

QUINZE ANS D'ANTI-TNF DANS LA MALADIE DE CROHN : comment tirer le meilleur de cette révolution thérapeutique

E. LOUIS (1), C. REENAERS (1), M-A. MEUWIS (2), C. VAN KEMSEKE (1), P. LATOUR (1), N. CHAPELIER (3),
S. WERTZ (4), C. COÏMBRA (5), P. MEUNIER (6), J. BELAICHE (1)

RESUME : Après quinze ans d'utilisation, les anti-TNF représentent la pierre angulaire du traitement des maladies de Crohn modérées et sévères. L'expérience clinique acquise durant ces années à travers les protocoles de recherche et la pratique permet d'augmenter l'efficacité et de minimiser les risques. Ces traitements sont introduits de plus en plus tôt dans la maladie de Crohn et chez une plus grande proportion de malades avec l'objectif de changer l'histoire naturelle de la maladie en évitant le dommage tissulaire intestinal et les complications.

MOTS-CLÉS :

FIFTEEN YEARS OF USE OF ANTI-TNF ANTIBODIES IN MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE :

HOW TO MAKE THE BEST OF THIS EXPERIENCE ?

SUMMARY : After fifteen years of use, the anti-TNF antibodies have become the corner stone of the treatment of moderate and severe Crohn's disease. The skill acquired over the years through experimental trials and clinical experience leads to increased therapeutic efficacy and minimized risks. These antibodies are introduced increasingly earlier in Crohn's disease as well as in a broader range of patients, aiming at changing the natural history of the diseases by avoiding the development of intestinal tissue damage and complications.

KEYWORDS :

INTRODUCTION

Le premier anti-TNF disponible dans la maladie de Crohn, a été l'infliximab, en usage compassionnel à partir de 1998, puis dans le cadre d'une prise en charge par l'INAMI, à partir de 2001. L'adalimumab est ensuite arrivé en 2007 tandis que le dossier du certolizumab pegol n'a toujours pas été accepté par l'EMA et que celui-ci n'est toujours disponible qu'en usage compassionnel en Belgique. Un quatrième anti-TNF, l'etanercept, avait été testé dans la maladie de Crohn, mais a été abandonné en raison de résultats peu convaincants en phase 2.

L'arrivée de l'infliximab a été une révolution dans le paysage thérapeutique de la maladie de Crohn. C'était la première fois qu'un traitement était basé sur un mécanisme biologique précédemment identifié comme important dans cette maladie : il s'agissait donc du premier traitement ciblé pour cette maladie (1). Après une seule injection, des maladies réfractaires étaient mises en rémission et des fistules cicatrisaient. Rapidement toutefois, il est apparu que cet effet ne durait pas et qu'un traitement de maintenance était nécessaire (2). Les données avec l'adalimumab et, ensuite avec le certolizumab, sont venues confirmer cette capacité des anti-TNF d'induire et de maintenir une maladie de Crohn en rémis-

sion et, surtout, d'avoir un effet majeur d'épargne des corticoïdes qui restaient jusqu'alors la pierre angulaire du traitement aigu de la maladie de Crohn et qui étaient encore souvent utilisés de façon prolongée ou répétée avec la toxicité qu'on leur connaît (3, 4).

Le but de la présente revue est d'aborder les succès et les limitations des traitements anti-TNF dans la maladie de Crohn, tout en mettant en exergue les travaux effectués dans ce domaine par l'équipe de gastroentérologie du CHU de Liège.

LES RÉSULTATS AVEC LES ANTI-TNF

Les anti-TNF ont démontré leur efficacité tout d'abord dans l'induction et, ensuite, la maintenance de la rémission dans les maladies de Crohn réfractaires aux traitements conventionnels incluant les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Globalement, dans ces situations où l'on avait autrefois recours à la chirurgie ou à des traitements corticoïdes prolongés, les taux de réponse après l'induction sont proches de 60% et les taux de rémission soutenue sur un an chez les répondeurs initiaux avoisinent les 40% (1-4). Les maladies de Crohn périanales fistulisantes sont particulièrement handicapantes pour les patients qui en sont atteints. Les analogues de purines ont démontré une efficacité légère et lente dans ces pathologies qui menaient souvent autrefois à une stomie transitoire ou définitive. Une étude spécifique contrôlée contre placebo a été faite dans cette indication avec l'infliximab et a montré des

(1) Gastroentérologue, (2) Chargée de recherche, (3) Infirmière de Recherche et des Maladies Inflammatoires Intestinales, (4) Coordinatrice de Recherche Clinique, Service de gastroentérologie, CHU de Liège. (5) Chirurgien, Service de Chirurgie Abdominale, CHU de Liège. (6) Médecin, Service d'Imagerie Médicale, CHU de Liège.

taux de réponse et maintenance similaires à ceux obtenus pour les maladies lumineales (5). L'étude de la cicatrisation des fistules a aussi fait l'objet d'un objectif secondaire pré-spécifié dans une large étude placebo-contrôlée d'induction et de maintenance avec l'adalimumab et a donné des résultats très similaires à ceux de l'infliximab (3). La capacité de cicatrisation de la muqueuse intestinale et colique sous anti-TNF est supérieure à celle observée avec les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Dans une large étude d'induction et de maintenance de la rémission clinique avec l'infliximab (ACCENT1), le taux de cicatrisation muqueuse à un an était voisin de 40% chez les patients répondeurs initiaux, ce qui fait environ un quart de la population totale traitée (2). La première étude ayant la cicatrisation muqueuse comme objectif primaire a été faite récemment avec l'adalimumab et a montré des taux de 24% dans le groupe adalimumab contre 0% dans le groupe placebo (dans lequel les patients poursuivaient leur traitement conventionnel) (6). Ces bons résultats cliniques ont été associés à une modification de paramètres très importants pour les patients, incluant une diminution des hospitalisations et des résections chirurgicales, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie et de la capacité à assurer son travail ou ses activités quotidiennes (7, 8).

LA SÉCURITÉ AVEC LES ANTI-TNF

Le revers de la médaille de l'efficacité décrite plus haut est l'existence d'effets secondaires spécifiques, dont certains peuvent être graves. Avec un recul de 15 ans, nous pouvons toutefois affirmer que le profil de sécurité est raisonnablement bon et que globalement le rapport bénéfice/risque de ces traitements est très favorable (9). Parmi les effets secondaires importants et potentiellement sévères, il faut mentionner les infections opportunistes (particulièrement la tuberculose) et le risque de lymphome. Par contre, il n'existe pas d'évidence d'augmentation d'autres formes de cancers. Et même pour les lymphomes, les données disponibles sont un peu difficiles à interpréter, car la plupart des patients traités par anti-TNF dans les études et registres disponibles ont été préalablement ou concomitamment traités par des analogues de purine qui sont eux-mêmes très significativement associés à un risque accru de lymphome. Pour ce qui est des infections opportunistes, certaines mesures de screening, ou de prévention, sont capables de diminuer le risque. Ceci a été clairement démontré pour la tuberculose avec le dépistage systématique de la tuberculose latente. Un pro-

gramme de vaccinations systématiques notamment pour la grippe, le pneumocoque, l'hépatite B et la varicelle (mais, le plus souvent, cette dernière immunisation est acquise dans l'enfance dans nos régions) a aussi été proposé (10). Contrairement à certaines idées reçues, il n'y a aucun argument pour penser que la vaccination ait un rôle délétère sur la maladie de Crohn (11). Cette innocuité a d'ailleurs plus spécifiquement été démontrée dans une large étude Européenne pour le Vaccin H1N1 (12). Au total, une stratégie proactive et systématique dans ce domaine, associant le médecin traitant et le gastroentérologue permet de minimiser ces risques.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE : PRÉVENIR ET TRAITER LES PERTES DE RÉPONSE

Approximativement 30-40% des patients avec maladie de Crohn réfractaire et traités par anti-TNF ne répondent pas à ce traitement (13, 14). De surcroît, parmi les répondeurs, environ la moitié va perdre la réponse durant la première année de maintenance et, ensuite, environ 15% par an (13, 14). Les non réponses initiales peuvent avoir plusieurs explications : absence de lésions inflammatoires résiduelles et symptomatologie en rapport avec des troubles fonctionnels intestinaux souvent séquellaires de chirurgies ou poussées précédentes, sténoses fibreuses ne répondant pas aux traitements anti-inflammatoires ou immuno-modulateurs, complications perforantes et abcès nécessitant drainage, antibiotiques ou chirurgie, infections intestinales intercurrentes notamment par *Clostridium difficile* et, enfin, absences de réponse vraies, soit liées à un processus inflammatoire ne répondant pas aux anti-TNF et empruntant donc des voies inflammatoires alternatives, soit liées à une charge inflammatoire trop importante requérant des doses de charges inhabituellement élevées d'anti-TNF. Ces dernières situations qui peuvent s'amender en augmentant la dose d'induction avec l'anti-TNF sont en fait rares et imposent au préalable l'exclusion des autres conditions dans lesquelles une augmentation de dose pourrait conduire à des complications sérieuses. Il est donc important avant de traiter un patient par anti-TNF de faire un bilan minimum vérifiant par une mesure de la CRP (15) ou de la calprotectine fécale, un bilan endoscopique et/ou une imagerie (actuellement principalement par RMN pour diminuer l'irradiation des patients) l'activité réelle de la maladie et l'absence de complication contre-indiquant ou minimisant l'intérêt d'un anti-TNF. A côté de cette évaluation paraclinique de l'activité de la

maladie, aucun marqueur pronostique biologique ou pharmacogénétique n'a réellement fait la preuve de son utilité clinique (16-21).

La perte secondaire de réponse à un anti-TNF peut également avoir plusieurs mécanismes incluant ceux évoqués pour la non-réponse primaire et nécessitant donc le même type de mise au point. Néanmoins, le mécanisme le plus courant est l'accélération de la métabolisation de l'anticorps monoclonal anti-TNF par l'organisme. Cette métabolisation suit deux grandes voies : une *clearance* accélérée via la liaison à des anticorps anti-anticorps monoclonal et une *clearance* spontanée non médiée par des anticorps et dépendant principalement d'un catabolisme protéolytique (22). Ces deux voies sont potentiellement influencées par un co-traitement immunosuppresseur, celui-ci diminuant, d'une part, la formation d'anticorps dirigés contre l'anticorps monoclonal, mais aussi ralentissant la *clearance* spontanée, notamment via les cellules monocytaires et granulocytaires. Un co-traitement systématique par immunosuppresseur pourrait donc diminuer le risque de ces pertes de réponses, mais au prix d'une augmentation des risques notamment d'infections ou de lymphomes. En cas de perte de réponse liée à une *clearance* accélérée de l'anti-TNF, la stratégie la plus efficace est d'augmenter la dose de l'anti-TNF. Il existe sur ce plan plusieurs possibilités incluant l'augmentation de la dose lors des injections ou le raccourcissement du délai entre les injections. Ces deux stratégies, ont des résultats assez similaires (23). Certains auteurs ont proposé, dans ce cas de figure, une mesure systématique des taux circulants à la fois de l'anti-TNF et d'anticorps dirigés contre lui : l'intérêt est en fait assez limité, car la valeur prédictive de ces dosages sur le résultat des adaptations thérapeutiques est faible (24). L'ajout d'un immunosuppresseur chez des patients qui seraient traités en monothérapie n'a pas été évalué spécifiquement. Globalement, le bénéfice du co-traitement immunosuppresseur est donc principalement lié à une optimisation du catabolisme de l'anti-TNF et des résultats cliniques similaires à ceux obtenus par traitement combiné peuvent généralement être obtenus en augmentant la dose de l'anti-TNF chez certains patients (25). Sur ce plan, l'une ou l'autre stratégie pourraient être choisies en fonction qu'on privilégie le coût ou la sécurité et le confort du patient. Néanmoins, chez des patients ayant déjà perdu la réponse à un premier anti-TNF ou étant atteints d'une maladie de Crohn particulièrement sévère, notre pratique est de privilégier le traitement combiné pour maximaliser les chances de succès prolongé (26).

LE TRAITEMENT PRÉCOCE : LA CLÉ DU SUCCÈS ?

Ce n'est que récemment que les gastroentérologues ont reconnu le caractère progressif de la maladie de Crohn, caractérisé par l'accumulation de dommages tissulaires. Ces derniers prennent principalement la forme de lésions fibrosantes aboutissant à des sténoses et de lésions pénétrantes, aboutissant à des fistules ou des abcès (27, 28). Ces complications conduisent à des chirurgies de résection qui participent aussi au dommage tissulaire cumulé. Ces dommages tissulaires cumulés contribuent à la perte fonctionnelle intestinale et, plus généralement, à l'invalidité des patients. Parallèlement à ces modifications structurelles intestinales, il semble aussi exister une modification du statut immunologique du patient : les caractéristiques de la réponse immunitaire intestinale et systémique semblent se modifier avec notamment augmentation de profil TH17 (29). Ces modifications à la fois structurelles et immunologiques peuvent contribuer à une moindre efficacité des anti-TNF (comme d'ailleurs, des autres traitements disponibles dans ces maladies) dans les maladies de Crohn plus anciennes (30). Globalement, à la fois la réponse clinique, la rémission clinique et la cicatrisation muqueuse sous anti-TNF sont plus faibles au-delà de 2 ans et surtout au-delà de 5 ans de durée de la maladie. La volonté de limiter l'accumulation des dommages tissulaires et de profiter d'une efficacité maximale des anti-TNF nous incitent à proposer un traitement plus précoce de la maladie de Crohn par anti-TNF (31). Il faut toutefois garder à l'esprit que, dans les études de population, près de la moitié des maladies de Crohn ne développent pas ce profil évolutif caractérisé par l'accumulation d'un dommage tissulaire (32). Chez ces patients, l'utilisation d'anti-TNF présenterait un rapport coût/bénéfice et sécurité/bénéfice défavorable. Il est donc important de disposer de prédicteurs de ce mode évolutif afin de cibler le traitement anti-TNF précoce chez les patients qui en bénéficieraient le plus. Bien qu'il y ait de grands espoirs dans l'avènement de prédicteurs biologiques performant, notamment génétiques ou protéomiques, à l'heure actuelle, les seuls prédicteurs vraiment utiles sont cliniques et démographiques (33). En particulier, certaines localisations comme le rectum ou le tube digestif haut, l'existence de lésions étendues notamment du grêle ou du colon, l'existence de lésions creusantes à l'endoscopie sont des facteurs de risque pour une maladie de Crohn sévère. De même l'âge jeune au diagnostic et le tabagisme aggravent le pronostic (34).

La situation post-opératoire peut aussi sous certains aspects être considérée comme une situation de maladie précoce, les lésions se redéveloppant à partir d'une muqueuse normale. Le taux de récurrence endoscopique un an après une résection chirurgicale est de 80 à 90%. Une récurrence endoscopique importante (ulcérations nombreuses, étendues ou creusantes, sténoses) dans l'année qui suit la chirurgie prédit une rechute clinique rapprochée. Globalement la récurrence clinique est de 60 à 80% à 10 ans. Des études récentes suggèrent une efficacité des anti-TNF dans la prévention de ces rechutes endoscopiques et cliniques nettement supérieure (20% de rechute) à celle de la mesalazine (70% de rechute), et de l'azathioprine (50% de rechute) (35).

UN TRAITEMENT POUR LA VIE ?

La durée optimale d'un traitement de maintenance d'une maladie chronique est une question souvent posée par les patients et les médecins. Si on part du principe que la maladie est chronique, en particulier liée à un terrain génétique, on pourrait considérer qu'un traitement de fond ne doit jamais être interrompu. Néanmoins, la maladie de Crohn représente une situation un peu particulière : il s'agit bien d'une maladie chronique avec déterminisme génétique, mais son évolution clinique peut être marquée par de longues périodes d'inactivité et le déterminisme génétique ne représente qu'un facteur de risque parmi d'autres (notamment environnementaux). Il existe donc des situations bien documentées dans la maladie de Crohn, au cours desquelles les traitements ont pu être suspendus, parfois de façon très prolongée : c'est le cas notamment de la situation post-opératoire, puisque la rechute clinique peut ne pas se produire malgré l'absence de traitement chez près d'un quart des patients après résection chirurgicale complète des lésions actives. Les traitements anti-TNF permettent, plus que leurs prédécesseurs, d'obtenir une rémission profonde de la maladie de Crohn, incluant non seulement une rémission clinique, mais aussi endoscopique (cicatrisation complète) et biologique (normalisation des biomarqueurs). Cette situation est proche de la situation post-opératoire et pourrait donc permettre des rémissions prolongées sans traitement. Dans une étude récente menée avec le GETAID, nous avons pu montrer que chez des malades en rémission stable sans corticoïde, sous traitement combiné par immunosuppresseur et infliximab depuis plus d'un an, si l'arrêt de l'anti-TNF conduisait à un taux de rechute élevé de 50%

à un an, un sous-groupe de patients caractérisé par une cicatrisation lésionnelle et une disparition des signes inflammatoires biologiques avait un risque nettement moindre, de l'ordre de 10% (36). L'arrêt d'un traitement anti-TNF ne peut donc pas être considéré comme un standard de traitement. Néanmoins, si pour des raisons de coût ou de sécurité d'utilisation ou des raisons plus spécifiques comme une grossesse, l'arrêt d'un anti-TNF devait être envisagé, il ne devrait l'être que dans cette situation de rémission profonde clinique, endoscopique et biologique. Cet état semble plus fréquemment atteint lorsque le traitement par anti-TNF est commencé précocement dans l'histoire de la maladie (31). Cette situation pourrait donc avoir aussi l'avantage de mener plus fréquemment à la possibilité d'une décroissance thérapeutique.

CONCLUSION

L'expérience a permis une optimisation des pratiques d'utilisation des anti-TNF dans la maladie de Crohn menant à une optimisation des résultats cliniques. Ces traitements représentent actuellement la pierre angulaire du traitement de la maladie de Crohn modérée et sévère. Le service de gastroentérologie du CHU de Liège a joué et continue à jouer un rôle très actif dans l'établissement des standards d'utilisation des anti-TNF dans la maladie de Crohn.

BIBLIOGRAPHIE

1. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, 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**, 1029-1035.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 1541-1549.
3. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al.— Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease : results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol*, 2009, **104**, 1170-1179.
4. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al.; PRECISE 2 Study Investigators.— Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 239-250.
5. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al.— Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 876-885.
6. Sandborn WJ, Panaccione R, Thakkar R, et al.— Crohn's disease mucosal healing in adalimumab-treated patients is affected by disease duration : results from EXTEND. *Gastroenterology*, 2010, **138**, 164.

7. Löfberg R, Louis E, Reinisch W, et al.— Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease : results from CARE. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, **18**, 1-9.
8. Binion DG, Louis E, Oldenburg B, et al.— Effect of adalimumab on work productivity and indirect costs in moderate to severe Crohn's disease : a meta-analysis. *Can J Gastroenterol*, 2011, **25**, 492-496.
9. Lee TW, Fedorak RN.—Tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease : clinical practice pharmacology. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, **39**, 543-557.
10. Rahier JF, Moreels T, De Munter P, et al.— Prevention of opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease and implications of the ECCO consensus in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg*, 2010, **73**, 41-45.
11. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al.— Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology*, 2010, **49**, 1815-1827
12. Rahier JF, Papay P, Salleron J, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).— H1N1 vaccines in a large observational cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators and biological therapy. *Gut*, 2011, **60**, 456-462.
13. Allez M, Karmiris K, Louis E, et al.— Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases : definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*, 2010, **4**, 355-366.
14. Louis E, Belaiche J, Reenaers C.— Anti-tumor necrosis factor nonresponders in Crohn's disease : therapeutic strategies. *Dig Dis*, 2009, **27**, 351-357.
15. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, et al.— A positive response to infliximab in Crohn's disease is associated with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol*, 2002, **37**, 818-824.
16. Willot S, Vermeire S, Ohresser M, et al.— 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.
17. Dideberg V, Farnir F, Vermeire S, et al.— The TNF/ADAM 17 system: implication of an ADAM 17 haplotype in the clinical response to infliximab in Crohn's disease. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, **16**, 727-734.
18. Louis E, Watier H, Schreiber S, et al.— Polymorphism in IgG Fc receptor gene FCGR3A and response to infliximab in Crohn's disease: a subanalysis of the ACCENT I study. *Pharmacogenet and Genomics*, 2006, **16**, 911-914.
19. Dideberg V, Louis E, Farnir F, et al.— 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**, 369-373.
20. Vermeire S, Louis E, Rutgeerts P, et al.— NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, **123**, 106-111.
21. Meuwis MA, Fillet M, Lutteri L, et al.— Proteomics for prediction and characterization of response to infliximab in Crohn's disease : a pilot study. *Clin Biochem*, 2008, **41**, 960-967.
22. Louis E, Panés J.— Adalimumab in ulcerative colitis: can pharmacodynamics be improved based on pharmacokinetics? *Gastroenterology*, 2012, **142**, 176-178.
23. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, et al.— The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, **33**, 349-357.
24. Pariente B, de Chambrun GP, Krzysiek R, et al.— Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, Aug 29. doi: 10.1002/ibd.21839. [Epub ahead of print]
25. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al.— Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2009, **137**, 1628-1640.
26. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al.; SONIC Study Group.— Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010, **362**, 1383-1395.
27. Louis E, Collard A, Oger A.— Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification : changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 2001, **49**, 777-782.
28. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al.— Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, **17**, 1415-1422.
29. Veny M, Esteller M, Ricart E, et al.— Late Crohn's disease patients present an increase in peripheral Th17 cells and cytokine production compared with early patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, **31**, 561-572.
30. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R; PRECISE 2 Study Investigators.— Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol : an analysis of PRECISE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol*, 2010, **105**, 1574-1582.
31. D'Haens G, Baert F, van Assche G; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club.— Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease : an open randomised trial. *Lancet*, 2008, **371**, 660-667.
32. Solberg IC, Vatn MH, Høie O; IBSEN Study Group.— Clinical course in Crohn's disease : results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, **5**, 1430-1438.
33. Loly C, Belaiche J, Louis E.— Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 2008, **43**, 948-954.
34. Louis E, Belaiche J, Reenaers C.— Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*, 2010, **16**, 2600-2603.
35. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al.— Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, 2009, **136**, 441-450.
36. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G; Groupe D'études Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives.— Maintenance of Remission Among Patients With Crohn's Disease on Antimetabolite Therapy After Infliximab Therapy Is Stopped. *Gastroenterology*, 2012, **142**, 63-70.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr.xxxxxxxx, Service de xxxxxxx, CHU de Liège, Belgique.
Email : xxxxxxx