidence des lymphomes dans la MC est possible, bien que non clairement établie; b) l'un des malade était traité au long cours par l'azathioprine, ce qui pourrait constituer un facteur favorisant de la survenue d'un lymphome; c) l'autre malade a développé un lymphome 15 jours après le traitement ce qui rend la responsabilité de l'infliximab peu vraisemblable. Dans les polyarthrites rhumatoïdes, les 3 cas sont survenus chez des malades traités au long cours par méthotrexate.

Le nombre de lymphomes survenu dans l'ensemble des malades traités par infliximab pour

polyarthrite ou MC réfractaire ne semble donc pas à ce jour supérieur à celui attendu dans ces affections. Cependant une inconnue demeure concernant le risque à long terme.

## CONCLUSIONS

L'anticorps anti-TNF $\alpha$  représente une nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement de la MC. Le traitement est indiqué dans la MC active sévère réfractaire aux traitements corticoïdes et/ou immunosuppresseurs (une injection de 5 mg/kg) ou dans la MC fistulisante (3 injections de 5 mg/kg à 0, 2 et 6 semaines). Un retraitement est possible en cas de rechute ou pour maintenir la rémission. Ce retraitement doit dans la mesure du possible, être effectué avant la 14<sup>ème</sup> semaine suivant la dernière injection afin de diminuer les risques de manifestations allergiques.

## RÉFÉRENCES

- Belaiche J, Louis E.— Corticosteroid treatment in active Crohn's disease. *Acta gastroenterol Belg*, 1998, **61**, 153-157.
- Sandborn WJ, Hanauer SB.— Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflammatory Bowel Dis*, 1999, **5**, 119-133.
- Mouser JF, Hyams JS.— Infliximab: a novel chimeric monoclonal antibody for the treatment of Crohn's disease. *Clin Ther*, 1999, **21**, 932-942.
- Van Deventer SJH.— Review article: targeting TNF $\alpha$  as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn's disease— the mechanisms of action of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, **13** (suppl. 4), 3-8.
- Louis E, Belaiche J, Van Kemseke C et al.— A high serum concentration of interleukin-6 is predictive of relapse in quiescent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1997, **9**, 939-944.
- Louis E, Ribben C, Franchimont D et al.— Increased production of matrix metalloproteinase-3 and tissue of metalloproteinase-1 by inflamed mucosa in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*, 2000, **120**, 241-246.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH et al.— A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 1029-1035.
- Stack WA, Mann SD, Roy AJ et al.— Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$  in Crohn's disease. *Lancet*, 1997, **349**, 521-524.
- Agnholt J, Kaltoft K.— Infliximab a chimeric TNF $\alpha$  antibody downregulates INF- $\gamma$  production in gut derived T lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gut*, 1999, **45** (suppl V), A202 (abstr.).
- Nikolaus S, Fölsch UR, Raedler A, Schreiber S.— Increased peripheral production of TNF $\alpha$  and mucosal levels of activated NF $\kappa$ B predict relapse after treatment with infliximab in patients with Crohn's disease. *Gut*, 1999, **45** (suppl V), A2 (abstr.).
- Derx B, Taminiou J, Radema S, et al.— Tumor-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet*, 1993, **342**, 173-174.
- Van Dullem HM, van Deventer SJH, Hommes DW, et al.— Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*, 1995, **109**, 129-135.
- McCabe RP, Woody J, van Deventer S, et al.— A multicenter trial of cA2 anti-TNF chimeric monoclonal antibody in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1996, **110**, A962 (abstr.).
- D'Haens G, Van Gossum, De Vos M, et al.— Confirmed response rates to infliximab treatment for refractory and fistulizing Crohn's disease in a Belgian expanded access program. *Gut*, 1999, **45** (suppl V), A203.
- Van Hogezaand RA, Vasiliauskas E, Targan SR, et al.— Consistent treatment benefit with infliximab in patients with moderate-to-severe active Crohn's disease. *Gut*, 1999, **45** (suppl V), A288 (abstr.).
- D'Haens G, van Deventer S, van Hogezaand R, et al.— Endoscopic and histological healing with antitumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology*, 1999, **116**, 1029-1034.
- Baert FJ, D'Haens G, Peeters M, et al.— Tumor necrosis factor  $\alpha$  antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology*, 1999, **116**, 22-28.
- Geboes K, D'Haens G, Cornillie F, Rutgeerts P.— Infliximab (anti-TNF-antibody) induces histological remission without increase of epithelial cell proliferation. *Gut*, 1999, **45** (suppl. V), A17 (abstr.).
- D'Haens G, Aerden I, van Hogezaand R, et al.— Longer remission of Crohn's disease with infliximab related to AZA/6MP-use and multiple infusions. *Gut*, 1999, **45** (suppl.V), A284.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al.— Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1999, **117**, 761-769.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al.— Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 1398-1405.
- Van Hogezaand RA, Onken JE, Sands B, et al.— Consistent treatment benefit with infliximab in patients with fistulizing Crohn's disease. *Gut*, 1999, **45** (suppl. V), A205 (abstr.).
- Van Dullem HM, de Jong E, Slors F, et al.— Treatment of therapy-resistant perineal metastatic Crohn's disease after proctectomy using anti-tumor necrosis chimeric monoclonal antibody, cA2. *Dis Colon Rectum*, 1998, **41**, 98-102.
- Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, et al.— Successful management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with infliximab. *Gastroenterology*, 1999, **117**, 429-432.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Baker JP, et al.— A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter-trial of the engineered human antibody to TNF (CDP571) for steroid sparing and maintenance of remission in patients with steroid-dependent Crohn's disease. *Gut*, 1999, **45** (suppl V), A131.
- Hanauer SN.— Review article : safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, **13** (suppl. 4), 16-22.
- Hanauer SN, Rutgeerts PJ, D'Haens G, et al.— Delayed hypersensitivity to infliximab (Remicade®) re-infusion after a 2-4 year interval without treatment. *Gastroenterology*, 1999, **116**, A731 (abstr.).
- Bickston SJ, Lichtenstein GR, Arseneau KO, et al.— The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1999, **117**, 1433-1432.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Belaiche, Service de Gastro-entérologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.