

BIOTHÉRAPIES DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

par

J.-P. HUGOT, J.-P. CÉZARD, J. VIALA

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comportent principalement la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). La prévalence estimée des MICI est d'environ 2/1 000 habitants dans les pays développés et un peu moins de 10 % des cas surviennent avant l'âge de 16 ans. Ces maladies invalidantes durent toute la vie et sont jusqu'à ce jour incurables pour la MC ou au prix d'une colectomie totale pour la RCH. Les traitements médicaux sont donc uniquement suspensifs. Parmi l'arsenal des traitements classiques, on peut citer la chirurgie, l'assistance nutritionnelle, les antibiotiques, les 5 amino-salicylés, les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine, 6 mercaptopurine et methotrexate).

L'apparition des anti-TNF α (dont le chef de file est l'infliximab (IFX)) parmi les options thérapeutiques possibles chez l'enfant date de quelques années seulement. L'IFX s'est révélé très vite spectaculairement efficace dans certaines situations antérieurement difficiles à traiter. De plus, en peu d'années, l'utilisation des biothérapies a été l'occasion de remettre en question plusieurs dogmes concernant le traitement des MICI. Ainsi, les objectifs du traitement, la stratégie thérapeutique d'utilisation de l'arsenal thérapeutique, la prise en compte des effets adverses graves ou survenant à long terme ou la définition de facteurs pronostiques sont devenus des sujets de débat, d'inquiétude et de recherche dans la communauté des gastroentérologues pédiatres et adultes.

LE TRAITEMENT « CLASSIQUE »

Le traitement des MICI est complexe et doit prendre en compte de nombreux facteurs cliniques dont le site et l'extension des lésions, l'activité et l'évolutivité de la maladie, les complications locales et la présence de signes extradigestifs, la réponse aux traitements antérieurs, la croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire et enfin les souhaits exprimés du malade [1]. L'objectif thérapeutique actuel le plus consensuel est d'obtenir une rémission durable des poussées sans exposition aux corticostéroïdes.

Les corticoïdes systémiques ou topiques sont des traitements dont l'efficacité est démontrée depuis des décennies sur les poussées inflammatoires de la maladie mais ils n'ont pas de rôle dans le maintien de la rémission et leurs effets secondaires, en particulier sur la croissance, limitent leur usage répété ou prolongé. Par ailleurs, un grand nombre de patients sont

corticodépendant ou corticorésistant d'emblée ou secondairement. Pour toutes ces raisons, l'assistance nutritionnelle est souvent préférée par les pédiatres. Elle a démontré une efficacité comparable aux corticoïdes dans l'induction des rémissions chez l'enfant. Cette efficacité de la nutrition particulière à l'enfant semble plus liée au caractère récent de la maladie plutôt qu'à une classe d'âge spécifique. L'assistance nutritionnelle, bien qu'efficace et peu toxique, pose cependant elle aussi des problèmes d'échec thérapeutique, de difficultés de sevrage après l'induction de la rémission et de compliance au traitement. Elle est aussi classiquement moins efficace dans la RCH que dans la MC.

Les immunosuppresseurs comprenant l'azathioprine (AZA) et son métabolite, la 6 mercaptopurine (6MP), ont été progressivement de plus en plus utilisés pour traiter les MICI corticorésistantes, corticodépendantes, rechutant fréquemment (i.e. plus d'une fois par an) ou les formes cliniques sévères. Le méthotrexate (MTX) a aussi montré son efficacité dans la MC, y compris chez l'enfant [2] et de nouvelles évaluations sont en cours dans la RCH. D'après les études disponibles, on estime que les taux de rechute à 1 an et 2 ans sous placebo sont respectivement de 30 % à 60 % et 40 à 70 % pour la MC. Les immunosuppresseurs sont donc devenus avec le temps la pierre angulaire du traitement des MICI d'évolutivité moyenne ou élevée. L'efficacité des immunosuppresseurs est cependant limitée par un taux élevé d'effets secondaires, une réponse retardée de 3 mois ou plus pour l'AZA et le 6MP et un taux d'échec d'environ 20 %.

Avant les anti-TNF et malgré cet arsenal thérapeutique, un grand nombre de patients restaient donc difficiles à traiter. On peut noter en particulier les formes périnéales de la maladie, volontiers rebelles aux traitements médicaux ; les colites aiguës sévères dont le traitement classique repose sur la ciclosporine et le traitement des surinfections virales à CMV ; les formes avec échec ou intolérance aux immunosuppresseurs. L'apparition des biothérapies a permis de répondre à la demande de ces patients difficiles dans un nombre de cas important.

LES ANTI-TNF

L'infliximab (Humira®) a été le premier anti-TNF disponible et il reste le seul ayant une autorisation de mise sur le marché pour l'enfant. C'est un anticorps neutralisant chimérique homme/souris de type IgG1, dirigé contre le TNF· humain. Son efficacité serait liée à l'induction de l'apoptose des cellules inflammatoires. C'est en effet un puissant anti-inflammatoire utilisé dans de nombreuses maladies immunes ou auto-immunes dont les rhumatismes inflammatoires ou le psoriasis par exemple.

Son efficacité et sa tolérance dans les poussées moyennes à sévères de MC de l'adulte ont été initialement validées par l'étude de Targan et al. [3] avec un taux de rémission de 33 % à 4 semaines après une seule injection d'IFX (*versus* 4 % pour le bras placebo). Ces données ont été largement validées par la suite chez l'adulte puis l'enfant. Son efficacité au long cours pour prévenir les rechutes de MC a été démontrée par l'étude ACCENT1 [4]. Cette étude portant sur 573 patients est d'un design complexe. Les principales conclusions étaient les suivantes : les schémas de perfusion de 5 mg/kg ou 10 mg/kg toutes les 8 semaines étaient d'efficacité comparable entre eux mais supérieur à la perfusion de placebo en terme de rémission sans corticoïdes à 1 an (respectivement 24 %, 32 % et 9 %). Les taux de réponse et rémission à 1 an dans les mêmes bras (5 mg/kg; 10 mg/kg et placebo) étaient respectivement de 43 % et 28 % ; 53 % et 38 % et 17 % et 14 %. Par ailleurs, le traitement par IFX s'est révélé efficace sur les formes périnéales fistulisantes de la maladie [5]. L'IFX a aussi montré son efficacité en terme de qualité de vie, de diminution du nombre d'hospitalisations et de cicatrisation muqueuse.

L'étude pédiatrique REACH de Hyams et al. portait sur 112 malades actifs de plus de 6 ans [6]. Dans les deux bras de l'étude les enfants étaient traités par infliximab (5 mg/kg) au long cours pendant 1 an après une cure d'induction de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Les deux bras se distinguaient seulement par le rythme des perfusions au cours de l'année : toutes les 8 semaines *versus* toutes les 12 semaines. Il a été observé un taux de rémission à 10 semaines de 88 % après la cure d'induction. Parmi les patients répondeurs, le taux de rémission était de 56 % à un an avec des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines (*versus* 23 % avec un schéma de perfusions toutes les 12 semaines) montrant la supériorité du schéma thérapeutique toutes les 8 semaines. Parmi les 24 patients sous corticoïdes lors de l'induction, répondeurs à 10 semaines et traités dans le bras le plus actif (i.e. toutes les 8 semaines), on note cependant que seulement 11/24 sont en rémission sans corticoïdes à 1 an. L'efficacité s'associait à une meilleure qualité de vie et une reprise de la croissance staturale. L'IFX a aussi montré son efficacité sur l'accrétion osseuse chez l'enfant. Le taux d'effets secondaires graves et de réactions lors de la perfusion étaient respectivement de 15 % et 17 % dans les deux bras.

En pratique, l'IFX peut donc être proposé comme traitement d'induction et de maintenance de la rémission. Les perfusions sont à la dose de 5 mg/kg avec une induction aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines en cas de réponse. En cas d'échec primitif ou secondaire des perfusions à double dose ou plus rapprochées peuvent être proposées. Le schéma thérapeutique de perfusions systématiques toutes les 8 semaines s'est le plus souvent imposé *versus* des perfusions à la demande. L'adjonction d'AZA ou de 6MP systématiquement au traitement par IFX est aussi devenu la règle, en principe pour réduire la survenue d'anticorps anti-IFX (HACA). La récente étude SONIC montre la supériorité de cette stratégie par rapport à une monothérapie par IFX ou AZA seuls [7]. A l'inverse, la stratégie MTX et IFX n'a pas été validée. Finalement, le même schéma thérapeutique a été validé ultérieurement pour les RCH d'intensité moyenne à sévère [8].

Du fait de l'humanisation incomplète (95 %) des anticorps, une forte proportion de patients développe avec le temps des anticorps anti IFX (HACA) qui sont source de réactions lors des perfusions et de perte de réponse au traitement. On estime que 10 % des malades arrêtent le traitement chaque année du fait de cette complication [9]. Cette complication a justifié des stratégies complexes de perfusions systématiques, d'utilisation des immunosuppresseurs associés ou de prémédication par des stéroïdes avant les perfusions.

Ceci a aussi justifié en grande partie le développement de nouveaux anti-TNF entièrement humanisés tels que l'adalimumab (Humira®) ou le certolizumab pegol (Cimzia®). Ces deux anti-TNF ont montré leur efficacité dans la MC de l'adulte [10-14]. Ils s'utilisent par voie sous-cutanée. Ils n'ont pas encore obtenu d'AMM chez l'enfant mais une étude est en cours actuellement pour cette tranche d'âge pour l'adalimumab. Il n'existe pas d'étude comparant les différents anti-TNF entre eux. Il semble toutefois que les effets secondaires sont en partie partagés par cette classe de molécule et que le taux de réinduction d'une rémission par l'adalimumab après échec de l'IFX est inférieur au taux de rémission induit chez des patients naïfs d'anti-TNF [15]. A l'inverse, l'éta nercept qui est un anti-TNF circulant n'a pas montré son efficacité dans la MC [16] alors qu'il est efficace en rhumatologie. Il a été proposé que l'absence d'induction de l'apoptose des cellules inflammatoires par l'éta nercept explique la différence d'efficacité entre anti-TNFs.

Les indications des anti-TNFs actuellement admises par les sociétés savantes et les autorités du médicament sont les maladies sévères et/ou avec échec des autres modalités thérapeutiques. Les anti-TNF sont donc des médicaments de 3^e intention, intervenant en cas d'échec ou de contre-indications aux immunosuppresseurs. Ils sont aussi indiqués dans les colites graves et les maladies périnéales invalidantes. La durée du traitement est mal codifiée

mais on estime habituellement que le traitement doit être institué pour au moins 1 an. L'arrêt du traitement peut être envisagé en cas de rémission prolongée sur des critères cliniques, biologiques et endoscopiques.

Des infections bactériennes sévères voire mortelles ont été rapportées sous IFX en particulier avec les mycobactéries ainsi qu'avec des *Legionella* ou *Listeria*. Des infections fongiques et virales ont aussi été rapportées. Il est ainsi nécessaire de rechercher systématiquement des stigmates de tuberculose avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF. Des recommandations ont été émises en cas de suspicion de tuberculose active ou latente (<http://www.infectiologie.com/site/medias/enquetes/RATIO-juin05.pdf>). Dans le même registre, des recommandations vaccinales pour les patients atteints de MICI sont en cours de rédaction.

Le risque de lymphome est un sujet d'inquiétude en particulier dans la communauté pédiatrique depuis que des lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés sous traitement par IFX et AZA [17]. Il s'agit de maladies exceptionnelles (200 cas rapportés en 2007), survenant essentiellement chez l'enfant ou l'adulte jeune et associées aux immunosuppresseurs dans 1/3 des cas. Ces maladies se traduisent par une hépatosplénomégalie et une altération de l'état général avec une atteinte fréquente des lignées sanguines. Il n'existe que rarement des adénopathies. La maladie est le plus souvent mortelle. Ainsi, même si aujourd'hui la maladie est très rare (16 lymphomes de ce type ont été rapportés sous IFX alors qu'on estime à plus d'une dizaine de milliers le nombre d'enfants traités), la gravité est telle qu'elle a amené à reconsidérer la prescription systématique de l'AZA avec l'IFX. Il faut noter que peu de données sont disponibles sur les anti-TNF utilisés seuls. Le risque de lymphome « classique » associé ou non à l'EBV ne semble pas augmenté par les anti-TNFs.

VERS DE NOUVELLES STRATÉGIES DE TRAITEMENTS

La stratégie de traitement actuellement recommandée est une stratégie ascendante (step-up) avec incrémentation des traitements « à la demande » en fonction de la réponse thérapeutique et de l'évolutivité de la maladie. Ainsi, il est proposé de traiter les poussées de faible gravité par antibiotiques et/ou 5ASA ; de traiter les poussées moyennes ou sévères par corticoïdes ou assistance nutritionnelle ; de réserver les immunosuppresseurs aux maladies sévères, très évolutives ou corticodépendantes et finalement de n'utiliser les anti-TNF qu'après échec de cette escalade thérapeutique. Cette approche a été remise en question par des pédiatres (Markowitz et al.) [18]. Ainsi, une stratégie agressive d'emblée (top-down), associant immunosuppresseurs et corticoïdes dès la première poussée, s'est révélée entraîner une rémission sans corticoïde à 1 an chez plus de 90 % des enfants contre environ 50 % des enfants suivant une stratégie step-up.

Cette première étude publiée en 2000 a fait couler beaucoup d'encre. Les partisans de la stratégie top-down mentionnent que les enfants traités à fortes doses expérimentent moins de poussées et ont donc une meilleure qualité de vie. Les partisans de la stratégie step-up avancent au contraire que près de 50 % des enfants sont surtraités avec un risque notable de complications iatrogènes sans bénéfice individuel prouvé et avec un coût plus élevé. La discussion sur ce rapport bénéfice/risque reste toujours d'actualité même si les arguments ont progressé dans les deux camps.

Récemment, la stratégie top-down associant IFX et AZA chez tous les patients a été comparée à la stratégie step-up recommandée [19]. L'induction d'une rémission sans corticoïdes est bien sûr plus rapide dans le bras top-down où les stéroïdes ne sont utilisés qu'en dernier recours. Par contre, avec le temps, la différence entre les deux bras s'atténue, les

patients du bras step-up recevant de plus en plus d'immunosuppresseurs et d'anti-TNF. A un an, il n'existe plus de différence entre les deux bras en terme de rémission sans corticoïde ou de recours à la chirurgie. Ainsi, la légitimité de la stratégie top-down a été nettement remise en question. La récente description des effets secondaires graves liés aux associations médicamenteuses et le coût important induit par la stratégie top-down ont aussi renforcé le camp des partisans du step-up.

Encore plus récemment, l'étude SONIC a comparé l'efficacité de l'AZA seul, de l'IFX seul ou de l'association AZA et IFX [7]. Cette étude portait sur des patients récemment diagnostiqués et ayant une indication « classique » aux immunosuppresseurs. Il s'agissait donc de patients mal contrôlés par les corticoïdes. A six mois, l'association AZA+IFX était meilleure que l'IFX seul, lui-même supérieur à l'AZA seul. Cette supériorité était visible en terme de rémission clinique et endoscopique. Il semble donc bien y avoir un avantage, au moins au début de la maladie, à traiter fort d'emblée les patients non contrôlés par les corticoïdes.

Les études rapportées plus haut indiquent finalement qu'il serait souhaitable de mieux classer les malades pour traiter plus fort d'emblée ceux qui ont un risque statistique élevé de maladie évolutive. Ce concept de traitement à la carte n'est pas facile à valider dans l'absolu car on sait que les MICI évoluent volontiers par périodes d'activité intense ou au contraire faible sur plusieurs années, chez un même patient. La maladie devrait donc être classée différemment tout au long de la vie. Malgré cette limite, on peut tenter de prédire la sévérité de la maladie, au moins à un moment donné, en fonction de critères cliniques (étendue ou localisation des lésions), génétiques, biologiques, thérapeutiques (réponse aux traitements), etc... La validation de tels facteurs pronostiques est devenue un sujet de recherche moderne dans les MICI. En tant que pédiatres, on peut noter que l'âge jeune (moins de 40 ans) est souvent un critère de gravité reconnu. On peut donc considérer pratiquement tout cas pédiatrique comme potentiellement sévère. En écho, des études épidémiologiques récentes ont confirmé en effet que les MICI pédiatriques ont une évolutivité en moyenne plus élevée que les MICI de l'adulte. Finalement, beaucoup de formes pédiatriques peuvent être considérées comme compliquées du fait du retard de croissance induit par la maladie et/ou le traitement.

L'objectif à atteindre a lui aussi été remis en question par certains auteurs qui considèrent que la rémission endoscopique (mucosal healing) est l'objectif souhaité plutôt que la rémission clinique. Il a en effet été démontré qu'en cas de rémission endoscopique, le risque de rechute dans les mois suivants était moindre qu'en cas de persistance de lésions endoscopiques. Cette observation paraît être une lapalissade mais le débat est bel et bien ouvert car il nourrit d'autres questions. La première est de savoir si la cicatrisation muqueuse, considérée souvent comme plus « en profondeur », ne pourrait pas prévenir la fibrose et donc les complications transmursales de la MC. La seconde est de savoir si il faut privilégier des traitements ayant montré qu'ils étaient capables au moins temporairement d'entraîner une cicatrisation muqueuse tels que l'assistance nutritionnelle ou les anti-TNF au détriment des corticoïdes par exemple. Finalement, cette question ramène par la petite porte la question de la stratégie top-down : taper fort pour mieux traiter. Le débat reste donc ouvert ! À y regarder de plus près, il risque même de se prolonger car pourquoi ne pas considérer la rémission non plus endoscopique mais histologique voire moléculaire de la maladie ? Sachant que tout les traitements médicaux connus ne sont que suspensifs, ces idéaux sont-ils réalistes et à quels prix ?

Finalement, une autre question, encore plus difficile à appréhender est celle de la stratégie au très long cours. Les MICI pédiatriques sont des maladies de toute une vie. La gestion des traitements sur plusieurs décennies est mal documentée. On peut ainsi s'interroger sur le bien-fondé de tirer toutes ses cartouches d'un coup (stratégie top-down), au risque de ne plus disposer plus tard de traitement efficace. Le risque lié à l'exposition aux médicaments sur

quelques mois ou années peut être acceptable en cas de maladie sévère mais pas sur des décennies. Ainsi, le risque de lymphomes à EBV induits par l'AZA est annuellement faible mais il devient nettement appréciable pour un traitement de plus de 10 ou 20 ans. Enfin, il n'est pas prouvé que les choix faits aujourd'hui n'induisent pas des complications tardives. Des études ayant pour objectif de suivre les malades sur 10 ou 20 ans sont ainsi en cours de montage.

LE FUTUR DES BIOTHÉRAPIES DANS LES MIC

Des voies de signalisation pro-inflammatoires autres que le TNF sont candidates au développement de biothérapies. Le natalizumab (Antegren®) est une IgG4 dirigée contre les $\alpha 4$ intégrines. Il bloque donc l'arrivée des leucocytes dans les foyers inflammatoires. Ce médicament a montré une efficacité limitée dans la MC. Surtout, il a été associé à l'apparition de leucoencéphalopathies progressives multifocales dont le risque a été estimé à 1/1000 patients traités. Ce médicament n'est donc pas autorisé en Europe et il n'est utilisé que selon des modalités très restrictives aux États-Unis. Des anticorps anti $\alpha 4\beta 7$ ou anti Madcam ont aussi été proposés.

Il a été montré en 2007 qu'un variant rare du récepteur à l'interleukine 23 (IL23R) était protecteur vis-à-vis des MICI et de la MC en particulier. Cette observation a conduit à penser que la voie de signalisation de l'IL23 est une voie physiopathologique clé pouvant conduire au développement de nouveaux traitements. Des anticorps dirigés contre la fraction p40 de l'IL12/IL23 sont à l'étude avec des résultats encourageants.

Finalement, de multiples autres voies de signalisation sont le sujet de recherche incluant des anticorps dirigés contre les molécules CD4, CD3, CD40, CD20, interleukine 17, récepteur de l'interleukine 6, récepteur de l'interleukine 2, interféron γ , etc. L'engineering des anticorps est aussi en évolution : de nouvelles molécules telles que les anticorps « simple domaine », ne possédant pas la chaîne légère des immunoglobulines, sont à l'étude. La délivrance intestinale locale à l'aide de lactobacilles recombinants de certaines biothérapies telles que l'interleukine 10 a aussi été proposée. La recherche sur les biothérapies est donc particulièrement active et on en arrive parfois à s'interroger sur la part laissée au développement de molécules chimiques traditionnelles pourtant moins coûteuses.

J.-P. Hugot, J.-P. Cézard, J. Viala

Service de gastroentérologie et nutrition, Hôpital Robert Debré. Adresse pour la correspondance:

Jean-Pierre Hugot, Service de gastroentérologie et nutrition, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris.

Tel : 01 40 03 57 12, Fax : 01 40 03 57 66, jean-pierre.hugot@rdb.aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006 Mar; 55 Suppl 1:i16-35.
2. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cézard JP, Turck D, Ruemmele FM. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Nov;12(11):1053-7.
3. 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;337:1029-35.
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.

5. 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 SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999 May 6;340(18):1398-405.
6. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):863-73; quiz 1165-6.
7. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Am J Gastroenterology* 2008. Abstract ACG.
8. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
9. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1182-97.
10. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
11. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-238.
12. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132: 52-65.
14. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-250.
15. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-838.
16. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-1094.
17. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Aug;13(8):1024-30.
18. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;119:895-902.
19. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hooitegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; 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 Feb 23;371(9613):660-7.