

LES ANTI-TNF DANS LA MALADIE DE CROHN : QUAND, LEQUEL ?

Matthieu Allez

Hôpital Saint-Louis

Les anticorps monoclonaux anti-TNFs ont une efficacité démontrée et reconnue dans la prise en charge des MICI. L'infliximab est efficace dans l'induction et le maintien de la rémission de la maladie de Crohn (MC) aussi bien dans les formes luminales que fistulisantes. De nouveaux agents anti-TNF donnés par voie sous-cutanée, le certolizumab pegol et l'adalimumab, ont une efficacité démontrée dans le traitement de la MC et seront prochainement disponibles. L'infliximab a également une efficacité démontrée dans la rectocolite hémorragique. Les anticorps monoclonaux anti-TNF sont de plus en plus utilisés chez les patients atteints de MICI. Cette présentation permettra de revenir sur les données concernant l'efficacité de l'infliximab, du certolizumab pegol et de l'adalimumab dans l'induction et le maintien de la rémission de la MC, ainsi que sur les risques liés à leur utilisation. De nombreuses questions demeurent non résolues concernant leurs indications et la nécessité ou non d'associer un immunosupresseur.

1. Efficacité des anti-TNFs dans les MICI

Efficacité de l'infliximab dans les formes luminales de MC

L'infliximab (Remicade®) est efficace dans le traitement d'attaque des poussées intestinales de la maladie de Crohn. Une perfusion d'infliximab à la posologie de 5 mg/kg/j a une durée d'effet d'environ deux mois.

L'essai **ACCENT I** a démontré l'efficacité de l'infliximab dans le maintien de la rémission obtenue par une première perfusion d'Infliximab. Il comparait l'effet d'un traitement à doses répétées par infliximab chez des patients avec une MC active à celui d'un traitement par dose unique. 573 patients ont été inclus et ont reçu une perfusion de 5 mg/kg à S0. Les 335 répondeurs à la semaine 2 ont été randomisés en trois groupes : perfusion de placebo toutes les 8 semaines, perfusion de 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou perfusions de 5mg/kg aux S 2 et 6 puis 10 mg/kg toutes les 8 semaines. Le pourcentage de rémission clinique à S 30 était de 21% dans le groupe placebo contre 39 et 45% dans les groupes 5 et 10 mg/kg (p=0,003 et

$p<0,001$). La durée médiane de maintien était de 19 semaines dans le groupe placebo contre 38 et 54 semaines dans les deux autres groupes ($p<0,002$ et $p<0,001$). Il a montré également l'intérêt de l'infliximab dans le sevrage en corticoïdes. Le pourcentage de patients en rémission sans corticoïdes à la semaine 54 était de 29% dans les groupes 5 mg/kg et 10 mg/kg combinés vs 9% dans le groupe placebo ($p=0,004$). La tolérance au traitement était comparable à celle observée dans les essais précédents, avec un risque de survenue d'effets secondaires comparable dans les 3 groupes. Une analyse complémentaire des résultats de ACCENT I montre que le traitement d'entretien permet un meilleur contrôle de l'activité de la maladie, associé à une amélioration significative de la qualité de vie. L'indice de qualité de vie (IBDQ) est significativement augmenté au cours du traitement, tant sur les plans digestif que social et émotionnel. Le nombre d'hospitalisations et d'interventions chirurgicales est significativement plus faible sous traitement d'entretien. Cet essai a conduit à l'obtention de l'AMM pour le traitement d'entretien des patients atteints de MC inflammatoire ayant répondu à un traitement d'induction et réfractaires ou intolérants à un traitement d'entretien par les immunosuppresseurs et chez les malades corticodépendants après échec des immunosuppresseurs.

Efficacité de l'infliximab dans les LAP fistulisantes de la MC

L'infliximab est également efficace dans la prise en charge des fistules de la maladie de Crohn. Dans l'essai de Present et al, une fermeture complète des fistules périnéales ou entérocutanées était obtenue chez 46% des malades 2 semaines après un traitement par 3 injections de 5mg/kg d'Infliximab vs 13% dans le groupe recevant un placebo. Cependant, le taux de rechute à distance après ces 3 perfusions était élevé ; la durée moyenne de réponse étant de 12 semaines. L'essai **ACCENT II** a évalué l'efficacité d'un traitement d'entretien par infliximab dans le maintien de la fermeture des fistules. Trois cent six patients ont reçu un traitement d'induction par infliximab avec 3 perfusions aux semaines 0, 2 et 6. Les 195 patients (69%) ayant répondu au traitement (diminution du nombre de fistules productives) ont été randomisés en 2 groupes recevant une perfusion d'infliximab ou de placebo toutes les 8 semaines jusqu'à la 46ème semaine. La durée médiane de maintien de la réponse était significativement plus longue dans le groupe traité par infliximab toutes les 8 semaines par rapport au groupe placebo (supérieure à 40 semaines vs 14 semaines, $p<0,001$). A la 54^{ème} semaine, le pourcentage de patients toujours répondeur était de 46% (42/91) dans le groupe infliximab vs 23% (23/98) dans le groupe placebo ($p=0,001$). Le pourcentage de patients indemnes de fistules était de 36% (33/91) vs 19% (19/98), respectivement dans les groupes

infliximab et placebo. Parmi les patients ayant rechuté sous placebo, le taux de réponse après reprise d'un traitement par infliximab était de 61% (25/41). L'infliximab est donc efficace pour le maintien de la rémission lorsqu'il a permis la fermeture des fistules.

Efficacité du Certolizumab pegol dans les formes luminales de MC

Le Certolizumab pegol (Cimzia®) est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé à 95%, lié à un fragment PEGylé, administré par voie sous-cutanée, ayant la capacité de se lier au TNF α sous sa forme soluble ou membranaire. Les données obtenues in vitro suggèrent que le certolizumab n'induit pas l'apoptose des cellules exprimant le TNF.

Dans un essai de phase II, 292 patients ayant une MC active modérée à sévère ont été randomisés pour recevoir du certolizumab pegol aux doses de 100, 200 ou 400mg ou un placebo aux semaines 0, 4 et 8. A la semaine 2, les patients des groupes ayant reçu du certolizumab (quelque soit la dose) avaient un bénéfice clinique significatif par rapport au groupe placebo. Dans le groupe ayant reçu 400mg, le taux de réponse était significativement plus élevé de la semaine 2 à la semaine 10 (53% vs 30% dans le groupe placebo; p=0.006; OR=2.59, 95% ; IC : 1.3-5.2), mais non significatif à la semaine 12 (44% vs 36% of placebo; p=0.278). Dans une analyse post-hoc des 119 patients ayant une CRP élevée (>10mg/l) à l'inclusion, toutes les posologies de certolizumab pegol entraînaient des taux de réponse et de rémission significativement supérieurs à ceux du groupe placebo (taux de réponse à S 12 de 42% pour le groupe certolizumab pegol 400 mg vs 11% dans le groupe placebo; p=0.005; OR= 5.8, 95% ; IC 2.4-13.9) (Winter et al, Schreiber et al). Ces données sur l'efficacité du certolizumab chez les patients ayant une CRP élevée ont influencé le design des essais de phase III. Ces essais intitulés **PRECISE** (Pegylated antibody fRagment Evaluation in Crohn's dIsease: Safety and Efficacy) 1 et 2 ont été réalisés pour évaluer l'efficacité du certolizumab dans l'induction et le maintien de la réponse au cours de la MC.

PRECISE 1 est un essai de phase III permettant d'évaluer l'efficacité et les risques d'un traitement par certolizumab pegol pour le maintien de la rémission. 662 patients ayant une MC modérée à sévère (formes luminales) ont été randomisées pour recevoir du certolizumab pegol 400 mg ou un placebo aux semaines 0, 2, et 4 puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 24. Les objectifs principaux étaient la réponse clinique (définie par une diminution du CDAI de plus de 100 points) à la semaine 6 et aux semaines 6 et 26, chez les patients ayant une CRP =10 mg/L à l'inclusion. Le taux de réponse clinique à la semaine 6 était de 26% pour le placebo et 37% pour le certolizumab pegol (p <0.05), et respectivement de 12% et 22% pour la réponse aux semaines 6 et 26 (p < 0.05). Les taux de réponse aux semaines 6 et

26 étaient également significativement plus élevés dans le groupe certolizumab pegol dans l'ensemble des patients en intention de traiter, indépendamment de la valeur de la CRP (n=659; 35% vs 27% et 23% vs 16%; p<0.05) (Sandborn et al).

L'étude **PRECISE 2** était réalisée pour évaluer l'efficacité et les risques du certolizumab pegol dans le maintien de la réponse après une induction chez les patients ayant une MC modérée à sévère active. Six cent soixante-huit patients ont reçu un traitement d'induction par certolizumab pegol 400 mg aux semaines 0, 2 et 4. A 6 semaines, un total de 428/668 (64%) patients répondaient au traitement d'induction et étaient randomisés pour un traitement d'entretien par certolizumab pegol 400 mg (n=216) ou placebo (n=212) toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 24. L'objectif principal était le maintien de la réponse clinique à la semaine 26 dans le sous-groupe des patients ayant une CRP =10 mg/L à l'inclusion (112 certolizumab pegol et 101 placebo). Les objectifs secondaires étaient la rémission à la semaine 26 dans le sous-groupe des patients ayant une CRP =10 mg/L à l'inclusion et les taux de réponse et de rémission chez l'ensemble des patients. Les taux de réponse clinique aux semaines 26 étaient de 62% et 34% pour certolizumab pegol et placebo, respectivement (p<0.001; OR=3.16 ; IC 95% : 1.8-5.5) dans le groupe CRP=10 mg/L. En intention de traiter, les taux de réponse à la semaine 26 étaient de 63% et 36% pour certolizumab pegol et placebo, respectivement (p<0.001). Quatre cent soixante-quatorze des 668 patients enrôlés dans PRECISE 2 n'avaient jamais reçu d'infliximab. Les taux de réponse et de rémission clinique à la semaine 6 et de leur maintien à la semaine 26 étaient similaires que les patients aient reçu ou non de l'infliximab au préalable. Une autre donnée intéressante est le fait que les taux de réponse et de rémission à la semaine 26 sous certolizumab pegol sont meilleurs lorsque la MC évolue depuis moins de 2 ans. Le certolizumab pegol représente donc une option thérapeutique dans la MC, que les patients aient reçu de l'infliximab ou non au préalable.

Efficacité de l'Adalimumab dans la MC

L'Adalimumab (Humira®) a obtenu l'AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Plusieurs essais pilotes, avec des résultats encourageants, ont d'abord été réalisés dans la MC chez des patients allergiques ou intolérants à l'infliximab. L'adalimumab est un anticorps monoclonal anti-TNF totalement humanisé.

Un premier essai de phase III, intitulé **CLASSIC I** (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease), a permis de définir le schéma optimal du traitement d'induction. Deux cent quatre-vingt-dix-neuf patients ayant une MC modérée à sévère et n'ayant pas reçu d'autre anti-TNF au préalable, ont été randomisés

pour recevoir aux semaines 0 et 2, de l'adalimumab 160 mg/80 mg (n=76), 80 mg/40 mg (n=75), 40 mg/20mg (n=74) ou du placebo (n=74). Les taux de rémission dans les groupes adalimumab 40/20 mg, 80/40 mg, 160/80 mg étaient respectivement de 18% (p=0.36), 24% (p=0.06), et 36% (p=0.001), et de 12% dans le groupe placebo. Une différence significative dans 1 taux de rémission par rapport au placebo n'était observée que dans le groupe adalimumab 160/80 mg.

L'étude **CLASSIC II** a évalué le maintien de la rémission chez 275 des 299 patients de l'étude CLASSIC I. Tous les patients achevant CLASSIC I étaient éligibles pour entrer dans CLASSIC II. Les 275 patients recevaient adalimumab 40 mg aux semaines 0 (S4 de CLASSIC I) et 2. Des 275 patients, 55 patients en rémission aux semaines 0 et 4 étaient randomisés pour recevoir adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines (n=19), adalimumab 40 mg par semaine (n=18), ou un placebo (n=18) pendant 1 an. A la semaine 56, la rémission était maintenue chez respectivement 79% et 83% des patients recevant adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines et 40 mg par semaine, par rapport à 44% des patients recevant le placebo (adalimumab vs placebo p=0.012; OR=5.18, 95% ; IC : 1.5-17.9). Le score de qualité de vie obtenu à la rémission de la maladie était maintenu sous adalimumab pendant l'année, contrairement au placebo. Parmi les 220 patients restants (non en rémission après 2 injections), 204 ont été traités en ouvert avec de l'adalimumab pendant 1 an. Une augmentation de doses était autorisée en cas de poussée ou de non réponse. A la semaine 56, 61% des patients étaient toujours sous adalimumab (54% 40 mg toutes les 2 semaines et 46% toutes les semaines). Les taux de rémission et de réponse étaient obtenus chez respectivement 44% et 69% des patients.

L'étude **CHARM** (Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) est un essai de phase III contre placebo avec escalade de dose conçu pour évaluer l'efficacité et les risques de l'adalimumab dans le maintien de la réponse et de la rémission chez les patients ayant une MC active. Huit cent cinquante-quatre patients recevaient adalimumab 80mg et 40mg aux semaines 0 et 2. A la semaine 4, 499/778 des patients (58%) étaient répondeurs (diminution du CDAI de plus de 70 points). Ces 499 répondeurs étaient randomisés pour recevoir de l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines ou toutes les semaines ou le placebo jusqu'à la semaine 56. Les objectifs principaux étaient les taux de rémission aux semaines 26 et 56. Les taux de rémission étaient de 43% sous adalimumab versus 17% sous placebo (p<0.0001; OR=3.64 ; 95%IC : 2.3-5.7) à la semaine 26, et de 38% et 12% à la semaine 56 (p<0.0001; OR=4.66 ; 95%IC : 2.8-7.8). L'efficacité du traitement était comparable quelque soit le niveau de CRP à l'inclusion.

L'existence de fistules n'était pas un critère d'exclusion, et l'efficacité du traitement sur les fistules a été analysée. Le traitement de maintien par adalimumab permettait la fermeture complète des fistules aux 2 dernières visites chez 36%, 46% et 14% des patients recevant respectivement adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, 40mg toutes les semaines ou le placebo ($p < 0.027$ pour les groupes adalimumab vs placebo).

Les résultats de l'étude CHARM étaient également similaires chez les patients ayant reçu ou non un traitement par infliximab. Un autre essai de phase III, intitulé **GAIN** (Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders) a été conçu pour évaluer l'efficacité et les risques de l'adalimumab dans l'induction de la rémission chez les patients ayant une MC active avec un échec secondaire de l'infliximab (perte de réponse ou intolérance). Trois cent vingt-cinq patients étaient randomisés pour recevoir adalimumab 160/80 mg ($n=159$) ou placebo ($n=166$) aux semaines 0 et 2. Le taux de rémission à la semaine 4 était significativement plus élevé dans le groupe adalimumab par rapport au placebo (21% vs 7.2%, $p<0.001$).

2. Risques liés à l'utilisation des anti-TNFs

Risques infectieux

Les risques infectieux liés à l'utilisation des anti-TNFs sont de mieux en mieux connus, avec un risque d'infections sévères chez environ 5% des patients. Dans le registre TREAT (Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, Assessment and Tool), l'incidence des infections sévères était de 1,29% dans les 3 mois suivant une perfusion d'infliximab et de 0,68% lorsque de l'infliximab n'était pas reçu dans les 3 mois ($RR=1.9$; 95%IC : 1.34-2.70 ; $p<0.001$).

Les essais de l'infliximab n'avaient pas permis d'identifier le risque de réactivation de la tuberculose, qui a été reconnu après sa mise sur le marché (Keane et al). Le risque de tuberculose doit donc être bien connu de tous les prescripteurs d'agents anti-TNF α . En pratique, il faut interroger tout patient susceptible de recevoir un traitement anti-TNF α sur ses antécédents éventuels de tuberculose ou de contact avec des sujets tuberculeux, et réaliser systématiquement une IDR et une radiographie de thorax. Des cas de tuberculose surviennent malgré ces précautions, et sont également survenus sous certolizumab pegol et sous adalimumab. D'autres infections opportunistes sont également décrites sous anti-TNF : histoplasmosse, pneumocystose, nocardiose, coccidioidomycose, listériose, légionellose,...

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate (palpitations, dyspnée, douleur thoracique, urticaire, hypotension) peuvent survenir sous infliximab. Leur survenue est corrélée à l'apparition d'anticorps anti-infliximab. Une réaction d'hypersensibilité est survenue dans 4% des 28 851 perfusions d'infliximab du registre TREAT, rarement sévères (0,1%). Des réactions d'hypersensibilité retardée (similaires à la maladie sérique) sont plus rarement observées (0.2% des patients), survenant 5 à 10 jours après la perfusion.

Risques de néoplasies

La prévalence globale des néoplasies chez les patients ayant une MC traitée par infliximab semble comparable à celle des patients n'ayant pas reçu d'infliximab. Cependant, la méta-analyse réalisée par Bomgart et al sur les risques liés aux anti-TNF a mis en évidence un risque augmenté de néoplasie (OR 3.29 ; IC95% : 1.09-9.08).

Le risque de développer un lymphome chez les patients atteints de MICI et traités par infliximab semble faible mais réel. Il faut rappeler la description récente de 6 cas de lymphomes T hépatospléniques, exceptionnels chez des sujets non immunodéprimés, chez de jeunes patients sous infliximab et azathioprine. Ces cas, le plus souvent fatals, posent la question de l'association systématique d'un immunosuppresseur à l'infliximab.

Certolizumab pegol

Les données des essais PRECISE montrent que le certolizumab pegol est relativement bien toléré, avec un profil d'effets secondaires similaire à celui des autres anti-TNF. Un patient a présenté une tuberculose pulmonaire, et 2 ont eu un cancer (cancer du poumon, cancer du rectum). Deux cancers sont également survenus dans les bras placebo (lymphome, cancer du col). L'incidence d'auto-anticorps (facteurs anti-nucléaires, anti-ADN natifs) est faible, et aucun cas de lupus n'a été noté. Des anticorps anti-certolizumab sont observés, mais leur signification reste incertaine.

Adalimumab

On dispose pour l'adalimumab de données provenant des essais thérapeutiques dans diverses pathologies inflammatoires (dont PR, spondylarthrite ankylosante, psoriasis, MC), totalisant environ 15 000 patients. La fréquence des effets secondaires sévères est comparable dans les différentes pathologies.

Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont rares (0,5%). Dans les essais sur la PR, la fréquence des anticorps anti-adalimumab est de 5,5%, moindre sous méthotrexate (0,6% Vs 12,4%). Dans CLASSIC II, 2,6% des patients présentaient des anticorps anti-adalimumab. La signification de ces anticorps reste incertaine. Des facteurs anti-nucléaires à un taux significatif sont plus souvent observés sous adalimumab (12,6%) que sous placebo (7,3%). Un cas de lupus a été décrit. Sur 1459 patients inclus dans les essais sur la MC (février 2006), 16 patients (1,1%) ont eu un cancer. Il s'agit de différents types de néoplasies, dont un cas de lymphome. Les infections opportunistes décrites dans les essais sur la maladie de Crohn sont : candidose orale ou oesophagienne (1%), tuberculose (0,2%), nocardiose (<0,1%), coccidioidomycose (<0,1%).

3. Quand ?

Attitudes classiques

L'infliximab est classiquement utilisé en cas d'échec des thérapies usuelles. Dans les formes réfractaires d'évolution chronique continue, corticodépendantes, l'infliximab est généralement proposé en cas d'intolérance ou d'échec aux immunosupresseurs classiques (azathioprine/6mercaptopurine et méthotrexate). Cependant, une évolution sévère avec une corticorésistance, une corticodépendance à un seuil élevé ou une intolérance aux corticoïdes, peut justifier une utilisation plus précoce de l'agent anti-TNF. Une étude du GETAID a démontré l'efficacité de l'infliximab (3 perfusions associées à un traitement par azathioprine) dans les formes corticodépendantes de MC, permettant le sevrage en corticoïdes en attendant l'efficacité de l'azathioprine.

La survenue de réactions d'hypersensibilité immédiate sous infliximab, et surtout la survenue d'une perte de réponse sous infliximab justifie l'utilisation d'un autre agent anti-TNF (certolizumab pegol ou adalimumab).

Il est également justifié de mettre en route un traitement par infliximab devant des LAP fistulisantes, en particulier lorsqu'elles menacent la fonction sphinctérienne. Un traitement d'entretien d'emblée peut être justifié. En cas de perte de réponse, un traitement par adalimumab peut contrôler la situation. Il n'y a pas de données disponibles sur l'efficacité du certolizumab pegol dans les LAP.

Un traitement à débuter précocement ?

Plusieurs études réalisées dans la polyarthrite rhumatoïde montrent les bénéfices d'un traitement débuté précocement dans l'histoire de la maladie. L'idée de la mise en route d'un traitement anti-TNF au début de la MC est donc soulevée. Une étude multicentrique (Pays-Bas et Belgique) a comparé une stratégie dite ***TOP DOWN*** (prescription d'emblée d'azathioprine et d'infliximab en induction) à la stratégie classique (step up). Les résultats sont intéressants, et mettent en évidence une meilleure cicatrisation des lésions endoscopiques à 2 ans en dépit d'une utilisation comparable des immunosupresseurs et de l'infliximab. Une telle attitude pourrait s'avérer justifier chez les patients ayant des facteurs de risque d'évolution péjorative, tels que ceux mis en évidence par l'équipe de Saint-Antoine.

4. Lequel ?

Peut-on comparer l'efficacité des différents anticorps monoclonaux anti-TNF ?

Aucune étude n'a comparé directement les différents anti-TNF efficaces dans la MC. Les essais ACCENT I, CHARM et PRECISE 2 sont des essais permettant d'évaluer le maintien de la réponse, sur une période d'un an pour les 2 premiers et de 6 mois pour le dernier. Chaque étude a son propre design, évaluant la réponse à 2, 4 ou semaines et définissant la réponse selon des critères différents. En pratique, le choix entre les différents traitements dépendra des AMM obtenues. L'utilisation des nouveaux anti-TNF par voie sous-cutanée en ambulatoire représentera un avantage réel pour certains, mais nécessitera le maintien d'une surveillance.

Les mêmes risques ?

Les effets secondaires, en particulier infectieux, bien connus sous infliximab, sont également décrits avec le certolizumab pegol et l'adalimumab. Aucune donnée ne permet d'attribuer un risque infectieux moindre à ces nouveaux anti-TNF.

Faut-il associer un immunosupresseur à la prescription des différents anti-TNF?

L'association d'un immunosupresseur à l'anti-TNF pourrait majorer les risques, comme le suggère les cas de lymphome hépatospléniques survenus sous infliximab et azathioprine. La non nécessité de l'association d'un traitement immunosupresseur pour un agent anti-TNF pourrait représenter un avantage.

Un traitement immunosupresseur diminue le risque de formation d'anticorps dirigés contre l'anticorps monoclonal. Les anticorps anti-infliximab sont en effet associés à une perte de réponse. Ceci semble particulièrement important si on envisage un traitement épisodique avec l'infliximab. Dans cette situation, un traitement par immunosupresseur diminue le risque de formation d'anticorps anti-infliximab. On ne dispose pas à ce jour de données précises sur le rôle des anticorps dirigés contre l'adalimumab et le certolizumab.

L'association d'un immunosupresseur à l'anticorps anti-TNF peut augmenter son efficacité. Dans l'essai ACCENT I, il existe une tendance pour une meilleure réponse chez les patients sous IS associés. Ceci n'est pas retrouvé dans les essais CHARM et PRECISE 2 (essais de maintien testant adalimumab et certolizumab, respectivement).

Enfin, l'association d'un traitement immunosupresseur aux anti-TNF peut permettre d'envisager l'arrêt des anti-TNF avec un maintien de la rémission sous IS (ceci est particulièrement justifié chez les patients naïfs d'azathioprine lors de la mise en route des anti-TNF).

Conclusions

L'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab pegol ont une efficacité démontrée dans l'induction et le maintien de la rémission de la MC. L'adalimumab et le certolizumab pegol devraient obtenir prochainement leur mise sur le marché. La place de chacun de ces traitements reste à définir, mais ces nouveaux anti-TNF offrent dès à présent une alternative chez les patients en perte de réponse à l'infliximab. Les risques liés à l'utilisation de l'infliximab existent également avec ces nouveaux anticorps. Une utilisation plus précoce de l'infliximab dans l'histoire naturelle de la maladie, avant la survenue de complications, est maintenant testée. Ceci s'avérerait justifié chez des patients à risque d'évolution péjorative. Une meilleure connaissance des risques à long terme et l'identification de facteurs prédictifs de réponse devraient nous aider à mieux définir les modalités d'utilisation de ces différents agents anti-TNF dans la MC.