



HAL
open science

La maladie de Crohn, épidémiologie, traitements actuels et en développement dont l'anticorps anti-intégrine alpha4beta7

Alice Morel

► To cite this version:

Alice Morel. La maladie de Crohn, épidémiologie, traitements actuels et en développement dont l'anticorps anti-intégrine alpha4beta7. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01063594

HAL Id: dumas-01063594

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01063594>

Submitted on 12 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2014

N°

LA MALADIE DE CROHN, EPIDEMIOLOGIE, TRAITEMENTS ACTUELS ET EN
DEVELOPPEMENT DONT L'ANTICORPS ANTI-INTEGRINE $\alpha 4\beta 7$.

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

ALICE MOREL

Née le 6 décembre 1990 à Saint Martin d'Hères

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 10 septembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mr le Professeur Denis WOUESSIDJEWE

Membres du jury :

Mme le Professeur Michèle GERMAN, Directrice de thèse

Mme le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)

MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT Elise		Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER Isabelle		Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE Marie		Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)

MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE Cécile	Chimie (D.P.M)	

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUC	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015)	Laboratoire GIN
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
CHRISTEN	Aude	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014)	Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013) HP2(JR)	Laboratoire
OUIDIR	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire

Professeur Invité

NURISSO	Alessandra	(01/11/13 au 31/12/2013))
----------------	-------------------	---------------------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

A Mme Michèle GERMAN, professeur à la faculté de Pharmacie de Paris XI, Directrice de thèse, qui m'a encadrée et guidée tout de mon travail et de la rédaction de cette thèse. Je tiens également à lui exprimer toute ma gratitude pour la qualité de l'enseignement dispensé tout au long du Master II « Développement et enregistrement international des médicaments » et pour son implication dans mon parcours universitaire et professionnel.

A Monsieur Denis WOUESSIDJEWÉ, professeur à la faculté de Pharmacie de Grenoble, qui a accepté de présider le jury de ma thèse. Merci pour les précieux enseignements dispensés dès la première année de pharmacie et jusqu'au projet médicament en 5^{ème} année.

A Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE, docteur à la faculté de pharmacie de Grenoble qui a accepté de faire partie du jury de ma thèse. Merci pour tous les enseignements dispensés au cours des cinq années de pharmacie passées à Grenoble et merci également pour m'avoir donné le goût des Affaires Réglementaires auxquelles je me destine dans un avenir proche.

A mon fidèle binôme Lise MASSIEYE sans qui tout cela aurait été beaucoup plus fastidieux.

A mes parents et à mes frères pour leur soutien inconditionnel pendant toutes mes années d'études.

A mes amis de longue date, et à ceux rencontrés pendant ces six années d'études, merci.

Sommaire

1.	Introduction.....	15
2.	Généralités sur la maladie de Crohn	17
2.1	Physiopathologie de la maladie de Crohn (1).....	17
2.1.1	Rôle de la génétique	18
2.1.2	Rôle de l'immunité	20
2.1.3	Rôle de la flore intestinale.....	25
2.1.4	Les facteurs environnementaux	27
2.2	Evolution de la maladie de Crohn	28
2.3	Diagnostic de la maladie de Crohn.....	29
3.	Epidémiologie de la maladie de Crohn.....	39
3.1	Le gradient Nord-Sud	40
3.2	Evolution de l'incidence de la maladie de Crohn dans le temps.....	41
3.3	La maladie de Crohn dans la population pédiatrique	45
3.4	Revue des données épidémiologiques de la maladie de Crohn.....	46
3.4.1	Les Etats-Unis d'Amérique.....	46
3.4.2	Canada	46
3.4.3	Japon.....	47
3.4.4	Chine	47
3.4.5	Europe.....	48
3.4.6	Australie.....	50
3.4.7	Brésil	50
3.4.8	Inde.....	51
4.	Stratégie thérapeutique	52
4.1	Objectifs de la prise en charge	52
4.2	Le détail des traitements.....	55
4.2.1	Les dérivés aminosalicylés.....	55
4.2.2	Les corticoïdes d'action locale.....	57
4.2.3	Les corticoïdes systémiques	59
4.2.4	Les antimétabolites immunosuppresseurs : azathioprine et 6-mercaptopurine.....	62
4.2.5	Les anticorps anti-TNF Alpha	66
4.3	Mesures associées.....	72
4.4	Traitement chirurgical	72
4.5	Traitement des manifestations extra-intestinales	73

4.6	Les limites des traitements actuels	74
4.6.1	Les limites des corticoïdes	74
4.6.2	Echec du traitement par les anticorps anti-TNF α	78
5.	Molécules chimiques et biologiques en cours de développement.....	83
5.1	Molécules chimiques.....	84
5.2	Molécules biologiques.....	85
5.2.1	Anticorps anti MadCAM	85
5.2.2	Anticorps anti-interleukine.....	85
5.2.3	Anticorps anti-LIGHT	87
5.2.4	Anticorps anti intégrine $\alpha 4\beta 7$	87
5.2.5	Anticorps anti –NKG2D.....	88
5.3	La thérapie cellulaire	88
6	Les anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$: un mécanisme d'action innovant.....	90
6.1	Introduction.....	90
6.2	Le mécanisme d'action de l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	90
6.2.1	Les lymphocytes	91
6.2.2	Les intégrines.....	91
6.2.3	Importance de la spécificité pour la sous-unité $\alpha 4\beta 7$	94
6.2.4	Actualités sur les anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	94
	Conclusion	97
	Bibliographie.....	98

Liste des figures

Figure 1 : Déséquilibre de la production ds cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la MC.....	23
Figure 2: Incidence et prévalence de la maladie de Crohn avant les années 1960	42
Figure 3: Incidence et prévalence de la maladie de Crohn entre 1960 et 1979 (60)	43
Figure 4: Incidence et prévalence de la maladie de Crohn entre 1980 et 2008 (60)	44
Figure 5: Incidence de la maladie de Crohn dans la population pédiatrique en2010 (71)	45
Figure 6 : Métabolisation de la 6-mercaptopurine (107)	63
Figure 7: Les principaux modes d'action des molécules biologiques en développement dans la MC en 2014	83
Figure 8 : Structure moléculaire du tofacitinib (153)	84
Figure 9: Mécanisme d'adhérence et de recrutement des lymphocytes au cours de l'inflammation .	91
Figure 10: Intéraction de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et MAdCAM-1	93

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différences morphologiques entre MC et RCH	33
Tableau 2 : Score CDAI ou indice de Best (54)	35
Tableau 3: Index de Harvey-Bradshaw (55)	37
Tableau 4 : Graduation de l'activité selon le consensus ECCO mis à jour en 2010 (56)	38
Tableau 5: Données épidémiologiques de la MC aux Etats-Unis en 2008 (62, 64, 72,73)	46
Tableau 6: Données épidémiologiques de la MC au Canada en 2012 (71)	46
Tableau 7: Données épidémiologiques de la MC au Japon entre 1998 et 2005	47
Tableau 8: Données épidémiologiques de la MC en Chine en 2006	47
Tableau 9: Données épidémiologiques de la MC en Suède en 2002	48
Tableau 10: Données épidémiologique de la MC s au Royaume-Uni entre 2003 et 2007, et en 2012	48
Tableau 11: Données épidémiologiques de la MC en France entre 2000 et 2007	49
Tableau 12: Données épidémiologiques de la MC en Espagne en 1997 et 2005	49
Tableau 13: Données épidémiologiques de la MC en Croatie en 2001	49
Tableau 14: Données épidémiologiques de la MC en Australie en 2005 et 2008	50
Tableau 15: Données épidémiologiques de la MC au Brésil en 2005	50
Tableau 16: Données épidémiologiques de la MC en Inde en	51
Tableau 17: Spécialités et DCI utilisées lors du traitement de la maladie de Crohn en France en 2014	54
Tableau 18: Caractéristiques des aminosalicylés indiqués dans la MC en France en 2014	57
Tableau 19: Caractéristiques des corticoïdes d'action locale indiqués dans la MC en France en 2014	59
Tableau 20: Caractéristiques des corticoïdes systémiques indiqués dans la MC	62
Tableau 21: Caractéristiques des immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la MC en 2014	66

Liste des abréviations

ADA : Anti-Drug Antibody

AIEC : Escherichia Coli Adhérent-invasive

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

5-ASA : Acide 5-Aminosalicylique

ASMF : Active Substance Master File

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CDAI: Crohn Disease Activity Index

Cmax : Concentration Maximale Observée

CRP: C-Reactive Protein

DCI: Dénomination Commune Internationale

ECG: ElectroCardioGramme

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

GALT: Gut-associated Lymphoid Tissue

HBI: Indice d'Harvey-Bradshaw

IgA: Immunoglobuline A

IV: Intraveineuse

LEMP: Leucoencéphalopathie multifocale progressive

LSN: Limite Supérieure à la Normale

LT: Lymphocytes T

MAdCAM-1: Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

NLR: NOD-like Receptor

NME : New Molecular Entity

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

pANCA : anticorps antineutrophiles cytoplasmiques avec fluorescence périnucléaire

PD: Pharmacodynamie

PK: Pharmacocinétique

PML: Progressive Multifocale Leukoencephalopathy

PNN: Polynucléaires Neutrophiles

PPAR-γ : Peroxysome proliferator-activated receptor gamma

RCH : Rectocolite Hémorragique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SC : Sous-Cutanée

SNC : Système Nerveux Central

SSC : Surface Sous la Courbe

TGF- β : Transforming growth factor

TPMT : Thiopurine Méthyltransférase

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1

1. Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique du système digestif. Les causes de l'inflammation ne sont pas encore connues et sont vraisemblablement multiples, impliquant des facteurs génétiques, auto-immuns et environnementaux. Cette maladie gastro-intestinale se caractérise par des épisodes aigus de diarrhées et de douleurs abdominales. Ce phénomène aigu est compensé par des périodes de rémission de durées variables lors desquelles l'état clinique du patient est amélioré.

Cette maladie est souvent diagnostiquée vers l'âge de 20 ans. Cependant la population pédiatrique et les personnes plus âgées sont également atteintes par cette maladie. Cette maladie est présente principalement dans les pays industrialisés. Plus de 200 millions de personnes sont atteintes de MC en Amérique du Nord et en Europe. Les pays émergents d'Amérique latine notamment commencent à voir augmenter leurs valeurs épidémiologiques, du fait de leur industrialisation.

De nombreux médicaments existent pour le traitement de la maladie de Crohn, mais ils présentent des limites. Le traitement conventionnel de la maladie de Crohn repose sur des anti-inflammatoires locaux, des corticoïdes, des immunosuppresseurs puis des anticorps anti-TNF α dans les formes plus sévères. Le schéma thérapeutique peut varier selon le phénotype de la maladie et son intensité. Malheureusement, pour de nombreux patients cette stratégie thérapeutique ne permet pas d'améliorer leur état clinique en raison d'intolérance ou de résistance aux traitements. Ces patients se retrouvent alors en échec thérapeutique.

La qualité de vie est diminuée significativement chez les patients atteints de la maladie de Crohn et ceci est d'autant plus vrai pour ceux qui se retrouvent dans une impasse thérapeutique.

Outre les co-morbidités engendrées par une maladie de Crohn non maîtrisée, cette maladie a de nombreuses conséquences sur la vie sociale et professionnelle, et un impact psychologique fort.

Toutes ces considérations sont autant d'arguments pour l'industrie pharmaceutique pour développer un nouveau traitement de la maladie de Crohn pour les patients en échec thérapeutique.

Nous nous proposerons, en tant que laboratoire pharmaceutique, de faire un état des lieux sur la maladie de Crohn, sa physiopathologie, son épidémiologie et les traitements utilisés pour cette pathologie et ceux actuellement en développement. Cette revue sera effectuée dans le but de justifier le besoin actuel de développer un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ qui nous semble être un traitement des plus prometteurs.

2. Généralités sur la maladie de Crohn

2.1 Physiopathologie de la maladie de Crohn (1)

La maladie de Crohn fait partie d'un ensemble de pathologie appelé « maladies inflammatoires chroniques de l'intestin » (MICI). Parmi les maladies concernées deux formes principales se distinguent : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Au cours de cette thèse, nous nous focaliserons sur la maladie de Crohn uniquement.

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire de l'intestin qui peut atteindre n'importe quelle partie du tube digestif, de la cavité buccale jusqu'à l'anus. L'inflammation chronique de la paroi intestinale conduit à la perte de fonction physiologique de l'intestin.

C'est une maladie chronique qui comporte des phases d'activité d'intensité variable alternant avec des phases de rémissions.

Deux entités peuvent être distinguées dans la maladie de Crohn : la forme iléale (ou iléocœcale) et la forme colique pure. L'atteinte iléale est la plus fréquente et est retrouvée chez deux tiers des patients. C'est la forme présentant le plus de complications (sténose, fistules, abcès).

En 2006, la classification de Montréal (2) a permis de distinguer trois phénotypes selon les caractéristiques initiales de la maladie :

- Le phénotype inflammatoire, le plus répandu,
- Le phénotype sténosant,
- Le phénotype perforant,

Toutefois la majorité des patients présentent une complication de type fistule ou sténose au cours de l'évolution de leur maladie quel que soit le phénotype de départ.

A l'heure actuelle, la cause exacte de la MC n'est pas encore entièrement identifiée. Cette pathologie est multifactorielle et de nombreuses composantes semblent être étroitement intriquées pour provoquer ce phénotype complexe.

La MC implique une susceptibilité génétique, une flore intestinale perturbée, un dysfonctionnement immunitaire et un rôle de l'environnement (3, 4).

2.1.1 Rôle de la génétique

La preuve d'une contribution génétique dans les maladies inflammatoires intestinales est clairement établie, en particulier pour la MC. Il a été montré que le fait d'avoir un membre de la fratrie atteint augmentait de plus de 26 fois le risque de développer la maladie (5). Une méta-analyse de Franke et al, datant de 2010, reposant sur les résultats des études d'associations pangénomiques, ont mis en évidence 71 loci à risque dans la MC et 47 dans la RCH (6). Les loci communs aux deux pathologies sont au nombre de 28.

La composante génétique de la MC est donc particulièrement complexe et implique de très nombreux gènes, dont le gène CARD15.

Gène CARD15 /NOD2 :

Le premier gène à avoir été associé à la MC est le gène CARD15 (« Caspase recruitment domain-containing protein15 ») porté par le chromosome 16 et connu aussi sous le nom de NOD2 (7). Ce gène joue un rôle important dans la défense de l'organisme en stimulant la réponse immunitaire par la reconnaissance des peptidoglycanes bactériens. Un variant du gène est présent chez un malade sur deux, mais également chez 20% des sujets sains. Le gène n'est donc ni suffisant ni nécessaire pour induire l'expression de la MC.

La protéine CARD15 est impliquée dans l'immunité innée : elle est capable d'activer NF-κB qui lui-même induit l'expression de nombreuses molécules pro-inflammatoires. Les mutations principales associées à la MC entraînent une inhibition de la production de NF-κB (8).

Un gène CARD 15 mutant ne parvient pas à provoquer l'élimination des *Salmonella* présentes au niveau des cellules épithéliales car l'élimination des bactéries invasives nécessite l'activation de NF-κB. Il est également possible qu'un gène CARD 15 défectueux conduise à une augmentation de la colonisation par des bactéries de la lumière intestinale et plus particulièrement au niveau des cryptes intestinales (9).

Le gène CARD est exprimé constitutivement dans les cellules de Paneth qui sont les principales cellules sécrétrices de peptides antimicrobiens telles que les α-défensines.

Les mutations du gène CARD15 sont associées en particulier au phénotype iléal distal de la MC. Une mutation hétérozygote augmente de 2 à 4 fois le risque de développer une MC, tandis qu'une mutation homozygote augmente de ce risque de 40 fois (10).

Depuis 2002, le projet génome humain et d'autres collaborations internationales ont permis d'établir le séquençage complet de l'ADN de génome humain (11).

A ce jour, 14 études d'association pangénomiques (12) chez des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin ont été réalisées, permettant la mise en évidence de 71 loci potentiellement impliqués dans le développement de la MC. Bien que le rôle des loci identifiés nécessite encore des décennies de recherche, ils pourraient ne représenter que 25% de la variabilité génétique présente dans la MC. Un séquençage profond et des études fonctionnelles supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'impact de ces loci sur une prédisposition à la MC (13).

Cet aperçu global, rendu possible grâce aux études d'associations pangénomiques, a permis la découverte de gènes candidats impliqués dans des voies qui intègrent le contrôle de la fonction de la barrière intestinale, de la réponse des muqueuses aux bactéries de la lumière intestinale et de la réponse immunitaire secondaire en aval.

Outre NOD2/CARD15, les deux voies qui suscitent actuellement le plus d'intérêt sont l'autophagie (la dégradation d'une partie du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes et l'élimination de micro-organismes pathogènes) et la voie IL12-IL23 (cytokines impliquées dans la différenciation des cellules Th1 et Th17).

Autophagie (1):

L'analyse des gènes impliqués dans la MC a révélé plusieurs mécanismes biologiques qui semblent être cruciaux dans l'apparition des maladies inflammatoires de l'intestin. Parmi ces mécanismes, l'autophagie implique plusieurs gènes dont les polymorphismes sont associés à la MC. Il s'agit notamment des gènes qui codent les protéines de la signalisation au cours du processus d'autophagie, (ULK1, ATG4 et ATG16L1), des protéines de régulation comme IRGM (Immune-related GTPase family M) (14, 15) et LRRK2 (Leucine Rich Repeat Kinase 2), des récepteurs de reconnaissance (PRR Pattern Recognition Receptors) impliqués dans l'induction de l'autophagie tels que NOD2 et Toll-like Receptor 4 (TLR4). Ces polymorphismes sont associés à des mutations codantes dans les séquences de protéines matures. En plus des études génétiques, des études fonctionnelles devront être réalisées pour déterminer la relation de causalité entre ces polymorphismes et le risque de MC.

Le réseau de régulation de l'autophagie intègre divers stress impliqués dans la MC : activation du NF- κ B, hypoxie, production d'espèces réactives de l'oxygène, stress du réticulum endoplasmique et persistance de bactéries intracellulaires.

Cependant, l'autophagie est un processus homéostatique retrouvé dans toutes les cellules et la fréquence des allèles à risque dans la MC est relativement élevée dans la population générale. Aussi l'impact des polymorphismes à risque dans les gènes reliés à l'autophagie pourrait nécessiter un déclencheur supplémentaire pour révéler un phénotype délétère et conduire à une inflammation symptomatique chronique (16).

2.1.2 Rôle de l'immunité

Le système immunitaire permet une protection de l'organisme envers une large variété d'agents étrangers. Il induit deux types de réponses de défense : la réponse innée et la réponse acquise ou adaptative.

La réponse immunitaire innée représente la première ligne de défense contre les infections et permet également le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative. Elle est non spécifique, mise en œuvre rapidement à la suite d'un stimulus étranger, mais ne confère pas d'immunité durable (mémoire).

Elle est effectrice grâce à de nombreux types de cellules telles que les cellules épithéliales, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les cellules NK (« natural killer » ou cellules tueuses naturelles). Ces cellules agissent ensemble pour permettre le déclenchement de l'inflammation par la sécrétion de cytokines, de chimiokines et d'agents antimicrobiens. Cela conduit à la phagocytose des cellules infectées et des micro-organismes, la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et le déclenchement de la réponse immunitaire acquise.

Dans la MC, les patients présentent une activation des réponses immunitaires innée et acquise et une perte de tolérance vis-à-vis des bactéries entériques commensales. Chez les sujets sains, la tolérance à ces bactéries est due aux cellules T régulatrices, aux lymphocytes B, aux LT natural killers, et aux cellules dendritiques qui sécrètent le TNF- α , l'interleukine 10, les interférons α et β ainsi que la prostaglandine J2 (17).

2.1.2.1 Réponse immunitaire innée :

Elle est déclenchée par la reconnaissance d'un antigène grâce à des récepteurs de reconnaissance comme les récepteurs Toll-like (TLR) à la surface des cellules et les récepteurs NOD-like cytoplasmiques (NLR) (18). Les comportements des cellules participant à la réponse immunitaire innée et l'expression et les fonctions des récepteurs TLR et NLR sont modifiées chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin.

Les études d'associations pangénomiques ont permis de montrer que la mutation du gène NOD2 la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de MC était associée à une réponse immunitaire diminuée après présentation du LPS dans l'intestin (19). Cette réponse inadéquate pourrait conduire à une diminution de la production d'agents antibactériens et à une colonisation de l'intestin par des microorganismes pathogènes (20). Une telle colonisation provoque une stimulation antigénique persistante, et donc une activation du système immunitaire en permanence (3).

Les nombres de macrophages et de cellules dendritiques sont significativement augmentés dans la lamina propria chez les patients atteints de MC. La production de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines est également augmentée de même que l'expression des molécules d'adhérence. Les lymphocytes Th1 et les cytokines Th17 impliquées dans

l'immunité innée par exemple IL-12, IL-23 et IL-27 sont particulièrement activés dans la MC (21).

Les molécules telles que la molécule ICAM-1 (« Intercellular cell adhesion molecule 1 ») sont nécessaires à l'attachement des lymphocytes circulants à l'endothélium activé. Cet attachement constitue la première étape de l'extravasation des cellules mononuclées et des polynucléaires dans un contexte inflammatoire. La concentration des ICAM-1 circulante est augmentée chez les patients atteints de MC (22).

2.1.2.2 Réponse immunitaire acquise :

La réponse immunitaire acquise met en jeu les lymphocytes B et T qui, lorsqu'ils sont activés, produisent des effecteurs : cytokines et anticorps. A l'inverse de la réponse innée, cette réponse est hautement spécifique et confère une immunité de longue durée. Il est admis que cette réponse est la plus impliquée dans la pathogénèse des maladies inflammatoires de l'intestin (23).

Des études ont également montré une augmentation massive du nombre de lymphocytes B et par conséquent de la quantité d'immunoglobulines libérées dans les liquides corporels, de 2 fois pour les IgA, 5 fois pour les IgM et de 30 fois pour les IgG (24).

Les lymphocytes T naïfs (Th0) sont capables, après activation, de se différencier en lymphocytes Th1, Th2 ou encore en lymphocytes Th17. La réponse Th1 semble être impliquée dans la MC tandis que la réponse Th2 entraînerait la rectocolite hémorragique (25).

Les lymphocytes Th1 sont induits par l'IL-12 et l'IL-2 et provoquent la sécrétion de grandes quantités d'IFN- γ , de TNF- α et d'IL-12.

Ces cellules seraient impliquées dans le développement de la maladie de Crohn ; ceci a été prouvé par des taux augmentés d'interféron γ et d'interleukine 12 dans le sang des patients atteints de MC. Ces deux cytokines sont produites par les lymphocytes Th1 de la lamina propria (26, 27).

En plus des lymphocytes Th1, les lymphocytes Th17 auraient également un rôle dans la pathogénèse de la maladie de Crohn.

Les études d'associations pangénomiques, qui ont été mentionnées précédemment, ont permis l'identification de plusieurs gènes (IL-23R, IL-12B, JAK2, CCR6...) impliqués dans la différenciation et la prolifération des lymphocytes Th17 sont des gènes de susceptibilité à la MC (28).

La production de cytokines pro-inflammatoires et de cytokines anti-inflammatoires est déséquilibrée chez les patients atteints de MC (figure 1) La production de cytokines par les lymphocytes Th1 et Th17 est augmentée tandis que les lymphocytes T Régulateurs sont inhibés et produisent des quantités plus faibles de cytokines anti-inflammatoires chez les patients atteints de MC.

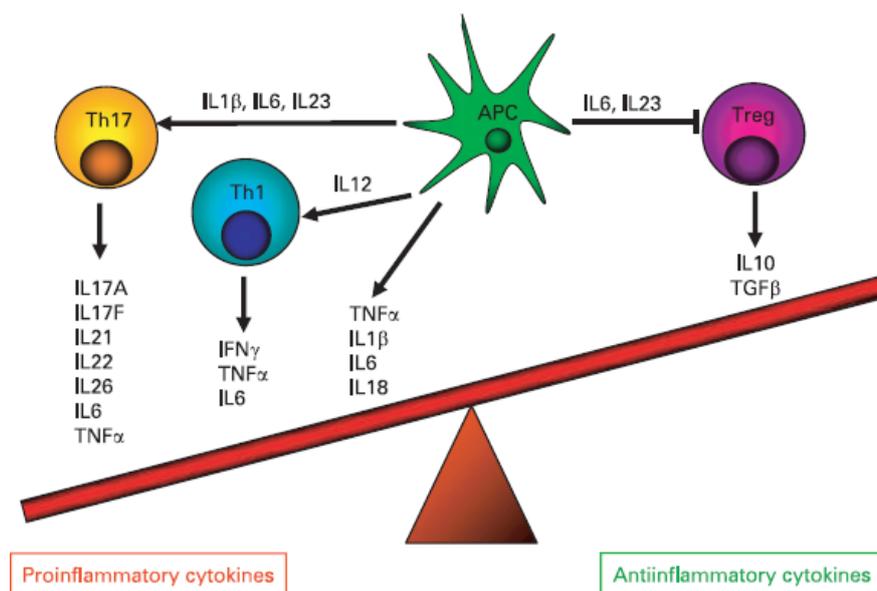


Figure 1 : Déséquilibre de la production des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la MC (29)

L'IL-17A et l'IL-17F, produites par les lymphocytes Th17, ont des effets pro-inflammatoires par l'activation de diverses cellules telles que les monocytes, les fibroblastes, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles (30).

Par ailleurs, les cellules endothéliales sont activées dans la MC et participent activement au développement de la maladie en permettant le recrutement des plaquettes et des leucocytes. Le recrutement des leucocytes a un rôle central dans le déclenchement et la progression de la maladie. Des nombreuses familles de molécules d'adhérence majoritairement exprimées sur la surface de l'endothélium cellulaire et aux niveaux des espaces intracellulaires sont impliquées dans ce phénomène (31,32).

Les effecteurs cellulaires et les cellules régulatrices passent du courant sanguin dans l'intestin par un mécanisme très sélectif et régulé impliquant des interactions avec l'endothélium vasculaire et la diapédèse à travers la paroi vasculaire et la lamina propria. Ce mécanisme fait intervenir des molécules d'adhérence, les sélectines et les intégrines notamment.

Les sélectines :

Les sélectines sont des glycoprotéines possédant un seul domaine transmembranaire. Elles appartiennent à la famille des lectines et sont exprimées à la surface des cellules endothéliales, des leucocytes et des plaquettes. Elles sont impliquées dans le phénomène de roulement des leucocytes sur la surface de l'endothélium par l'interaction avec leur ligand respectif.

Les sélectines E et P sont exprimées sur l'endothélium.

La sélectine E est exprimée par des cellules endothéliales non activées dans les conditions physiologiques. Elle permet l'adhérence des leucocytes lors de l'étape de déclenchement de la diapédèse et est régulée de façon positive par les cytokines pro-inflammatoires. Chez les patients atteints de MC, la sélectine E est exprimée environ 5,5 fois plus que chez les sujets sains (33).

La sélectine P est faiblement exprimée par les cellules endothéliales et les plaquettes. Elle est transloquée rapidement vers la membrane extracytoplasmique lors de l'activation des cellules par le LPS, le TNF- α ou la thrombine. Elle intervient dans la fixation des polynucléaires neutrophiles au thrombus. Elle est fortement surexprimée au niveau des lésions de la muqueuse intestinale des patients atteints de maladie de Crohn et participe au recrutement des cellules de l'inflammation vers ces zones (34).

Les intégrines :

Les intégrines sont des glycoprotéines transmembranaires composées d'une sous-unité alpha et d'une sous-unité bêta. Les intégrines appartenant aux sous-familles $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 7$, sont connues pour être des acteurs essentiels de l'adhérence leucocytes-cellules endothéliales. Celles de la sous-famille $\beta 2$ sont exprimées uniquement sur les leucocytes.

Dans la famille des intégrines $\beta 1$, l'hétérodimère $\alpha 4\beta 1$ est exprimé sur certains lymphocytes qui résident dans les intestins et dans les tissus lymphoïdes intestinaux. Il permet de les diriger vers les plaques de Peyer. Il reconnaît la molécule VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) et leur interaction est capitale pour l'adhérence des lymphocytes au niveau des sites d'inflammation (35).

Enfin, l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ reconnaît le ligand MAdCAM-1 présent sur la muqueuse endothéliale ainsi que VCAM-1. L'interaction avec les VCAM-1 permet l'adhérence des leucocytes à l'endothélium activé, tandis que l'interaction avec MAdCAM-1 provoque la colonisation des tissus lymphoïdes associés à l'intestin par des leucocytes (36).

Les lymphocytes T circulants qui expriment l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ se fixent sur l'endothélium des veinules post-capillaires de l'intestin grêle et du côlon qui expriment sélectivement MAdCAM-1 (« Mucosal adressin cell adhesion molecule-1 »). L'expression de MAdCAM-1 est augmentée dans la lamina propria et la surface des veinules sous-muqueuses chez les patients atteints de MC, ce qui provoque un afflux augmenté des lymphocytes T spécifiques de l'intestin (37).

L'expression sélective des molécules d'adhérence permet le recrutement sélectif de certaines sous-populations de lymphocytes T dans le petit intestin plutôt que dans le côlon. Les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 augmentent l'expression locale de certaines molécules d'adhérence ce qui conduit à la liaison des polynucléaires neutrophiles circulants et des monocytes à l'endothélium inflammatoire (38, 39).

2.1.3 Rôle de la flore intestinale

La « dysbiose », déséquilibre entre les bactéries « protectrices » et les bactéries « délétères », est une voie de recherche en cours pour la compréhension de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (1).

Dès les premières descriptions de la MC et de la rectocolite hémorragique, il a été supposé que la flore commensale ou des agents infectieux avaient un lien avec la pathogénèse et l'évolution clinique des maladies inflammatoires de l'intestin (40). En effet les deux sites majoritairement touchés par les lésions de la MC, l'iléon terminal et le côlon, sont aussi ceux qui contiennent la plus grande densité de micro-organismes. Des analyses métagénomiques

(41, 42) ont révélé une rupture de l'équilibre entre les bactéries « protectrices » et les bactéries « délétères » chez les patients atteints de MC avec une diminution de l'abondance de *Clostridium difficile* et des bactéries à Gram positif, et une augmentation des bactéries à Gram négatif, notamment *Escherichia spp.*

Outre la dysbiose, certains microorganismes sont suspectés de jouer le rôle de déclencheurs de la MC tels que *Mycobacterium Avium ssp paratuberculosis*, *Escherichia coli* adhérents invasifs (AIEC) (43).

Une colonisation anormalement importante de la muqueuse iléale des patients atteints de MC par des *Escherichia coli* de type AIEC a été montrée aussi bien par des analyses métagénomiques que par des techniques classiques de cultures cellulaires ou de biologie moléculaire (44). Ces souches, appelées AIEC, peuvent coloniser la muqueuse intestinale en adhérant et en se répliquant dans les cellules épithéliales intestinales. Elles peuvent également survivre et se répliquer dans les macrophages, induisant alors la sécrétion d'une grande quantité de TNF α .

Les AIEC adhèrent à la bordure en brosse d'entérocytes isolés de la muqueuse iléale chez des patients atteints de MC par le récepteur CEACAM6. Une expression anormale du récepteur CEACAM6 augmenterait la sensibilité vis-à-vis d'une infection par AIEC. En effet, les AIEC forment un biofilm à la surface de la muqueuse iléale induisant des lésions épithéliales et une inflammation de la muqueuse (45).

De nombreuses études ont montré une diminution du nombre d'espèces bactériennes retrouvées dans le microbiome intestinal chez les patients atteints de MC (46).

La microflore entérique peut stimuler la réponse immunitaire soit par des adjuvants, soit par des antigènes. Les adjuvants stimulent une réponse immunitaire innée impliquant les cellules dendritiques et autres cellules présentatrices d'antigène, tandis que les antigènes microbiens stimulent la prolifération clonale des populations de lymphocytes T.

L'origine exacte de la dysbiose et la colonisation anormale par *Escherichia coli* chez les patients souffrant de MC doit encore être élucidée (47). Diverses explications ont été suggérées telles que l'hypothèse hygiéniste incriminant l'utilisation fréquente d'antibiotiques et de substances microbicides, l'élimination partielle de la microflore

entérique à la suite d'une gastroentérite aiguë infectieuse, à *Salmonella spp.* ou *Campylobacter spp.*, ou encore certains composants alimentaires (sucres raffinés par exemple) utilisés dans les pays développés qui pourraient favoriser la croissance de certaines espèces bactériennes (48).

Selon une autre hypothèse, les polymorphismes génétiques observés dans la MC, en association avec d'autres facteurs environnementaux, pourraient entraîner chez certaines personnes une réaction immunitaire inappropriée permettant ainsi la colonisation de longue durée par des bactéries pathogènes telles que les AIEC (1).

2.1.4 Les facteurs environnementaux

Il est quasiment certain que les facteurs environnementaux ont un rôle important dans l'étiologie de la maladie de Crohn. Des études ont montré l'implication de plusieurs facteurs tels que le tabac, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'alimentation, le stress et les infections (49).

Les mécanismes par lesquels ces facteurs induisent ou réactivent une MC quiescente ne sont pas encore bien compris. De façon générale, ces facteurs pourraient altérer l'intégrité de la muqueuse, la réponse immunitaire ou la flore intestinale et favoriser l'inflammation.

Le tabac reste le facteur le plus largement étudié dans la MC. Il a des effets opposés selon les MICI ; favorisant le développement de la MC, mais protégeant contre la recto-colite hémorragique (RCH) (50).

En effet, il y a plus de fumeurs chez les patients atteints de la MC que dans la population générale et le tabagisme entraîne une MC plus sévère et récidivante.

Le stress a longtemps été proposé comme facteur de risque dans la pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin. L'étude rétrospective de Goodhand et al. a montré une réduction des rechutes symptomatiques chez les patients traités par des antidépresseurs. Cependant le lien de causalité entre stress et MC reste à démontrer (51).

2.2 Evolution de la maladie de Crohn

Poussées et rémission :

Les MICI sont des maladies chroniques, évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission de durée variable et imprévisible. L'expression de la maladie varie beaucoup d'un individu à l'autre (52).

Les facteurs déclenchant les poussées sont notamment la prise d'AINS, le stress (les études sont cependant contradictoires sur le sujet), certains aliments et d'autres facteurs inexpliqués.

Chirurgie :

Lors de l'évolution de la maladie, il y a un important recours à la chirurgie ; en effet environ 80% des patients atteints par la MC subiront un jour une intervention chirurgicale (52).

Cancer :

Après 10 ans d'évolution de la maladie inflammatoire, il existe un risque accru de cancer colorectal par rapport à la population générale, ce qui nécessite un dépistage régulier (52).

Une coloscopie totale avec biopsies est recommandée (52) :

- tous les 2 à 3 ans en cas de pancolite après 10 ans d'évolution
- tous les 2 à 3 ans en cas de colite gauche après 15 ans d'évolution
- tous les ans en cas de cholangite sclérosante primitive après 8 ans d'évolution

La difficulté est de poser le diagnostic de cancer sur ces muqueuses anormales. Il est donc nécessaire de faire des biopsies étagées lors de la coloscopie, éventuellement de s'aider de colorations vitales, comme par l'indigo carmin, et d'envoyer les prélèvements à un anatomopathologiste confirmé.

Il existe également un risque d'adénocarcinome du grêle chez les patients ayant une MC, mais il n'y a pas de dépistage consensuel car l'imagerie est peu sensible et il n'existe pas de

marqueurs spécifiques. Les examens utiles au diagnostic sont le transit du grêle, l'entéro-IRM et l'entéro-TDM(52).

Le taux de mortalité des patients atteints de MC est très peu différent de la population générale. Mais la survenue précoce des complications précocement dans la maladie et leur chronicité altèrent la qualité de vie des malades.

Les principales causes de décès sont les complications de la chirurgie, la survenue d'un cancer colorectal et les complications infectieuses chez les patients traités par des immunosuppresseurs.

2.3 Diagnostic de la maladie de Crohn

Quand évoquer le diagnostic ?

Le diagnostic de la MC repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Il est généralement établi lors des périodes de poussées (53).

Les symptômes révélateurs peuvent être :

- Une diarrhée prolongée,
- Des douleurs abdominales inexplicables,
- Un amaigrissement, une altération de l'état général, une anémie,
- Une atteinte proctologique (fistule, abcès, fissure),
- Des complications : syndrome occlusif, poussées sévères,
- Une gastroentérite aiguë.

Il n'existe pas de présentation clinique classique dans la MC car les symptômes sont variables en fonction de la localisation, de la sévérité, du mode évolutif de la maladie et de la présence ou non de manifestations extradiigestives.

A chaque localisation de la MC sont associés différents symptômes (53) :

- formes jéjunales : douleurs et amaigrissement ;

- formes iléocoliques droites : diarrhée plutôt hydrique, douleurs de la fosse iliaque droite parfois pseudo-syndrome appendiculaire ou palpation d'une masse droite ;
- formes grêliques : possible syndrome occlusif avec syndrome de Koëning, douleurs d'intensité croissante soulagées par émissions de bruits hydroaériques ;
- formes coliques : diarrhée sanglante accompagnée de douleur de type colique précédant l'émission de selles ;
- formes anopérinéales : douleurs anales, ulcérations, fistules, ou abcès de l'anus.

Des anomalies biologiques sont souvent associées telles qu'un syndrome inflammatoire (élévation de la CRP, augmentation des polynucléaires neutrophiles sanguins, thrombocytose), une anémie microcytaire de mécanisme inflammatoire et par perte sanguine(53).

D'un point de vue sérologique, deux types d'anticorps peuvent orienter le diagnostic de MICI : les pANCA (anticorps antineutrophiles cytoplasmiques avec fluorescence périnucléaire) et les ASCA (anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*).

Confirmation du diagnostic

La confirmation du diagnostic de la MC nécessite la réalisation d'une endoscopie œso-gastro-duodénale et d'une iléo-coloscopie avec biopsies étagées même en territoires apparemment sains.

Les lésions endoscopiques les plus évocatrices de la MC sont les ulcérations aphtoïdes (petites ulcérations superficielles entourées d'un halo érythémateux siégeant sur une muqueuse saine). On retrouve également des zones d'érythème, des ulcérations profondes, des pseudopolypes, des cicatrices d'ulcérations et parfois des sténoses ou des orifices de fistules. Ces lésions peuvent siéger dans le côlon, l'iléon, le rectum ou l'anus et sont segmentaires, laissant des intervalles de muqueuse saine.

Un examen proctologique est toujours nécessaire pour faire le bilan lésionnel initial car il permet la recherche de lésions caractéristiques de la MC (fissures latérales, ulcérations endo-anales, pseudo-marisques ulcérées, abcès ou fistules complexes).

Les anomalies radiologiques de la MC sont segmentaires (alternance de zones d'intestin sain et malade) et asymétriques par rapport à l'axe de l'intestin ; elles résultent de l'association d'une rigidité et d'un épaissement des parois, de rétrécissements, d'ulcérations et d'un aspect nodulaire de la muqueuse. Il peut en résulter des aspects de pavage, des images de fissures et de fistules ainsi que de sténoses.

L'aspect histologique caractéristique associe une inflammation intestinale chronique caractérisée par une atrophie de la muqueuse, un infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion, une désorganisation de l'architecture des glandes ; et des signes d'activité de la MC : infiltrat à polynucléaires neutrophiles (PNN) et destruction des glandes par ces derniers conduisant à la formation d'abcès cryptiques.

Diagnostic différentiel

Il doit être envisagé en fonction des situations cliniques et de la localisation des lésions.

La première poussée de type colite peut être confondue avec une colite bactérienne provoquée par *Shigella*, *Salmonella non typhi*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, une colite parasitaire à amibiases, une colite virale provoquée par le cytomégalovirus chez l'immunodéprimé, une colite ischémique ou encore des lésions digestives secondaires à la prise d'AINS.

La forme iléale de la MC doit être différenciée d'une appendicite aiguë, d'une iléite infection ou encore d'un lymphome intestinal.

Les formes jéjunales ou iléales étendues sont fréquemment confondues avec la forme intestinale de la tuberculose, les lymphomes, la maladie coeliaque ou encore la maladie de Whipple.

Les formes iléocoliques chroniques peuvent être confondues avec des vascularites ou des entéropathies ischémiques.

Diagnostic différentiel avec la tuberculose (53):

La maladie de Crohn peut être confondue avec la tuberculose intestinale. En effet, la région iléo-caecale est le site électif des atteintes tuberculeuses intestinales. Le tableau clinique de la tuberculose colique comporte presque toujours des douleurs abdominales et une

altération de l'état général. Une diarrhée, parfois hémorragique, est inconstante surtout dans les formes iléo-coliques droites. A la palpation, une masse est trouvée dans la fosse iliaque droite une fois sur deux.

La tuberculose intestinale peut donc présenter un piège diagnostique différentiel avec la MC quand l'infection ne survient pas sur un terrain à risque avéré (migrant récent, malade dénutri et/ou immunodéprimé, notion de contagé récent) et quand elle n'est pas associée à une tuberculose pulmonaire active (cas le plus fréquent). Elle peut mimer macroscopiquement l'ensemble des lésions de la MC à tous les étages du tube digestif. Les arguments de certitude du diagnostic de tuberculose intestinale à l'examen direct des biopsies sont presque toujours absents au moment du diagnostic initial.

Il faut donc s'aider des caractères histologiques fins des granulomes. Les granulomes tuberculeux sont typiquement plus gros que ceux de la MC, siègent essentiellement sous les ulcérations, sont volontiers confluents et sont absents en zone muqueuse non inflammatoire. En cas de doute diagnostique persistant, un traitement d'épreuve antituberculeux est justifié.

Distinction entre MC et RCH (53):

Dans 10 à 20 % des premières poussées de MICI de type colite isolée, il n'est pas possible de faire la distinction entre une MC et une RCH : on parle alors de colite indéterminée.

Pour progresser dans le diagnostic, on peut s'aider d'arguments épidémiologiques, sérologiques et histologiques.

D'un point de vue épidémiologique, la RCH est le plus souvent une maladie de l'adulte non-fumeur (ou ex-fumeur) non appendicectomisé.

D'un point de vue morphologique, la découverte de lésions hautes (en amont de la valvule de Bauhin) signe une MC (tableau 1). De même la découverte d'un granulome épithéloïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse permet d'éliminer le diagnostic de RCH. Toutefois ce granulome n'est retrouvé que dans 30 à 50 % des cas et des lésions similaires sont observées dans des colites d'origine infectieuse.

Dans la RCH, les lésions sont homogènes et sans intervalle de muqueuse saine.

Tableau 1 : Différences morphologiques entre MC et RCH

	MC	RCH
Topographie des lésions	De la bouche à l'anus	Rectocolique
Lésions anopérinéales	Oui	Non
Caractéristiques	Transmurales Segmentaires et focales	Superficielles Absence d'intervalles sains
Granulomes	30% à 50%	Non

Evaluation de l'activité dans la maladie de Crohn

L'activité de la MC est habituellement une mesure clinique évaluée selon trois scores :

- Le score CDAI (Crohn Disease Activity Index) ou Indice de Best (54) qui sera utilisé dans les essais cliniques au cours des développements cliniques des traitements de la MC. Cependant son calcul reste compliqué en pratique quotidienne. (tableau 2)
- L'indice d'Harvey-Bradshaw (HBI) est étroitement corrélé au CDAI mais son utilisation est plus aisée en pratique quotidienne (tableau 3) (55)
- Tableau ECCO (tableau 4) (56)

Le consensus ECCO a été écrit pour réduire les différences de pratiques cliniques vis-à-vis de la MC dans les différents pays européens. Il permet également d'encadrer les essais cliniques réalisés dans les pays d'Europe dans lesquels il n'existe pas encore de lignes directrices quant à la prise en charge de la MC.

Les limites de ces mesures essentiellement cliniques ont été illustrées par le fort taux de réponses constaté dans les groupes placebo des essais cliniques de biothérapie récents (57).

D'autres critères sont alors nécessaires.

Les critères biologiques :

- La mesure de la CRP ultrasensible est bien corrélée à l'activité de la maladie.

- La calprotectine fécale présente également une valeur prédictive positive très élevée (>90%) pour l'activité endoscopique de la maladie.
- L'endoscopie permet l'évaluation de l'étendue des lésions et leur gravité
- Les techniques radiologiques (scanner, IRM, échographie) sont complémentaires pour définir l'extension, le site et la gravité de la maladie.

Tableau 2 : Score CDAI ou indice de Best (54)

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales Absentes=0 Faibles=1 Moyennes=2 Intense=3									2	
Bien-être général : Bon=0 Moyen=1 Médiocre=2 Mauvais=3 Très mauvais=4									2	
Autres manifestations										
Arthrites ou arthralgies									20	
Iritis ou uvéite									20	
Erythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
Fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
Autre fistule intestinale									20	
Fièvre (>38° dans la semaine)									20	
Traitement anti-diarrhéique (lopéramide ou opiacés) Non=0									30	

Oui=1										
Masse abdominale : Absente=0 Douteuse=1 Certaine=2 Certaine avec défense=3									10	
Hématocrite*: H=47-hématocrite F=42-hématocrite									6	
Poids* : 100x (1-poids actuel/poids théorique)										
*le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction										
									Total	

Un CDAI inférieur à 150 correspond à une MC inactive, compris entre 150 et 450 à une MC active et supérieur à 450 à une MC sévère.

Tableau 3: Index de Harvey-Bradshaw (55)

	Valeur
<p>Bien-être général :</p> <p>Bon=0</p> <p>Moyen=1</p> <p>Médiocre=2</p> <p>Mauvais=3</p> <p>Très mauvais=4</p>	
<p>Douleurs abdominales</p> <p>Absentes=0</p> <p>Faibles=1</p> <p>Moyennes=2</p> <p>Intense=3</p>	
Selles liquides : nombre/jour	
<p>Masse abdominale :</p> <p>Absente=0</p> <p>Douteuse=1</p> <p>Certaine=2</p> <p>Certaine avec défense=3</p>	
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale : 1 point par item présent	
Score (=somme)	
<p>Score<4 : maladie inactive</p> <p>Score compris entre 4 et 8 : maladie active minime</p>	<p>Score compris entre 8 et 12 : maladie active modérée</p> <p>Score>12 : maladie active sévère</p>

Tableau 4 : Graduation de l'activité selon le consensus ECCO mis à jour en 2010 (56)

<p>Activité minimale</p>	<ul style="list-style-type: none"> -150<CDAI<220 -4<HBI<8 -Patient en ambulatoire, sans gêne alimentaire et perte de poids <10% -Absence de signes d'occlusion, d'hyperthermie, de déshydratation, de masse abdominale ou de sensibilité à la palpation -CRP en général augmentée au-dessus de la LSN
<p>Activité modérée</p>	<ul style="list-style-type: none"> -220<CDAI<450 -8<HBI<12 -Vomissements intermittents ou perte de poids >10% -Traitements de poussées minimales inefficaces ou masse sensible -Absence de signes évidents d'occlusion -CRP augmentée au-dessus de la LSN
<p>Activité sévère</p>	<ul style="list-style-type: none"> -CDAI>450 -HBI>12 -Cachexie ou occlusion évidente ou abcès -Symptômes persistants malgré un traitement intensif -CRP augmentée

3. Epidémiologie de la maladie de Crohn

La MC a été identifiée en 1932 par le Docteur Burill Crohn, gastroentérologue américain (58). Les données épidémiologiques de la MC sont en constante évolution depuis sa découverte et se sont profondément modifiées ces dernières décennies.

Le pic d'âge du début de la MC se situe entre 20 et 25 ans. Cependant la maladie peut se manifester à n'importe quel âge, de l'enfance jusqu'à plus de 70 ans (59).

Bien que l'étiologie précise de la MC ne soit pas encore totalement établie, comme nous l'avons déjà dit la maladie est liée au mode de vie des pays industrialisés notamment l'alimentation (17).

On estime aujourd'hui qu'un million de patients seraient atteints par la MC au sein de la Communauté Européenne. L'incidence est estimée jusqu'à 50 800 nouveaux cas de MC par an (60).

En Amérique du Nord, près de 700 000 personnes sont atteintes de MC. Et 44 000 nouveaux cas de MC sont diagnostiqués chaque année (61, 62)

Les études épidémiologiques réalisées en Asie témoignent de l'émergence de la MC, cependant les taux d'incidence restent relativement bas à l'heure actuelle, par rapport aux pays d'Europe et d'Amérique du Nord (63). En 2006, en Chine l'incidence était estimée à un nouveau cas pour 10^5 habitants tandis qu'en 2008 l'incidence aux Etats Unis était estimée à plus de 5 cas pour 10^5 habitants (64,65).

En Amérique latine, la MC est encore peu fréquente mais son émergence paraît plus rapide que dans les pays d'Asie, en 2005 au Brésil, l'incidence a été estimée à 3,5 nouveaux cas pour 10^5 habitants(66).

Il n'existe pas de données pertinentes relatives au continent Africain compte tenu de l'importance des maladies infectieuses intestinales y sévissant et des insuffisances du système de soins.

Des données épidémiologiques plus précises par régions géographiques seront abordées ci-après.

3.1 Le gradient Nord-Sud

Bien que l'étiologie précise de la MC demeure à ce jour indéterminée, certains schémas de survenue de la maladie ont été mis en évidence, notamment du point de vue géographique. La MC progresse au niveau mondial mais cette progression diffère sensiblement d'un pays à l'autre.

La MC se manifeste principalement dans les pays industrialisés, particulièrement en Amérique du Nord et en Europe. Elle apparaît comme peu fréquente dans les pays émergents et en développement mais la maladie se développe au sein de ces pays au fur et à mesure de leur industrialisation. En Amérique Latine et en Asie, les taux de prévalence restent relativement faibles comparativement aux Etats-Unis ou aux pays d'Europe, mais les taux d'incidence augmentent de façon progressive depuis plusieurs années. A Hong Kong l'incidence a triplé entre 1991 et 2001, mais elle est faible, en 2001 elle atteignait 0,6 cas pour 10^5 habitants(65,67).

L'étude de l'évolution de la MC dans le temps permet de caractériser nettement un gradient Nord-Sud, la MC est plus fréquente au Nord (68).

La MC est répartie selon un gradient Nord-Sud au niveau mondial. De plus ce gradient s'inscrit également dans un contexte plus local. Au sein même d'un pays, le gradient Nord-Sud est présent. Au Royaume-Uni, par exemple, les valeurs d'incidence sont plus élevées en Ecosse qu'en Angleterre. Ce gradient Nord-Sud apparaît également sur le territoire français, la région Nord- Pas de Calais étant la région la plus touchée de France (69).

Cette répartition géographique de la MC est en partie due à l'industrialisation des pays. Cependant les raisons précises ne sont pas encore réellement élucidées. Le mode de vie, l'alimentation, l'environnement sont autant de facteurs qui peuvent expliquer la répartition de cette maladie.

3.2 Evolution de l'incidence de la maladie de Crohn dans le temps

Il est intéressant d'étudier l'évolution de l'incidence de la MC dans le temps.

La figure 1 ainsi que les figures 2 et 3 se lisent de la manière suivante (4):

Les pays apparaissant :

- en bleu foncé, ont une incidence de la MC comprise entre 0 et $0,80 / 10^5$ ainsi qu'une prévalence comprise entre 0,6 et $6,75 / 10^5$
- en bleu clair, ont une incidence de la MC comprise entre 0,81 e $1,94 / 10^5$ ainsi qu'une prévalence comprise entre 6,76 et $25 / 10^5$
- en vert, ont une incidence de la MC comprise entre 1,91 et $3,76 / 10^5$ ainsi qu'une prévalence comprise entre 25,1 et $48 / 10^5$
- en jaune, ont une incidence de la MC comprise entre 3,77 et $6,38 / 10^5$ ainsi qu'une prévalence comprise entre 48,1 et $135,6 / 10^5$
- en rouge, ont une incidence de la MC comprise entre 6,39 et $29,3 / 10^5$ ainsi qu'une prévalence comprise entre 135,7 et $318,5 / 10^5$.

Avant les années 1960 il n’existait que peu de données épidémiologiques sur la MC. L’absence d’une technique de diagnostic fiable pourrait expliquer ce manque de données épidémiologiques. C’est dans l’état du Minnesota aux Etats-Unis que l’incidence et la prévalence étaient les plus fortes avant 1960. En Europe les pays les plus affectés par la MC étaient la Suède et l’Ecosse. (Figure 2).

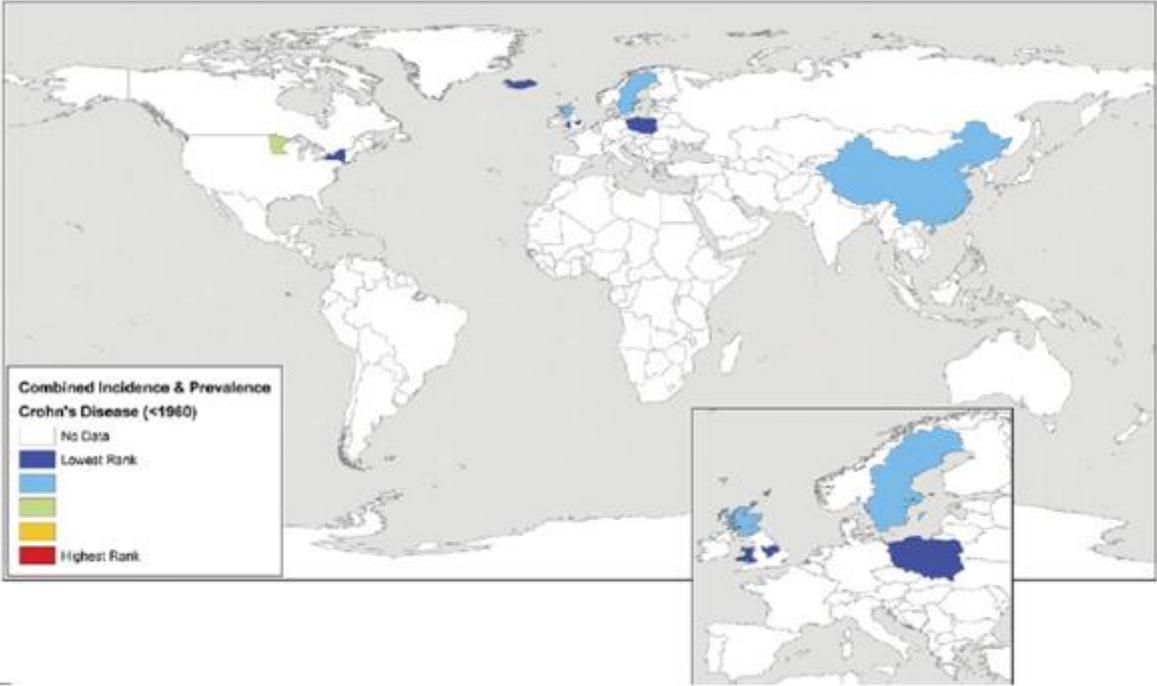


Figure 2: Incidence et prévalence de la maladie de Crohn avant les années 1960 (60)

Entre les années 1960 et 1979, les études épidémiologiques se sont multipliées. Les états du Nord des Etats-Unis sont alors les territoires les plus touchés par la MC dans le monde (figure 3). L'état du Minnesota préalablement cité, a vu ses valeurs d'incidence et de prévalence augmenter depuis la fin des années 1960. C'est à cette période que commence à se dessiner un gradient Nord-Sud. En effet l'incidence et la prévalence sont plus élevées dans les états du nord des Etats-Unis que dans les états du Sud des Etats-Unis.

Les valeurs d'incidence et de prévalence ont continué d'augmenter en Suède et en Ecosse. De plus les pays voisins tels que la Norvège et la Finlande ont à leur tour connu une émergence de la MC lors de cette période. L'Europe est aussi touchée par cette tendance Nord-Sud. La Suède et l'Irlande recensent plus de cas de MC que l'Italie ou l'Espagne.

Il est également intéressant de noter les importantes valeurs d'incidence et de prévalence apparues soudainement en Nouvelle-Zélande entre 1960 et 1979. Ceci pourrait être en parti dû à la réalisation d'études épidémiologiques mettant en avant la présence dans ce pays de cette maladie qui n'aurait pas été auparavant signalée.

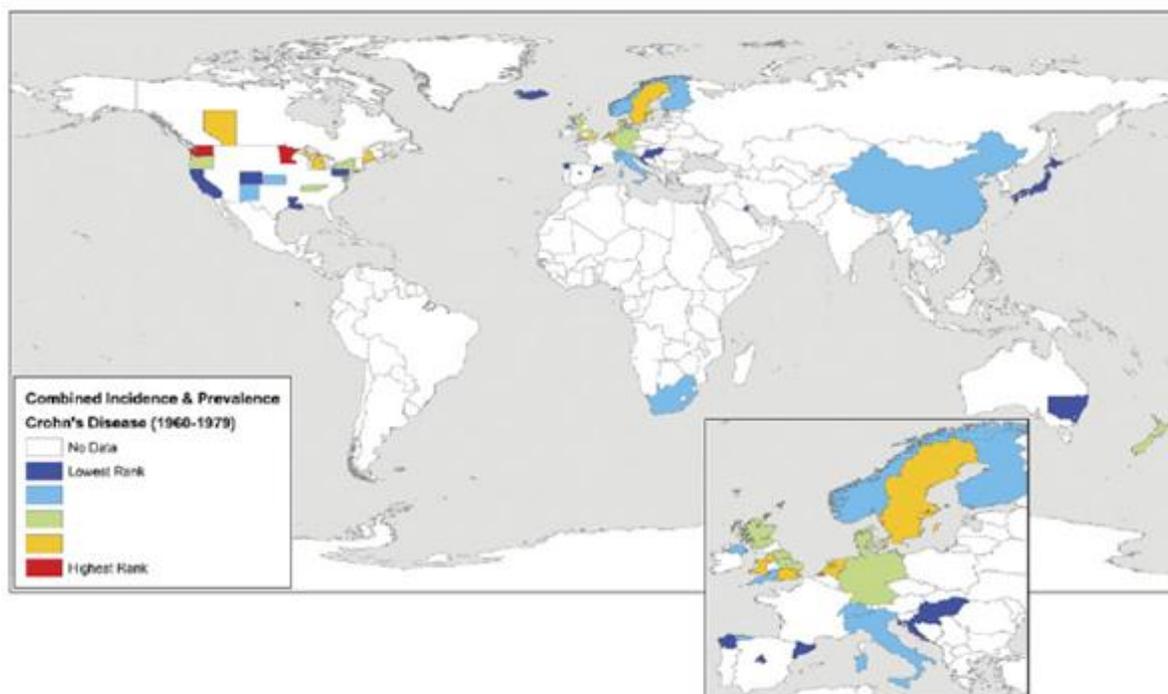


Figure 3: Incidence et prévalence de la maladie de Crohn entre 1960 et 1979 (60)

Les études épidémiologiques des années 1980 jusqu'aux années 2008 témoignent de l'émergence grandissante de la MC (figure 4). L'ensemble de l'Amérique du Nord présente

des incidences et prévalences très élevées, tout comme la Nouvelle Zélande, les provinces du nord de l'Angleterre et la Suède. C'est au sein du comté de Canterbury en Nouvelle-Zélande que l'on trouve l'incidence la plus élevée du monde avec 16,5 cas pour 10⁵ habitants (70).

Le gradient Nord-Sud apparait visible sur cette carte uniquement en Europe, où les valeurs d'incidence et prévalence sont plus fortes dans les pays nordiques en comparaison aux pays du pourtour méditerranéen. Au sein des Etats-Unis ce gradient n'apparait pas, ceci peut s'expliquer par les intervalles de valeurs utilisées pour la réalisation de cette carte.

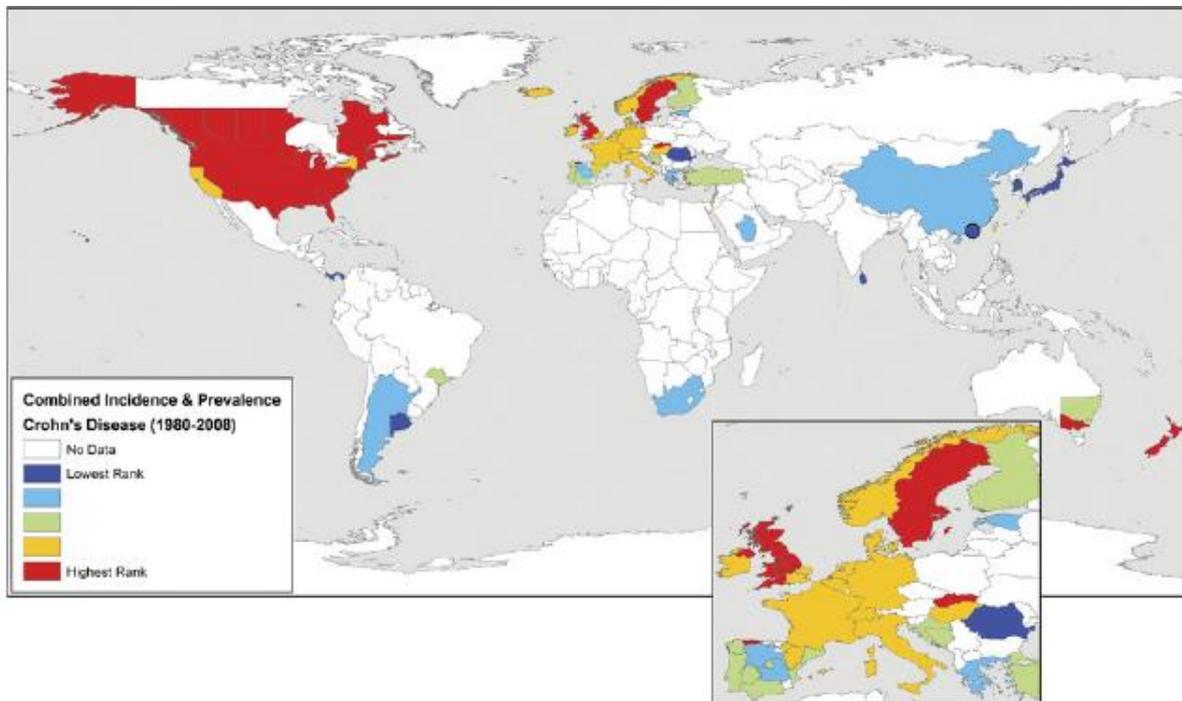


Figure 4: Incidence et prévalence de la maladie de Crohn entre 1980 et 2008 (60)

Les études épidémiologiques réalisées au cours de ces 20 dernières années ont mis en évidence l'importance de la MC au sein du continent européen avec un gradient Nord-Sud de plus en plus marqué (60).

3.3 La maladie de Crohn dans la population pédiatrique

La MC survient également chez les enfants et chez les adolescents. On estime que chez 20 à 30 % des patients atteints d'une maladie inflammatoire intestinale, le diagnostic est posé avant l'âge de 20 ans, et que le pic d'incidence de la MC se situe vers l'âge de 20 ans. Cependant les jeunes enfants peuvent également être atteints par cette maladie.

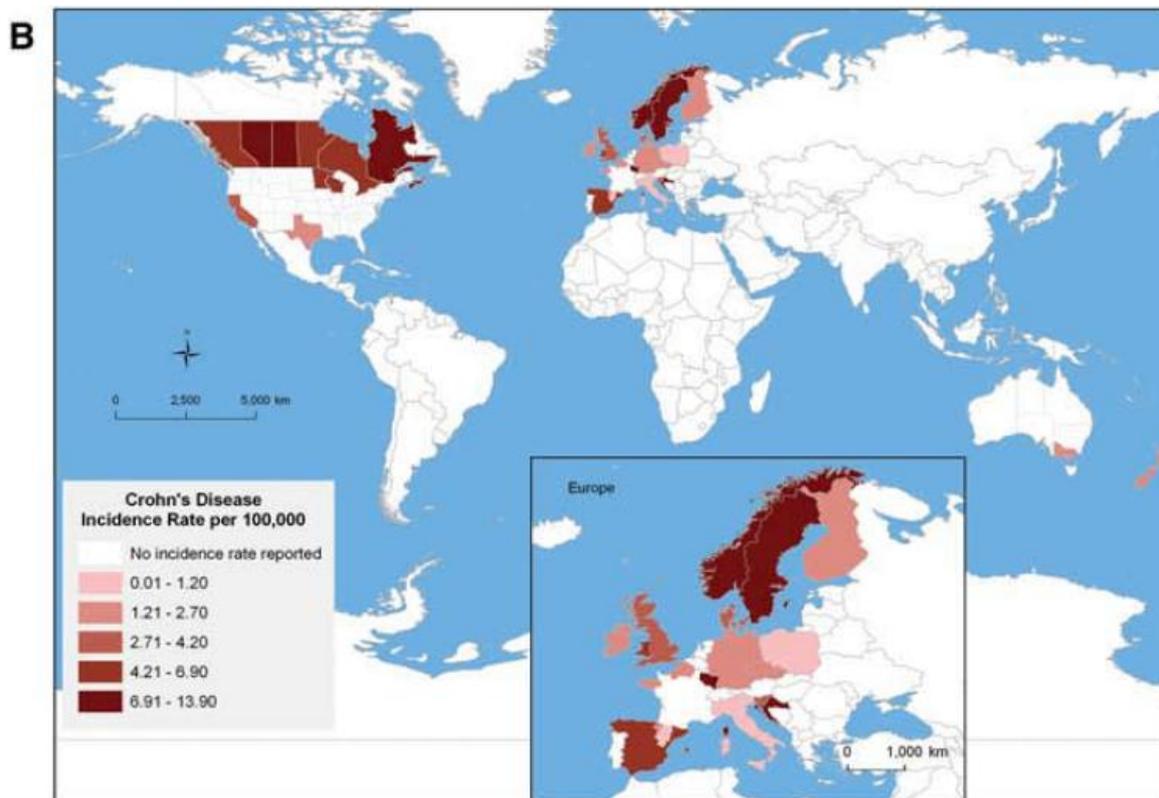


Figure 5: Incidence de la maladie de Crohn dans la population pédiatrique en 2010 (71)

La figure 5 représente les taux d'incidence de MC dans la population pédiatrique de 0 à 18 ans au niveau mondial. C'est dans les provinces du nord du Canada et en Scandinavie que l'incidence pédiatrique est la plus élevée, avec jusqu'à plus de 13 nouveaux cas par an pour 100 000 enfants (71).

Aux Etats-Unis, 4% des diagnostics de la MC sont établis avant l'âge de 5 ans. L'incidence pédiatrique de la MC aux Etats-Unis a été estimée entre 2000 et 2002 à $4,56 / 10^5$ (72,73).

Au sein de la population pédiatrique le rapport sexe féminin/masculin est inversé par rapport à la population adulte. De nombreuses études ont rapporté que les garçons sont

plus touchés par la MC que les filles. Au Royaume-Uni par exemple, 1,6 garçon est atteint par la MC pour une fille (74).

3.4 Revue des données épidémiologiques de la maladie de Crohn

Dans ce paragraphe, les principales données d'épidémiologies de la MC seront abordées pour les pays suivants : les Etats-Unis, le Canada, le Japon ; la Chine, la Suède, le Royaume-Uni, la France, l'Espagne, la Croatie, le Brésil, l'Australie, le Brésil et l'Inde.

3.4.1 Les Etats-Unis d'Amérique

Tableau 5: Données épidémiologiques de la MC aux Etats-Unis entre 2000 et 2008 (62, 64, 72,73)

Prévalence (2008)	% population concernée	Incidence moyenne	Différences inter-régions	Autres données
241,3 / 10 ⁵ ≈758 000 patients	0,17 %	5,64 / 10 ⁵	Prévalence plus faible dans le Sud et l'Ouest que dans le Nord et le Midwest	Incidence pédiatrique (< 20 ans) 4,56 / 10 ⁵

3.4.2 Canada

Tableau 6: Données épidémiologiques de la MC au Canada en 2012 (71)

Prévalence (2012)	% population concernée	Incidence moyenne	Différences inter-régions	Rapport femme-homme	Autres données
369,8/10 ⁵ ≈129000 patients	0,37 %	13,6 / 10 ⁵	Incidence et prévalence plus faibles en Colombie Britannique Plus élevées en Nouvelle-Ecosse et Québec	1,3	Pic d'apparition vers 20 ans

3.4.3 Japon

Tableau 7: Données épidémiologiques de la MC au Japon entre 1998 et 2005

Prévalence (2005)	% population concernée	Incidence (1998)	Différences inter-régions	Rapport femme-homme	Autres données
21,2 / 10 ⁵ ≈27100 patients	0,021 %	1,2 / 10 ⁵	Non renseigné	0,5 Prédominance masculine	Les valeurs d'incidence ont doublé en 10 ans

3.4.4 Chine

Tableau 8: Données épidémiologiques de la MC en Chine en 2006 (65)

Prévalence (2006)	% population Concernée	Incidence (2006)	Différences inter-régions	Rapport femme-homme	Autres données
3,5 / 10 ⁵ ≈46 000 patients	0,0035 %	1 / 10 ⁵	Non renseigné	Prédominance masculine	Incidence ayant triplée durant la dernière décennie Différences avec les formes de MC caucasiennes : absence de corrélation familiale La prévalence a quintuplé de 1991 à 2006 Incidence ayant triplé au cours de ces dix dernières années

3.4.5 Europe

Nous n'aborderons que certains pays pour l'analyse des données épidémiologiques en Europe, notamment pour mettre en évidence l'importance du gradient Nord-Sud dans l'épidémiologie de la MC.

Suède

Tableau 9: Données épidémiologiques de la MC en Suède en 2002 (17)

Prévalence moyenne (2002°)	% population concernée	Incidence (2002)	Différences inter-régions	Ratio femme-homme
151 / 10 ⁵ ≈14500 patients	0,15%	9,6/ 10 ⁵	Non renseigné	1,26

Royaume-Uni

Tableau 10: Données épidémiologique de la MC s au Royaume-Uni entre 2003 et 2007, et en 2012 (69, 74, 78, 79)

Prévalence (2012)	% population concernée	Incidence entre 2003 et 2007	Différences inter-régions	Rapport femme-homme	Autres données
181,8 / 10 ⁵ ≈115 000 patients	0,18 %	9,56/ 10 ⁵	Gradient Nord-Sud : incidence plus élevée en Ecosse en comparaison à l'Angleterre et au Pays de Galles	1,8	Pic d'apparition de la maladie : 15-30 ans Ratio garçon-fille / 1,6 dans la population pédiatrique

France

Tableau 11: Données épidémiologiques de la MC en France entre 2000 et 2007 (80,81)

Prévalence (2000)	% population concernée	Incidence 2006 2007	Différences inter- régions	Autres données
110 / 10 ⁵ ≈72500 patients	0,11 %	6,7 / 10 ⁵	Prévalence plus importante en Nord Pas de Calais : 200 / 10 ⁵	Age médian du diagnostic : 26 ans Incidence pédiatrique en 2006-2007 : 5,9 / 10 ⁵

Espagne

Tableau 12: Données épidémiologiques de la MC en Espagne en 1997 et 2005 (82, 83)

Prévalence (1997) (Asturie)	% population concernée	Incidence 1998-2005	Différences inter- régions	Ratio femme- homme	Autres données
116 / 10 ⁵ ≈54850 patients	0,11 %	7.3 / 10 ⁵	Navarre et Asturie : régions avec les incidences les plus élevées	Non renseigné	Non renseigné

Croatie

Tableau 13: Données épidémiologiques de la MC en Croatie en 2001 (84)

Prévalence (2001)	% population concernée	Incidence (2001)	Différences inter- régions	Ratio femme- homme	Autres données
46,4 / 10 ⁵ ≈2000 patients	0,047 %	5,7 / 10 ⁵	Non renseigné	Non renseigné	Pic d'incidence 15- 30 ans

3.4.6 Australie

Tableau 14: Données épidémiologiques de la MC en Australie en 2005 et 2008 (85.86)

Prévalence (2005)	% population concernée	Incidence (2008)	Différences inter-régions	Rapport femme-homme	Autres données
137,3/10 ⁵ ≈28 000 patients	0,137 %	17,4 / 10	Taux de prévalence les plus élevés en ACT, Victoria et NSW. Taux les plus faibles en Northern Territory, Tasmania, Queensland	1,43	Prévalence la plus élevée pour les 30 -39 ans Pic d'incidence chez les 20-29 ans Projection pour 2020 : 33486 personnes atteintes

3.4.7 Brésil

Tableau 15: Données épidémiologiques de la MC au Brésil en 2005 (66)

Prévalence (2005)	% population concernée	Incidence moyenne	Différences inter-régions	Rapport femme-homme
5,65 / 10 ⁵ ≈10500 patients	0,0056 %	3,5 / 10 ⁵	Non renseigné	Femmes plus atteintes que les hommes

3.4.8 Inde

Tableau 16: Données épidémiologiques de la MC en Inde (87,88)

Prévalence	% population concernée	Incidence moyenne	Différences inter-régions	Autres données
Non renseigné	Non renseigné	0,14 / 10 ⁵	Non renseigné	MC considérée comme inexistante jusqu'en 1986 Confusion diagnostic différentiel : tuberculose intestinale et <i>Amebic colitis</i>

L'ensemble de ces données épidémiologiques permet d'identifier les pays au sein desquels les valeurs d'incidence et de prévalence sont les plus élevées : Etats-Unis, Canada et les pays d'Europe du Nord. Il est également intéressant de noter que certaines données sont similaires entre les pays, notamment l'existence d'un gradient Nord-Sud au sein d'un même pays. Une différence apparaît concernant le rapport femme-homme. La MC est prédominante dans la population féminine au sein des pays occidentaux (Amérique du Nord, Europe), tandis qu'elle atteint préférentiellement les hommes au Japon et en Chine. La piste génétique est mise en avant pour expliquer cette différence.

4. Stratégie thérapeutique

4.1 Objectifs de la prise en charge

Les objectifs de la prise en charge de la MC comportent la rémission des signes fonctionnels de la maladie, la prévention des rechutes et des complications ainsi que la limitation de la progression des lésions (89).

Le choix du traitement tient compte de l'activité de la maladie, de sa sévérité, de l'extension des lésions (extension à l'intestin grêle, localisation haute de la maladie, lésions de la région anopérinéale), de la présence ou non de complications, des facteurs de risque de récurrences, du terrain et de la compréhension du traitement par le patient.

La MC est une maladie chronique évoluant par poussées imprévisibles. Il faut donc distinguer les traitements utilisés lors de l'induction de la rémission et les traitements de maintien de la rémission.

La stratégie thérapeutique classique pour chaque forme de MC est la suivante :

- MC d'activité légère à modérée sans complication majeure de forme iléale ou iléocolique : le traitement d'induction de rémission indiqué est le budénoside. Le budénoside est un corticoïde local dont l'action est limitée à l'intestin. Son utilisation sera préférée à celle de la 5-ASA (mésalazine), dont les spécialités en France sont Pentasa® et Fivasa®, mais dont l'efficacité n'est pas supérieure au placebo (90). Si ce premier traitement n'induit pas de réponse après 4 à 8 semaines, une corticothérapie systémique à la dose de 1 mg/kg par jour sera mise en place. Enfin, en dernière intention, si la rémission n'est toujours pas obtenue, un traitement comprenant des corticoïdes, de l'azathioprine et éventuellement un anti-TNF sera administré au patient. Lorsque la rémission est obtenue, le patient reçoit un traitement de maintien par azathioprine et/ou anti-TNF.
- MC d'activité légère à modérée sans complication majeure de forme colique étendue : le premier traitement d'induction de la rémission est une corticothérapie systémique. Le budénoside ne doit pas être administré pour cette localisation. En cas d'échec de ce premier traitement, comme pour les formes iléales et iléo coliques un

traitement combinant des corticoïdes, de l'azathioprine et éventuellement un anti-TNF sera mis en place. Lorsque la rémission clinique est obtenue le patient reçoit un traitement de maintien de la rémission constitué d'azathioprine et d'anti-TNF.

- MC d'activité sévère ou présentant des complications ou une forme étendue de l'intestin grêle : le traitement d'induction de la rémission comprend d'emblée des corticoïdes systémiques, l'azathioprine et un anti-TNF. Le traitement de maintien de la rémission sera constitué d'azathioprine et d'anti-TNF comme pour les autres formes.

Le tableau 17 répertorie les dénominations communes internationales (DCI) et les spécialités indiquées en France dans le traitement médicamenteux de la MC (91).

Tableau 17: Spécialités et DCI utilisées lors du traitement de la maladie de Crohn en France en 2014

	Spécialité DCI	Indication	Principaux effets indésirables
Anti-inflammatoire Local	Pentasa® Fivasa® mésalazine	Poussée d'intensité faible à modérée Prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récurrentes	Maux de tête, nausées, vomissements, perte de cheveux et diarrhée Allergies exceptionnelles, pancréatite aiguë, hépatite, myocardite, pneumopathie
	<i>Action locale</i> Entocort® budénoside	Poussées d'intensité légère à modérée pour les formes iléales et iléocoliques droites seulement	Effets indésirables des corticoïdes avec fréquence moindre du fait du moindre passage dans la circulation systémique
Corticoïdes	<i>Action systémique</i> Cortancyl® Solupred® (PO) prednisone, prednisolone Solumédrol (IV) méthylprednisolone hémisuccinate Colofoam®/ Betnesol®(rectal) hydrocortisone acetate/ betaméthasone phosphate disodique	Poussées d'intensité légère à sévère pour les formes iléales, iléocoliques, coliques et étendues.	Ostéoporose, troubles de croissance, syndrome de Cushing, cataracte, troubles cutanés, immunodépression, HTA, prise de poids  Corticodépendance et corticorésistance
	Imurel® (+génériques) azathioprine	Traitement d'induction de la rémission et du maintien de la rémission	Hématotoxicité, risque accru de mélanome, intolérance digestive
Immunosuppresseurs	<i>Hors AMM</i> Purinéthol® 6-mercaptopurine	Traitement d'induction de la rémission et du maintien de la rémission des formes sévères	Leucopénie, pancréatite aiguë, fièvre, éruption cutanée, alopecie, risque accru de lymphome
	<i>Hors AMM</i> Méthotrexate	Traitement d'induction de la rémission et du maintien de la rémission des formes sévères	Térogène, leucopénie, thrombopénie, anémie, perturbation bilan hépatique
	Anti-TNF Remicade® (IV) infliximab Humira®(SC) Adalimumab	Poussées sévères et non contrôlées malgré corticoïdes et immunosuppresseurs. Traitement d'entretien	Allergie, augmentation du risque de réactivation de la tuberculose chez des patients ayant une infection latente non traitée

4.2 Le détail des traitements

4.2.1 Les dérivés aminosalicylés

4.2.1.1 Description et mécanisme d'action :

Les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin aussi bien dans la MC que dans la rectocolite hémorragique. Ils sont toutefois de moins en moins utilisés car leur efficacité est faible et insuffisamment démontrée (92, 93).

Ils exercent une activité locale directe et un effet anti-inflammatoire local sur les muqueuses intestinales et coliques. Leur mécanisme d'action est différent de celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques utilisés dans le traitement de la douleur ou des rhumatismes et ils sont également différents de l'acide acétylsalicylique (Aspirine®) car leur activité n'est pas reliée à l'inhibition de la cyclo-oxygénase.

En effet, ils activent le récepteur gamma des proliférateurs du peroxyosome (PPAR-γ). Le PPAR-γ fait partie d'une classe de récepteurs nucléaires impliqués dans le contrôle de l'inflammation, de l'apoptose et de la prolifération cellulaire au sein des entérocytes. L'activation de la voie du PPAR-γ serait responsable de l'effet anti-inflammatoire local (94).

4.2.1.2 Indications dans la maladie de Crohn

- Traitements des poussées

Les dérivés de l'acide aminosalicylique ont une efficacité modérée dans le traitement des poussées d'intensité faible à modérée, en particulier sur les lésions de la partie terminale de l'intestin grêle et du côlon.

D'après le consensus ECCO (56) mis à jour en 2010, la sulfasalazine n'est indiquée en première intention que dans la MC modérément active et localisée au côlon.

Ils ne sont pas suffisamment efficaces pour agir sur les poussées de forte intensité.

- Prévention des rechutes :

Les 5-ASA diminuent légèrement le risque de rechute après intervention chirurgicale dans le contexte de la MC. Le traitement peut être maintenu pendant de nombreuses années.

4.2.1.3 Les effets indésirables des dérivés de l'acide aminosalicylé

Les aminosalicylés sont le plus souvent bien tolérés. Cependant, les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation des 5-ASA (95) :

- Maux de tête, nausées, vomissements (généralement plus fréquents en début de traitement), perte de cheveux et diarrhées.
- Exceptionnellement des allergies sont possibles avec fièvre, pneumopathie, myocardite ou encore pancréatite aiguë. Il existe une allergie croisée entre tous les médicaments contenant du 5-ASA.
- De rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés (risque inférieur à 1/500). la surveillance de la fonction rénale par dosage de la créatinine sanguine et la recherche de protéinurie sont recommandées.
- Par voie rectale, des réactions locales d'intolérance peuvent être observées : démangeaisons, douleurs anales.

Cas particulier de la Salazopyrine® (96):

La Salazopyrine® a plus d'effets indésirables que les autres aminosalicylés car elle contient une molécule active supplémentaire, la sulphapyridine de la famille des sulfamides. Certains effets sont dose-dépendants, d'autres, de type allergique, ne le sont pas.

Les effets liés à la dose sont la perte de l'appétit, les nausées, les vomissements, les céphalées et la coloration brune/orangée des urines.

Les effets non dose-dépendant sont les suivants : éruption cutanée, fièvre, hépatite, pneumopathie, anémie, diminution du nombre de leucocytes et de plaquettes dans le sang.

On peut également observer une diminution du nombre de spermatozoïdes responsables d'une baisse de fertilité chez l'homme, réversible à l'arrêt du traitement.

La Salazopyrine® est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides et de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

4.2.1.4 Les différents dérivés du 5-ASA (tableau 18)

Tableau 18: Caractéristiques des aminosalicylés indiqués dans la MC en France en 2014

DCI	Nom commercial	Forme galénique
Sulfasalazine (+ sulphapyridine)	Salazopyrine® PFIZER	Orale
Mésalazine	Fivasa® NORGINE PHARMA	Orale Rectale
	Pentasa® FERRING	Orale Rectale Solution pour lavement
	Rowasa® ABBOTT	Orale Rectale

4.2.1.5 Inscription et taux de remboursement en France

Les dérivés de la 5-ASA sont inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités pour certains. Leur taux de remboursement est de 65%.

4.2.2 Les corticoïdes d'action locale

4.2.2.1 Description et mécanisme d'action

Le budénoside est un corticoïde qui a une activité intestinale essentiellement locale. En effet il est très peu absorbé à partir de l'intestin et a donc moins d'effets secondaires que les corticoïdes systémiques. Il se présente sous la forme de gélules contenant des granules gastro-résistants. Ces gélules sont conçues pour libérer le principe actif au niveau de l'iléon distal, du côlon ascendant ou du côlon droit (97).

Le mécanisme d'action exact du budénoside dans la MC n'est pas entièrement élucidé. Le budénoside est un gluco-corticostéroïde doté d'un effet anti-inflammatoire local puissant. A

des doses cliniquement équivalentes aux corticoïdes systémiques, le budénoïde entraîne une inhibition significativement moindre de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et entraîne une variation moindre des marqueurs de l'inflammation.

Les études cliniques ont montré que des effets indésirables identiques aux autres corticoïdes sont possibles mais moins fréquents (98).

4.2.2.2 Indications dans la MC

Le budénoïde est indiqué dans le traitement d'attaque de la MC d'intensité légère à modérée affectant l'iléon ou le côlon ascendant, le traitement d'entretien de la MC (durée maximale de 9 mois) : en attente de l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur ou en substitution de la prednisolone chez des patients dépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prednisolone ou équivalent. Enfin, ils sont également indiqués dans la prolongation de la rémission de la MC après traitement d'attaque.

Le traitement ne doit pas être arrêté brusquement, mais au contraire il doit être diminué progressivement.

Le consensus ECCO de 2010 recommande l'utilisation du budénoïde en première intention dans la MC modérément active et localisée au niveau d'iléon et du côlon.

4.2.2.3 Les effets indésirables

La fréquence des effets indésirables cliniques de type corticoïde est deux fois moindre avec le budénoïde comparativement au traitement par prednisolone à doses équipotentes. Ils surviennent en générale à des doses élevées ou au cours d'un traitement prolongé.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont les syndromes de type Cushing, l'hypokaliémie, des troubles du comportement tels que nervosité, insomnie ou saute d'humeur, des réactions cutanées, des crampes musculaires ou encore des troubles menstruels.

4.2.2.4 Les spécialités en France en 2014 (tableau 19)

Tableau 19: Caractéristiques des corticoïdes d'action locale indiqués dans la MC en France en 2014

DCI	Nom commercial	Forme galénique
budénoside	Entocort®ASTRAZENECA	Gélules gastro-résistantes
	Mikicort®MAYOLY SPINDLER	Gélules gastro-résistantes

4.2.2.5 Inscription et taux de remboursement en France

L'Entocort® et le Mikicort® sont inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications de l'AMM qui concernent la MC.

Leur taux de remboursement est de 65%.

4.2.3 Les corticoïdes systémiques

4.2.3.1 Description et mécanisme d'action

Les corticoïdes constituent un traitement efficace des poussées de MC. Ils permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90 % des cas, selon la posologie utilisée. Ils ont cependant de nombreux inconvénients (99). Ils ne peuvent être maintenus à des doses élevées que sur des périodes assez courtes, quelques semaines ou mois, en raison de leurs nombreux effets indésirables. De plus certains patients développent une corticodépendance et rechutent à l'arrêt des corticoïdes. Ces inconvénients justifient de ne les utiliser que lorsqu'ils sont véritablement indispensables, en tentant de limiter la durée du traitement (100).

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Ils agissent en se fixant sur le récepteur spécifique (GCR) qui appartient à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Il est intracellulaire et présent en quantité variable dans le cytosol en fonction du type cellulaire.

A l'origine, deux iso-formes différentes du récepteur aux glucocorticoïdes ont été décrites, le GR- α et le GR- β . Le GR- α est la forme la plus commune et physiologiquement active (101).

Plus récemment, un troisième variant a été décrit, le GR- γ qui serait susceptible d'être à l'origine d'une diminution de l'activité transcriptionnelle induite par le récepteur GR- α (102).

Seule la fraction libre du corticoïde est responsable de l'activité physiologique et se lie au récepteur intra-cytoplasmique. La molécule libre diffuse passivement à travers la membrane cellulaire pour se lier avec une forte affinité à son récepteur. L'ensemble ligand-récepteur migre ensuite vers le noyau pour interagir avec l'ADN au niveau des sites accepteurs appelés « Glucocorticoids-Responsive-Elements » ou GRE. Cette fixation conduit à une activation de la transcription et donc à une augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine, l'IL-10... Une inhibition de la transcription de certains gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires est également possible si le complexe se lie à un site de liaison négatif ou nGRE (103).

Les corticoïdes peuvent également avoir une action transcriptionnelle indirecte en inhibant ou en activant des facteurs de transcription tels que NF- κ B ou la protéine AP-1 (104). Les corticoïdes peuvent contrôler l'expression de nombreux gènes et cytokines sans interaction directe avec les GRE. Cependant, l'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription correspond au mécanisme principal responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des corticoïdes (105).

4.2.3.2 Indication et utilisation dans la MC

Les corticoïdes de synthèse sont principalement utilisés pour leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseurs (dans les greffes par exemple). A fortes doses, ils diminuent également la réponse immunitaire.

Il existe différents corticoïdes. Les plus employés dans la MC sont la prednisone et la prednisolone qui sont administrées par voie orale. Dans les poussées les plus fortes, des formes injectables sont parfois utilisées (voie intramusculaire ou intraveineuse).

Lorsque la maladie de Crohn atteint le rectum ou la partie sus-jacente du côlon, les corticoïdes peuvent être administrés par voie rectale sous forme de mousse, de lavements ou de suppositoires. Il ne faut pas interrompre un traitement par corticoïdes brutalement car cela peut favoriser les rechutes de la maladie et entraîner un syndrome de sevrage.

L'AMM des corticoïdes et le dictionnaire Vidal ne signalent pas leur emploi dans les MICI car les laboratoires n'ont pas fait la démarche du développement dans ces maladies en particulier, les corticoïdes ayant de nombreuses autres indications.

Les corticoïdes sont indiqués en première ligne du traitement de la MC sévère.

4.2.3.3 Les effets indésirables des corticoïdes

Les effets secondaires des corticoïdes sont relativement fréquents, d'autant plus que le traitement est maintenu longtemps et à des doses élevées.

Certains effets comme des modifications du visage ou de la silhouette peuvent être gênants pour le patient et d'autres comme les atteintes osseuses, la cataracte ou le retard de croissance chez l'enfant peuvent être plus sévères et justifient une surveillance particulière, avec une modification du traitement.

Les effets indésirables des corticoïdes sont hydroélectrolytiques, endocriniens et métaboliques (syndrome de Cushing, diabète, freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire), musculo-squelettiques (ostéoporose, amyotrophie, ostéonécrose de la tête fémorale), neuropsychiques et oculaires (cataracte, glaucome). Les corticoïdes sont contre-indiqués dans les états psychotiques non contrôlés. Une surveillance particulière est nécessaire en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal et de traitement concomitant par anticoagulants ou par antidiabétiques en raison d'interactions médicamenteuses possibles.

4.2.3.4 Les corticoïdes commercialisés en France en 2014 (Tableau 20)

Tableau 20: Caractéristiques des corticoïdes systémiques indiqués dans la MC

DCI	Nom commercial et laboratoire exploitant	Forme galénique
prednisone (et génériques)	Cortancyl® SANOFI AVENTIS	Comprimés
Prednisolone (et génériques)	Solupred® SANOFI AVENTIS	Comprimés et solution buvable
méthylprednisolone	Medrol® PFIZER	Comprimés sécables
béthaméthasone	Betnesol® SIGMA TAU	Comprimés effervescents
	Celestene® MSD	Solution buvable
	Celestene® MSD	Comprimés dispersibles
dexaméthasone	Dectancyl® SANOFI AVENTIS	Comprimés
diphosphate sodique de béthaméthasone	Betnesol® SIGMA TAU	Solution rectale
hydrocortisone	Colofoam® MEDA PHARMA	Mousse rectale

4.2.3.5. Inscription et taux de remboursement en France

Les corticoïdes sont inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM et leur taux de remboursement est de 65%.

4.2.4 Les antimétabolites immunosuppresseurs : azathioprine et 6-mercaptopurine

4.2.4.1 Description et mécanisme d'action

L'azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (6-MP) (Purinéthol®) sont des médicaments qui inhibent le système immunitaire, qui peut être considéré comme activé dans les MICI. Ils appartiennent donc à la classe des immunosuppresseurs (ou immunodépresseurs). Ils sont efficaces dans la MC et la RCH et sont habituellement réservés aux formes les plus évolutives ou réfractaires de la maladie (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendances aux corticoïdes, lésions périnéales sévères,...). Une réponse complète (rémission sans corticoïdes) ou incomplète (rémission avec une dose de corticoïdes plus faibles que la dose de corticodépendance initiale) est obtenue dans 50 à 70% des cas. La réponse à ces médicaments est souvent lente : elle prend en moyenne 3 semaines, parfois davantage. Ce

ne sont donc pas des médicaments de la crise susceptibles de résoudre une situation urgente. (106)

La 6-mercaptopurine ou 6-MP (Purinéthol®) est un dérivé de l'azathioprine (Imurel®). L'azathioprine est transformée en 6-MP dans l'organisme et l'action des deux médicaments est donc équivalente (mais la dose est différente). Ce sont des dérivés thiopuriques.

La mercaptopurine est elle-même une pro-drogue inactive. Pour être cytotoxique, elle doit être transformée dans la cellule par voie enzymatique, en des métabolites actifs, les nucléotides thioguanidiques ou 6-TGN (figure 6). Une partie de la mercaptopurine est aussi transformée en d'autres métabolites par la thiopurine méthyltransférase (TPMT). Lorsque la TPMT est peu active ou inactive en raison d'une mutation du gène *TPMT*, une plus grande quantité de 6-TGN est formée et le patient est exposé à un risque accru de myélotoxicité.

Le dosage de 6-TGN intra érythrocytaire peut aider au suivi thérapeutique, en particulier pour expliquer une mauvaise tolérance inhabituelle, une toxicité sévère ou pour dépister un déficit en TPMT.

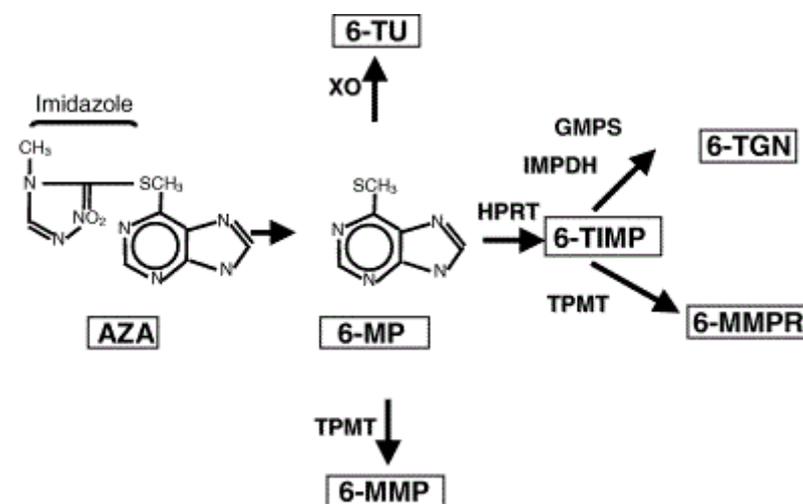


Figure 6 : Métabolisation de la 6-mercaptopurine (107)

L'azathioprine est le dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine (6-MP). Elle est dissociée rapidement in vivo en 6-MP et en un dérivé méthylnitro-imidazole dont l'activité n'est pas connue.

L'azathioprine libère la 6-MP qui est un anti-métabolite. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêche ainsi la

prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immunitaire.

L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine peut n'apparaître qu'après plusieurs mois de traitement.

4.2.4.2 Indications dans la maladie de Crohn (108, 109)

Les anti-métabolites immunosuppresseurs sont indiqués dans les formes sévères de la MC, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique reste insuffisante même avec de fortes doses de corticoïdes.

En France, Imurel® est majoritairement utilisé car c'est la seule spécialité indiquée dans la MC et la RCH. Purinéthol® n'a pas d'indications dans les MICI, mais est néanmoins utilisé en pratique courante, hors AMM.

La durée optimale du traitement n'est pas connue mais les spécialistes considèrent qu'elle peut être longue (plusieurs années) si le traitement est efficace et bien toléré.

4.2.4.3 Effets indésirables

Les effets indésirables de ces médicaments sont variés et bien connus ; beaucoup d'entre eux peuvent être évités ou minimisés par une surveillance rigoureuse des paramètres hématologiques. Ces médicaments entraînent très souvent une diminution des leucocytes, plus rarement des plaquettes et des érythrocytes dans le sang. Ces effets peuvent se manifester dès les premiers jours : certaines personnes (<1% des cas) sont en effet très sensibles à ces médicaments et il est important de s'en apercevoir rapidement. Pour cette raison, une surveillance de la numération formule sanguine (NFS) toutes les semaines est indispensable pendant le premier mois. Par la suite, on observe généralement une diminution progressive du nombre de leucocytes, qui se stabilise en général après plusieurs mois. On recommande donc de continuer à surveiller la NFS tous les mois jusqu'à ce que la posologie adéquate ait été trouvée et que des taux stables de globules blancs aient été obtenus.

Par la suite, parfois après plusieurs années, une diminution du nombre des leucocytes reste possible ce qui justifie de maintenir la surveillance de la NFS tous les 3 mois. D'autres

facteurs sont souvent en cause : infection virale, prise d'un autre médicament, déficit en certaines vitamines...

Une diminution importante du nombre de leucocytes peut provoquer de la fièvre et des infections.

On observe aussi une augmentation de la taille des érythrocytes (diminution modérée du nombre et augmentation du volume globulaire moyen). Ceci témoigne de l'action du médicament et ne prête pas à conséquence.

Certaines manifestations d'intolérance sont d'origine allergique, survenant habituellement précocement (premier mois) après le début du traitement : fièvre, éruption cutanée, etc.

Les pancréatites aiguës (3% des cas), responsables de douleurs fortes dans la partie haute de l'abdomen peuvent faire croire, à tort à des symptômes de la MC. Le diagnostic des pancréatites aiguës repose sur la mise en évidence d'une augmentation importante de la lipase sanguine ; des troubles digestifs intenses (moins de 1% des cas) avec diarrhées, douleurs abdominales, vomissements, parfois un malaise et une chute de tension. L'arrêt du traitement doit être immédiat et permet la disparition complète des symptômes sans séquelles. Dans certains cas, le Purinéthol® peut être utilisé à la place de l'Imurel® car il peut être mieux toléré.

Une toxicité hépatique est possible (1-3%) des cas et ne donne le plus souvent aucun symptômes. Elle est révélée par une augmentation des transaminases, de la phosphatase alcaline et des bilirubines. Il est donc important de réaliser un bilan hépatique avant le traitement, tous les mois pendant les 3 premiers mois puis tous les trois mois. Ces anomalies sont habituellement rapidement réversibles après diminution ou arrêt du traitement. Les atteintes sévères du foie sont exceptionnelles, mais doivent être repérées précocement.

La diminution modérée de l'immunité provoquée par ces médicaments accroît légèrement le risque d'infection (environ 1% des cas). Ces infections sont surtout virales (infection à cytomégalovirus, mononucléose infectieuse, zona...). Elles sont favorisées par l'association à d'autres traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, ciclosporine...) ou par une diminution des globules blancs qui n'a pas été diagnostiquée.

L'augmentation du risque de lymphomes semble réelle mais très rare. La fréquence rapportée dans plusieurs séries de patients ayant une MC ou une RCH traitée par Azathioprine ou 6-MP est en moyenne de 2 à 3 cas pour 1000 patients. Même s'il est difficile d'être certain que ces cas soient vraiment imputables au traitement, cette possibilité existe et doit être prise en compte pour décider du traitement. Le risque de l'apparition d'autres cancers ne semblent pas être augmenté.

4.2.4.4 Les spécialités commercialisées en France dans la MC en 2014 (Tableau 21)

Tableau 21: Caractéristiques des immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la MC en 2014

DCI	Nom commercial du princeps et laboratoire exploitant	Forme galénique
azathioprine	Imurel® ASPEN PHARMA	Comprimés Poudre pour solution injectable
<i>Hors AMM</i> 6-mercaptopurine	Purinéthol® ASPEN PHARMA	Comprimés

4.2.4.5 Inscription et taux de remboursement

Imurel® est inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM concernant la MC et son taux de remboursement est de 100%.

4.2.5 Les anticorps anti-TNF Alpha

Trois médicaments antagonistes du TNF α sont actuellement commercialisés en France : deux anticorps monoclonaux anti-TNF α (l'infliximab et l'adalimumab) et un récepteur soluble du TNF α (l'étanercept). Ce dernier n'est pas indiqué dans la maladie de Crohn et seuls les deux anticorps monoclonaux ont une indication dans la maladie de Crohn (110).

4.2.5.1 L'infliximab

4.2.5.1.1 Description et mécanisme d'action

L'infliximab (Rémicade®) est un anticorps spécifique du TNF- α qui est une protéine produite en excès dans la MC. C'est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant (111).

Cet anticorps monoclonal chimérique se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et membranaires du TNF- α , mais ne se lie pas à la lymphotoxine alpha (TNF- β).

In vivo, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF- α humain. Ce processus conduit à la perte de l'activité biologique du TNF- α .

L'examen histologique des biopsies coliques obtenues avant et après 4 semaines de d'administration d'infliximab a révélé une réduction du TNF-alpha circulant(112).

Le traitement des patients atteints de la MC par infliximab est également accompagné d'une réduction importante d'un marqueur sérique de l'inflammation généralement élevé en situation pathologique, la CRP. La numération des polynucléaires du sang périphérique des patients traités par l'infliximab n'a pas été significativement différente par rapport aux patients non traités, et aucune modification importante de la production des cytokines par les cellules mononuclées n'a été observée à la suite du traitement par l'infliximab. D'après l'analyse des cellules mononuclées de la lamina propria observée par biopsie de la muqueuse intestinale, le traitement par l'infliximab entraîne une réduction du nombre de cellules capables d'exprimer le TNF- α et l'interféron gamma. Des études histologiques complémentaires ont montré que le traitement par l'infliximab réduisait l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin ainsi que la présence des marqueurs d'inflammation sur ces sites. Les études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont démontré la cicatrisation des muqueuses chez les patients traités par infliximab (113).

L'infliximab a une demi-vie comprise entre 8,5 et 10 jours en fonction de la dose administrée et il faut compter deux à trois mois pour qu'il soit entièrement dégradé au sein de l'organisme. Chez la plupart des patients atteints de MC fistulisée, l'infliximab était détecté

dans le sérum pendant 12 semaines après l'administration selon le schéma posologique (111).

4.2.5.1.2 Indications dans la MC

L'efficacité de ce traitement a été démontrée et l'AMM a été obtenue en Europe en 1999 dans les indications suivantes :

-le traitement de la MC active, modérée à sévère, chez des patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par des corticoïdes et/ou immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

-le traitement de la MC active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel appropriés et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Il est également indiqué dans la MC chez l'enfant dans le traitement des formes actives et sévères chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant corticoïdes, immunomodulateurs et un traitement nutritionnel de première intention ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

4.2.5.1.3 Les effets indésirables

Allergie au médicament :

Il est possible de développer des anticorps spécifiques contre cet anticorps thérapeutiques. Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais cette immunisation peut aussi être à l'origine soit de réactions allergiques au produit soit d'une diminution de son efficacité.

Ces anticorps ont été détectés chez 4 à 38% des patients dans les études cliniques conduites pour la mise sur le marché, toutefois seul 25% des patients ont développé une réaction à l'injection (114). Si ces anticorps sont neutralisants, leur présence pourra entraîner une diminution de l'efficacité du médicament.

Les manifestations allergiques surviennent le plus souvent en cours de la perfusion du produit, ce qui justifie l'hospitalisation et la surveillance du patient lors de la perfusion. Il

peut s'agir d'une gêne respiratoire, d'un malaise, d'une fièvre, d'une éruption cutanée, d'un œdème du visage ou d'une hypotension. Si la réaction allergique est modérée, la perfusion peut simplement être ralentie, sinon il s'avère nécessaire d'interrompre le traitement et d'administrer un traitement antiallergique. Dans certains cas, le traitement peut être repris sous surveillance renforcée.

Plus rarement peuvent survenir des réactions d'allergie retardée (habituellement quelques jours après la perfusion) : fièvre, douleurs articulaires et/ou musculaires. Une réaction allergique peut également se produire lors d'une nouvelle perfusion.

Infection :

L'infliximab diminue la quantité de TNF α responsable de l'inflammation mais qui participe activement à la lutte contre certaines infections. Grâce à son action très sélective, l'infliximab ne perturbe pas les autres mécanismes de défense de l'organisme contre les pathogènes.

Cependant le risque de réactivation de la tuberculose est accru chez des patients ayant une infection latente et non traitée. Depuis la mise en place des mesures de dépistage systématique de la tuberculose, ce risque a diminué, les personnes menacées par cette infection étant mieux identifiées et préalablement traitées.

D'autres effets secondaires ont été signalés tels que des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une maladie cardiaque sévère, de très rares cas d'hépatite, de diminution des leucocytes ou de maladies neurologiques démyélinisantes.

4.2.5.2 L'adalimumab

4.2.5.2.1 Description et mécanisme d'action

L'adalimumab est un anticorps monoclonal produit dans des cellules isolées d'origine humaine. Il est donc entièrement humanisé. Il est commercialisé sous le nom de Humira® (115).

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF α soluble et membranaire dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs p55 et p75 du TNF situés à la surface cellulaire.

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF α , y compris les variations des molécules d'adhérence responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1 et ICAM-1).

Une diminution rapide de la concentration sérique de la CRP a également été observée chez les patients atteints de la MC et de RCH après traitement par Humira®. Chez les patients atteints de MC, une réduction du nombre de cellules mononuclées exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le côlon ainsi qu'une réduction significative du TNF-alpha a été observée. Des études endoscopiques sur la muqueuse intestinales ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par l'adalimumab (116).

4.2.5.2.2 Indications dans la MC

L'adalimumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2003 en Europe dans la MC.

L'indication est le traitement de la MC active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré et chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde et/ou un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

L'adalimumab est administré en injection sous-cutanée grâce à un stylo injecteur ou une seringue pré-remplie.

4.2.5.2.3 Les effets indésirables

- Infections :

Comme l'infliximab, l'adalimumab ne perturbe pas les autres mécanismes de défense de l'organisme.

Une augmentation du risque de certaines infections a cependant été remarquée. C'est en particulier le cas pour la tuberculose qui peut se réactiver chez des patients ayant une

infection latente, non traitée. Les patients doivent donc faire l'objet d'une recherche d'infection active ou latente avant l'instauration du traitement.

D'autres infections de type opportuniste ont été identifiées avec l'adalimumab sans qu'il soit certain qu'elles soient directement en rapport avec le traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements (corticoïdes ou immunosuppresseurs) peuvent favoriser leur survenue.

- Immunisation vis-à-vis l'adalimumab :

L'adalimumab est une protéine exogène et des anticorps dirigés contre ce médicament peuvent être produits. Cela peut n'avoir aucune conséquence mais peut aussi être à l'origine d'une baisse de son efficacité. La prise de médicaments immunosuppresseurs en association avec l'adalimumab n'empêche pas l'apparition du phénomène d'immunisation. L'adalimumab semble être moins immunogène que l'infliximab (117, 118). Des anticorps anti-adalimumab ont en effet été retrouvés chez 2,8 % des patients atteints de MC ayant participé aux études de phase III (119, 120).

Des réactions locales au point d'injection sont possibles (observées chez 5% des malades). Il s'agit le plus souvent d'une douleur au site de l'injection, parfois d'une rougeur localisée et d'un gonflement. Ces manifestations sont habituellement de courte durée et ne nécessitent pas l'interruption d'un traitement.

Des manifestations allergiques plus importantes sont exceptionnelles avec l'adalimumab.

Autres effets indésirables (115)

Des éruptions cutanées sont parfois observées lors du traitement. Ces éruptions ressemblent à de l'eczéma ou à du psoriasis et correspondent à une inflammation de la peau.

Des maux de tête peuvent survenir après les injections chez près de 10% des malades. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.

4.2.5.2.4 Inscription et taux de remboursement

Les deux spécialités sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des spécialités agréées aux collectivités et remboursés à 65%.

Concernant le remboursement des spécialités indiquées dans la maladie de Crohn, il faut noter que cette pathologie fait partie des « affections de longue durée exonérante ». En effet, le caractère chronique de la MC nécessite un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement couteuse. Les patients ont donc le droit à la prise en charge à 100% pour les soins liés à cette pathologie.

Place des anticorps anti-TNF alpha dans la stratégie thérapeutique :

Selon les recommandations de la conférence de consensus (European Crohn and Colitis Organization-ECCO) le traitement des formes modérées à actives de la MC fait appel aux corticoïdes systémiques ou au budénoside. Les immunosuppresseurs en association avec les corticoïdes sont aussi une option thérapeutique.

Les anti-TNF α peuvent être utilisés chez les patients présentant des signes objectifs de maladie active, cortico-résistante ou cortico-dépendante. Ce sont donc des traitements de 2^{ème} intention.

4.3 Mesures associées

Les mesures associées à la prise en charge médicamenteuse comportent l'arrêt du tabac qui est un facteur délétère dans la MC, la correction des carences, la prise d'antalgiques et une psychothérapie de soutien (89).

4.4 Traitement chirurgical

Les interventions chirurgicales sont indiquées en cas de MC compliquée : sténose iléale avec syndrome de Koenig invalidant et échec du traitement médical, abcès intra-abdominaux après contrôle de l'abcès par antibiothérapie ou fistule vésicale. Il s'agit d'indications de nécessité et non de principe. La chirurgie doit être la plus économe possible car elle ne guérit pas la maladie. En effet, l'exérèse des segments atteints ne met pas à l'abri d'une récurrence. Cette dernière se produit généralement au-dessus de l'anastomose iléo-colique et environ la moitié des patients opérés nécessitent une ré-intervention dans les 10 ans qui suivent la première chirurgie. C'est pour cette raison que le traitement chirurgical de la MC doit se limiter à l'ablation des segments lésés du grêle ou du côlon (89).

4.5 Traitement des manifestations extra-intestinales

- Manifestations rhumatologiques : des arthropathies périphériques évoluent souvent parallèlement aux poussées intestinales, en dehors des arthrites poly-articulaires des doigts qui peuvent évoluer indépendamment. Le traitement est celui de la poussée de MC (corticoïdes, anti-TNF α).
- Manifestations dermatologiques : le traitement de l'érythème noueux est celui de la MC. Le traitement des infections *Pyoderma gangrenosum* repose sur la corticothérapie et l'infliximab.
- Manifestations hépatobiliaires : la cholangite sclérosante primitive est suspectée sur des données biologiques (cholestase anictérique) et son diagnostic repose sur des données obtenues par « cholangio-IRM ». L'existence d'une cholangite sclérosante primitive augmente le risque de cholangiocarcinome et de cancer colorectal, c'est pourquoi des coloscopies régulières de dépistage doivent être pratiquées.

4.6 Les limites des traitements actuels

Il existe de nombreuses limites aux traitements actuellement proposés dans la MC. Aussi des patients se retrouvent-ils en échec thérapeutique après épuisement des différentes options thérapeutiques.

4.6.1 Les limites des corticoïdes

Le traitement d'attaque des poussées par corticothérapie systémique présente de nombreux inconvénients. En effet un traitement au long cours peut entraîner une corticorésistance, une corticodépendance ou une toxicité. Ces trois phénomènes sont détaillées ci-dessous (121).

4.6.1.1 Corticorésistance

Dans la plupart des maladies auto-immunes ou dans un contexte de transplantation d'organe, il a été montré que l'intensité de la réponse et l'apparition d'effets indésirables étaient très variables d'un individu à un autre (122). Certains patients semblent être très sensibles aux corticoïdes qui, à faible dose, provoquent des effets indésirables très sévères, tandis que d'autres ne développent aucune réponse clinique lors d'une corticothérapie à long terme.

Ce phénomène survient environ 30 à 40 % des patients atteints de MC. Chez ces patients, la corticorésistance est définie comme suit : la maladie demeure active (CDAI > 150) malgré une corticothérapie systémique de à 0,75mg/kg par jour pendant 4 semaines (123).

Le mécanisme moléculaire de la corticorésistance n'est pas encore entièrement élucidé et les bases moléculaires de cette résistance semblent être hétérogènes.

Il est important de distinguer la forme familiale de résistance primaire aux corticoïdes du phénomène plus commun de faible réponse aux corticoïdes.

La résistance primaire est liée à des mutations affectant le gène codant le récepteur GR des glucocorticoïdes (124). De telles mutations sont responsables d'hypertension et d'hyperandrogénie sans toutefois qu'apparaissent les symptômes caractéristiques du syndrome de Cushing. Cette absence de symptômes est liée au manque de récepteurs ou de récepteurs fonctionnels sur les organes cibles.

Dans le cas le plus fréquent de résistance aux glucocorticoïdes, les patients ont une faible réponse aux corticoïdes, mais sont toutefois susceptibles de développer les effets indésirables. Les qualités possibles de cette résistance secondaire aux corticoïdes sont détaillées ci-dessous.

4.6.1.1.1 Diminution du nombre de récepteurs des glucocorticoïdes

Le récepteur des glucocorticoïdes existe dans de différentes isoformes comme détaillés plus haut. Le GR- α est la forme prédominante et physiologiquement active du récepteur des glucocorticoïdes tandis que le GR- β est un variant tronqué auquel les glucocorticoïdes ne se lient pas. Or, l'ARN codant le GR- β est retrouvé en quantité augmentée chez les patients résistants aux corticoïdes. Des études (125, 126) ont montré que l'augmentation de l'expression de ce récepteur pouvait conduire à une sensibilité diminuée aux corticoïdes.

Le GR- β pourrait donc avoir un rôle dans la résistance aux corticoïdes mais cette hypothèse reste à confirmer par des études supplémentaires (127).

La découverte plus récente de l'isoforme GR- γ a permis d'émettre l'hypothèse que l'expression de ce récepteur γ pourrait être impliquée dans la variation interindividuelle de sensibilité aux stéroïdes soit par une affinité modifiée pour le ligand soit via l'activation de voies différentes avec un effet négatif dominant par rapport au sous-type GR- α (102).

4.6.1.1.2 Diminution de l'affinité du ligand pour le récepteur des glucocorticoïdes

L'hypothèse d'une diminution de l'affinité des corticoïdes pour leur récepteur a longtemps été proposée. Toutefois, à l'inverse de sujets ayant une résistance primaire aux corticoïdes, les concentrations de cortisol circulant ne sont pas augmentées chez les patients souffrant de MICI et présentant une faible réponse aux corticoïdes (128).

4.6.1.1.3 Expression diminuée de facteurs de transcription et de certaines cytokines

L'effet régulateur des corticoïdes est lié à la modulation de la production de certains facteurs de transcription et de cytokines. Chez la souris, le traitement par IL-2 seule diminue la sensibilité aux stéroïdes, tandis que le traitement par IL-4 seule l'augmente. Les lymphocytes

T des patients résistants aux corticoïdes semblent d'ailleurs produire de l'IL-2 en plus grande quantité que ceux des patients sensibles aux corticoïdes (129).

Il semble évident que la résistance aux corticoïdes n'est pas due à une seule voie mais à plusieurs acteurs impliqués. Le NF-κB est un régulateur de la synthèse de cytokines et il a été montré que sa distribution était sensiblement différente chez les sujets atteints de la MC résistants aux corticoïdes.

En effet, chez les sujets sensibles aux corticoïdes, le NF-κB est retrouvé en majorité dans les macrophages de la lamina propria tandis que chez les patients résistants, il serait prédominant dans les cellules épithéliales (130).

4.6.1.1.4 Facteurs génétiques

Le gène MDR1 (multidrug resistance 1) a été étudié dans le contexte d'une résistance aux corticoïdes. En effet de nombreux polymorphismes existent pour ce gène précis et pourraient avoir un lien avec la résistance aux corticoïdes. Chez les patients atteints de MC, l'expression de ce gène est augmentée au niveau des lymphocytes périphériques et des cellules de la muqueuse intestinale (131).

L'expression du gène MDR1 conduit à la production de la glycoprotéine P 170 exprimée dans de nombreux tissus et notamment au niveau du côlon et du jéjunum. Elle permet le transport actif des corticoïdes et d'autres médicaments hors de la cellule (132).

4.6.1.2 Corticodépendance

Malgré l'efficacité relative des corticoïdes dans l'induction de la rémission, une grande proportion de patients (environ 35 %) présente un rebond des symptômes lors de la diminution des doses ou rapidement après l'arrêt du traitement (133).

La corticodépendance est définie par une impossibilité de réduire les doses de corticoïdes en dessous de 10 mg de prednisone ou de prednisolone par jour ou 3 mg de budésonide dans les 3 mois suivant l'instauration de la corticothérapie. Ces patients sont susceptibles de présenter une rechute dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement. La prescription d'un immunosuppresseur est alors indiquée(134).

Une des explications possible pour le fort taux de rechute est le fait que la rémission n'est pas vraiment atteinte lorsque les patients arrêtent le traitement.

En effet, une des limites des essais cliniques dans la MC est le critère d'efficacité principal qui repose souvent sur une diminution du score de l'échelle CDAI. Or cette échelle repose en majorité sur des critères subjectifs. De ce fait, l'échelle CDAI ne permet pas une évaluation exacte de l'activité de la maladie. Une attention particulière devrait être portée aux techniques d'imagerie pour déterminer si les lésions sont toujours actives.

Un score de CDAI <150 ne signifie donc pas obligatoirement que le patient est en rémission (135).

4.6.1.3 Toxicité liée aux corticoïdes

Les effets toxiques des corticoïdes sont nombreux et varient en fonction de différents facteurs comme la voie d'administration, la durée du traitement, la dose utilisée, le sexe et la sensibilité du patient aux corticoïdes.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés lors d'un traitement de courte durée sont des insomnies, des changements d'humeur, un faciès lunaire, des désordres gastro-intestinaux, une asthénie, un appétit augmenté, une élévation de la glycémie et une éruption cutanée acnéiforme.

Un traitement de longue durée à des doses élevées comme dans le traitement de la MC peut conduire à des effets indésirables plus sévères comme l'ostéoporose, l'hypertension, ou encore le développement d'une cataracte.

L'ostéoporose est la première complication musculo-squelettique retrouvée lors d'une corticothérapie au long cours. Les patients souffrant de MICI présentent une prévalence plus élevée de diminution de la densité osseuse par rapport à la population générale et 30 à 45% des patients atteints de MC souffrent d'ostéoporose (136, 137). La physiopathologie de l'ostéopénie dans un contexte de MC n'est pas clairement élucidée mais semble être multifactorielle. Le processus inflammatoire en lui-même peut provoquer une diminution de la densité osseuse. La perte osseuse provoquée par les corticoïdes dépend à la fois de la dose et de la durée de traitement (138).

Le risque d'infection est également augmenté chez les patients sous corticothérapie de longue durée.

De nombreux effets cutanés ont également été rapportés chez les patients traités par des corticoïdes tels qu'un purpura, des télangiectasies, des vergetures. Des éruptions acnéiformes sont couramment retrouvées (139).

Des troubles neuropsychiques variés ont souvent été détectés chez des patients traités par corticoïdes tels que psychoses, dépressions, troubles de la mémoire et de la concentration, insomnies et irritabilité (140).

La prise en charge des patients corticorésistants ou corticodépendants nécessite un traitement par anticorps anti-TNF α associé ou non à des dérivés thiopuriques (azathioprine, 6-MP). Une chirurgie peut être discutée dès le stade précoce.

4.6.2 Echec du traitement par les anticorps anti-TNF α

Dans de nombreux cas, les patients se retrouvent en échec du traitement par anticorps anti-TNF α (141).

Un échec avéré du traitement anticorps anti TNF- α peut correspondre à 3 situations:

- une non réponse primaire,
- une intolérance au traitement,
- une perte de réponse.

Dans la plupart des études la réponse clinique est définie par une réduction du score de CDAI supérieure ou égale à 70 points par rapport au score défini à l'inclusion et la rémission clinique par un score de CDAI inférieur à 150 (112, 142).

Malgré l'efficacité prouvée des anticorps anti-TNF α dans l'induction et le maintien de la rémission clinique dans les maladies inflammatoires de l'intestin, des méta-analyses des essais cliniques randomisés ont montré que la proportion de sujets dont l'état clinique n'est pas amélioré par le traitement reste élevée.

Dans le cas de la MC, le pourcentage global de patients en induction de rémission est de 18 à 48 % à la semaine 4 ; et 25 à 41 % de ces patients connaissent un maintien de la rémission après 1 an de traitement (143).

Ces données indiquent qu'approximativement 80 à 95 % des patients souffrant de MICI soit sont non-répondeurs au traitement par anti-TNF α ou soit ont perdu le bénéfice du traitement en moins d'un an.

4.6.2.1 La non-réponse primaire

La non-réponse primaire consiste en une absence d'amélioration des symptômes lors de la phase d'induction du traitement ; elle doit être déterminée après 8 à 12 semaines de traitement par un anticorps anti-TNF α .

Elle peut être due à différents mécanismes inflammatoires et immunitaires : un rôle d'importance variable du TNF α en fonction des différentes étapes de la maladie, des différences individuelles dans la métabolisation et l'élimination de la molécule, une liaison aux tissus ou aux protéines sériques différente en fonction de l'activité de la maladie ou encore la présence d'anticorps dirigés contre les anti-TNF α .

Le facteur de réponse le plus prédictif au traitement par un anticorps anti-TNF α est une maladie récente et inflammatoire, mais non sténosée. Les patients souffrant de la maladie depuis plus longtemps peuvent présenter des symptômes d'origine non-inflammatoire liés aux sténoses, à une colonisation par des bactéries ou à des troubles de la motilité intestinale. Ces patients ne sont alors pas répondeurs à un traitement anti-inflammatoire.

D'autres facteurs prédictifs de réponse sont une maladie localisée au niveau du côlon, de sévérité modérée, et un sujet non-fumeur.

En situation réelle, 11 % des malades atteints de MC sont des non répondeurs primaires à l'infliximab. Il existe des facteurs prédictifs de réponse à un traitement par anti TNF- α (144) : la présence de lésions endoscopiques, une CRP élevée et l'association avec l'azathioprine. En cas de non réponse au traitement d'induction, il peut être proposé de changer d'anticorps anti-TNF α .

Pour limiter le taux d'échec primaire, il est important d'appliquer un schéma d'induction approprié et d'associer un traitement immunosuppresseur chez les patients naïfs.

4.6.2.2. Intolérance aux anticorps anti-TNF α

L'intolérance aux anticorps anti-TNF α comprend les réactions d'hypersensibilité sévère qui peuvent avoir des manifestations cutanées, circulatoires ou respiratoires. Les anti-TNF α peuvent également favoriser le développement d'infections sévères. Après la guérison de cette infection par un traitement antibiotique ou antiviral, le traitement par anticorps anti-TNF α peut être repris.

Les anticorps anti-TNF α sont également susceptibles d'induire des lésions cutanées de type eczéma ou psoriasis qui sont sans gravité mais qui doivent être traitées dans la majorité des cas. Il existe cependant des lésions qui sont résistantes au traitement symptomatique et qui nécessitent l'arrêt du traitement par l'anti-TNF α utilisé.

4.6.2.3 Perte de réponse aux anticorps anti-TNF α

Enfin une perte de réponse peut survenir. La perte de réponse affecte 30 à 50% des malades atteints de MC pendant la première année de traitement (145, 146).

La non-réponse secondaire, ou perte de réponse, aux anticorps anti-TNF α correspond à une réponse initiale au traitement par anticorps anti-TNF α mais qui est suivie par une perte de la réponse clinique (score CDAI >150 ou diminution du score < 70 par rapport à l'induction) (143).

La perte de réponse peut être liée à des différences interindividuelles concernant la biodisponibilité ou la pharmacocinétique du produit ce qui conduit à des concentrations inadaptées du produit. Il peut s'agir d'une augmentation de l'immunogénicité ou de facteurs qui augmentent la clairance du produit (demi-vie de circulation diminuée ou élimination accélérée dans les maladies très actives).

Elle est due à une immunisation, une clairance accélérée ou à la production de cytokines pro-inflammatoires différentes du TNF α . En cas de perte de réponse secondaire lors du traitement d'entretien, il est recommandé de modifier le schéma d'administration avant de changer de molécule. Après épuisement d'un anticorps anti-TNF α , un traitement par l'autre anticorps anti-TNF α peut être envisagé, mais son efficacité est souvent moins bonne.

Une des causes de perte de réponse est l'apparition d'anticorps dirigés contre les anticorps anti-TNF α (147).

Pour l'infliximab et dans l'indication de la maladie de Crohn, cette immunisation survient chez 10 à 15% des malades traités régulièrement et chez 50% des patients ayant reçu un traitement épisodique (112).

La présence de ces anticorps est susceptible de diminuer la réponse au traitement et d'augmenter le risque de réactions d'hypersensibilité lors de l'administration du produit.

La présence d'anticorps dirigés contre l'anticorps anti-TNF α peut être transitoire et dans ce cas ne pas avoir d'impact sur l'efficacité du traitement, mais les anticorps peuvent également être persistant et conduire alors à une perte de réponse dans la majorité des cas. Cette dernière catégorie d'anticorps est plus susceptible de se développer au cours de la première année de traitement (116, 148).

Dans tous les cas, la non-réponse primaire ou la perte de réponse doit être évaluée en tenant compte des signes cliniques, de leur évolution et des paramètres biologiques afin de confirmer que les symptômes sont dus à une maladie inflammatoire de l'intestin active et non à une sténose, une infection ou un syndrome du côlon irritable. Si une complication est suspectée, des examens d'imagerie peuvent être nécessaires. Il est utile de vérifier l'absence d'infection à *Clostridium difficile*. Si des biomarqueurs tels que la CRP et la calprotectine fécale sont normaux, il peut s'avérer utile de réaliser une endoscopie afin de vérifier l'activité de la maladie (149).

En cas d'échec du traitement à un anticorps anti-TNF α , il est possible de commencer un traitement par l'autre anticorps anti-TNF α disponible en Europe. Toutefois la majorité des essais a montré que les taux de réponse étaient moins bons chez les patients ayant déjà reçu un anticorps anti-TNF α que chez les patients naïfs (150).

C'est dans ce contexte de patients en échec thérapeutique qu'il est intéressant de se tourner vers les nouvelles options thérapeutiques en développement qui seront développées dans la partie suivante.

Un mécanisme d'action différent de celui des molécules biologiques actuellement sur le marché pourrait permettre de pallier le manque d'efficacité du traitement par les anticorps

anti-TNF α et d'apporter une solution thérapeutique aux patients souffrant de la MC en échec de traitement médicamenteux. Ainsi pourrait-on éviter ou retarder la prise en charge chirurgicale de la MC.

5. Molécules chimiques et biologiques en cours de développement

De nombreuses molécules, chimiques ou biologiques, sont actuellement en cours de développement compte tenu d'un besoin thérapeutique encore non couvert dans la MC. Les médicaments de thérapie innovante sont également étudiés.

La figure 7 représente le mode d'action de certaines classes de molécules actuellement développées : les anticorps anti-MadCAM, les anticorps anti-intégrines $\alpha 4\beta 7$. Les mécanismes d'action des familles de molécules en développement seront détaillés par la suite.

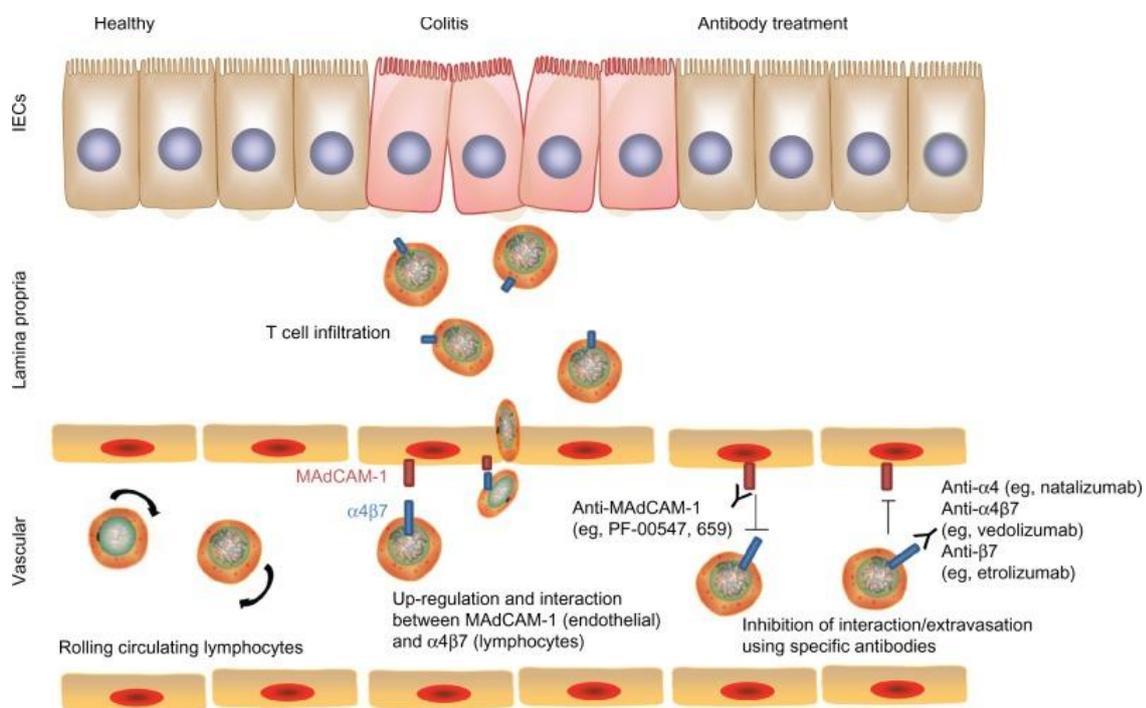


Figure 7: Les principaux modes d'action des molécules biologiques en développement dans la MC en 2014 (151)

5.1 Molécules chimiques

Le tofacitinib, molécule en développement par la compagnie Pfizer (figure 8), est connu sous le nom commercial Xeljanz®. L'autorisation de mise sur le marché de Xeljanz® dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde a été refusée par l'EMA le 26 avril 2013 compte tenu du rapport bénéfice-risque insuffisant (152).

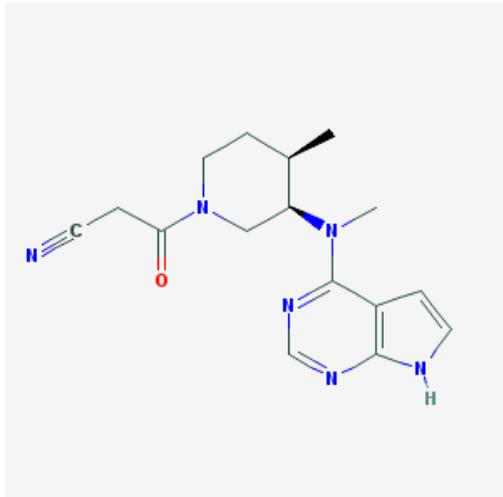


Figure 8 : Structure moléculaire du tofacitinib (153)

Cependant le tofacitinib est actuellement en développement clinique, en phase 2 pour une indication dans la MC. C'est un inhibiteur de Janus kinase (JAK). La JAK est une enzyme intracellulaire. Le tofacitinib inhibe préférentiellement JAK 3 et JAK 1 ce qui bloque les voies de signalisation des interleukines 2,4, 7, 9,15 et 21 (154).

Le tofacitinib est un immunosuppresseur par blocage de l'action des enzymes qui interviennent dans le processus d'inflammation par plusieurs voies de signalisation cellulaire.

Le tofacitinib est ainsi censé diminuer l'inflammation et les autres symptômes de la MC (155).

5.2 Molécules biologiques

Les molécules biologiques actuellement en développement appartiennent toutes à la classe des anticorps monoclonaux.

5.2.1 Anticorps anti MadCAM

Le laboratoire PFIZER développe actuellement un inhibiteur de MadCAM, appelé expérimentalement PF-00547659. Cette molécule est étudiée en études cliniques de phase 2 pour le traitement de la MC et pour la RCH également. C'est un anticorps monoclonal entièrement humain IgG2K hautement sélectif et spécifique de MadCAM présente sur les cellules endothéliales (156). MadCAM est impliquée dans la colonisation des tissus lymphoïdes associés à l'intestin par des leucocytes (36).

Il permet d'inhiber la migration des cellules inflammatoires dans la muqueuse intestinale. MadCAM se fixe aux intégrines $\alpha 4\beta 7$. Les anticorps anti-intégrines seront abordés ultérieurement (155,157).

Les résultats précliniques ont permis de démontrer que PF-00547659, grâce à son mécanisme d'action permettait de diminuer la sévérité de la maladie (157).

De premières publications cliniques ont mis en évidence la sélectivité de PF-00547659 pour le tractus gastro-intestinal, en effet ce dernier n'a aucun effet sur les lymphocytes présents dans le liquide cébrospinal (158).

5.2.2 Anticorps anti-interleukine

Plusieurs anticorps monoclonaux permettent d'inhiber les interleukines, cytokines impliquées dans les phénomènes de l'inflammation.

- Le tralokinumab, développé par AstraZeneca, est un anticorps monoclonal humain recombiné anti-IL-13. Les études de phase IIa sont en cours. Cet anticorps est évalué en tant que traitement pour les patients présentant une MC active modérée à sévère (159).
- Un anticorps anti-interleukine-6, dénommé expérimentalement PF-0423692, est actuellement en études cliniques de phase 2 par le laboratoire Pfizer. Cet anticorps

anti-IL 6 permet d'inhiber le déclenchement de la phase inflammatoire aigüe, d'où une diminution la production de protéine C réactive et de l'induction de la différenciation Th 17. Cet anticorps est étudié dans la MC ainsi que dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde (160).

- Un anticorps monoclonal humain recombiné anti-interleukine-21, connu sous le nom expérimental NN 8828 est en études cliniques de phase 2 par le laboratoire NovoNordisk (161).
- L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 K anti interleukine 12/23, entièrement humain, produit par une lignée cellulaire murine de myélome en utilisant une technique d'ADN recombinant. Cet anticorps est déjà autorisé et commercialisé sous le nom commercial Stelara® pour les indications de psoriasis en plaques et de rhumatisme psoriasique. L'ustekinumab est développé par le laboratoire Centocor. L'ustekinumab est actuellement entre les phases 2 et 3 du développement clinique dans la MC.

Cet anticorps monoclonal entièrement humain se lie à la sous-unité protéique p40 commune aux interleukines (IL)-12 et IL-23.humaines L'ustekinumab inhibe l'activité biologique de l'IL-12 et de l'IL-23 humaines en empêchant la p40 de se lier au récepteur protéique IL-12R β 1 exprimé à la surface des cellules immunitaires, notamment les cellules Natural Killer (NK) et lymphocytes Th1. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leur récepteur cellulaire de surface, l'IL-12R β 1. Il est donc peu probable que cet anticorps contribue à la cytotoxicité par le complément ou par les anticorps vis-à-vis des cellules comportant des récepteurs de l'IL-12 ou de l'IL-23. L'IL-12 et l'IL-23 sont des cytokines hétérodimériques sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes activées telles que les macrophages et les cellules dendritiques. Chacune de ces cytokines participe à des fonctions immunitaires différentes ; l'IL-12 stimule les cellules NK et conduit à la différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocyte Th1; l'IL-23 induit la différenciation en lymphocyte Th17. Une anomalie de la régulation de ces deux cytokines a été associée à des maladies dysimmunitaires, telles que la MC (162).

- Un anticorps monoclonal humain uniquement dirigé contre l'IL-23 est actuellement co-développé par les laboratoires Amgen et AstraZeneca. Cet anticorps, connu sous les deux noms expérimentaux AMG 139 et MEDI 2070 est en étude clinique de phase 2. Il est développé pour les patients présentant une MC active modérée à sévère ayant échoué au traitement par anti-TNF α ou développant une intolérance aux anti-TNF α (163).

Le principal défaut des traitements décrits est le caractère pléiotrope de leur cible. En effet les cytokines sont produites par plusieurs catégories de cellules et agissent sur différents types cellulaires. C'est pour cela que l'inhibition d'une famille d'interleukine ne sera pas sélective des effets souhaités sur la MC et entraînera de nombreux effets indésirables.

Des essais cliniques précédents réalisés dans la MC avec des produits similaires (anticorps anti IL-10 et anticorps anti-IL11) n'ont pas permis de répondre aux espoirs fondés (164,165).

5.2.3 Anticorps anti-LIGHT

Cet anticorps est le premier de sa classe à être développé. Il se trouve actuellement en phase 1 et est le fruit d'une collaboration entre Sanofi et Kyowa Hakki Kirin. Il est connu sous le nom expérimental SA R252067.

LIGHT (Lymphotoxin-like, exhibits Inducible expression, and competes with HSV Glycoprotein D for HVEM, a receptor expressed by T lymphocytes) appartient à la grande famille des TNF. Les molécules appartenant à la famille des TNF ont un rôle clé dans l'inflammation car elles participent à l'activité des lymphocytes T, des cellules NK et des monocytes.

L'anticorps anti-LIGHT en développement se présentera comme un agent immunosuppresseur avec un nouveau mode d'action (166).

5.2.4 Anticorps anti intégrine $\alpha 4\beta 7$

L'intégrine $\alpha 4\beta 7$ est un acteur essentiel de l'adhérence lymphocytes-cellule endothéliale, ce qui permet par la suite la colonisation des tissus lymphoïdes associés à l'intestin par les lymphocytes (36).

Il existe actuellement deux anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ en développement.

- Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Il est administré par injection intra-veineuse. Le vedolizumab se lie de façon spécifique à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ au niveau de la muqueuse intestinale. Ceci entraîne l'inhibition de la liaison de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ à la molécule d'adhérence MadCAM-1, qui est préférentiellement exprimée au niveau des vaisseaux sanguins et lymphatiques du tractus gastro-intestinal. Le vedolizumab est développé par le laboratoire japonais Takeda (167).
- Les laboratoires AMGEN et AstraZeneca développent conjointement un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Cet anticorps est connu sous les noms expérimentaux AMG181 et MEDI 7123 et sous la dénomination abrilumab. Cet anticorps a le même mécanisme d'action que celui du vedolizumab. Les études cliniques de phase 2 sont en cours dans les indications de la MC et de la RCH. Une administration par voie sous-cutanée est prévue pour cet anticorps (168,169).
Le mécanisme d'action des anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ sera détaillé ultérieurement.

5.2.5 Anticorps anti -NKG2D

Le laboratoire NovoNordisk développe un anticorps monoclonal humain recombiné ciblant le récepteur NKG2D exprimé sur les cellules NK ainsi que les lymphocytes T. Le ligand naturel de NKG2D est surexprimé sur les tissus épithéliaux présentant une inflammation (170).

Cet anticorps, connu sous le nom expérimental NN 8555, est en phase 2b de développement clinique. NN 8555 est destiné aux patients ne répondant pas aux traitements existants (171).

5.3 La thérapie cellulaire

Un autre candidat en développement dans le traitement de la MC est le remestemcel connu sous le nom commercial Prochymal[®], commercialisé par Osiris Therapeutics, Inc. Ce produit est actuellement commercialisé dans l'indication de la GvHD (maladie du greffon contre l'hôte).

Le remestemcel est une suspension de cellules souches adultes mésenchymateuses en cours d'évaluation pour le traitement de la MC de forme modérée à sévère. Une étude de

phase III, débutée en mai 2007, évalue la sécurité et l'efficacité de Prochymal® chez des patients ayant une forme active modérée à sévère de la MC en échec thérapeutique (corticoïdes, immunosuppresseur et au moins un médicament biologique) ou intolérants aux traitements antérieurs. Les cellules souches mésenchymateuses semblent apporter une amélioration dans les maladies inflammatoires en ciblant directement les sites concernés. Le remesetemcel permet de diminuer l'inflammation en diminuant la production de TNF α et de cytokines pro-inflammatoires, en produisant des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4 et l'IL-10, en bloquant la prolifération et l'activation des cellules T et en augmentant la sécrétion de certains facteurs de croissance qui stimuleront les tissus sains (172).

6 Cas particuliers des anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$: un mécanisme d'action innovant

6.1 Introduction

Parmi toutes les molécules actuellement en développement dans l'indication de la MC, les anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ ont fait naître de grands espoirs de par leur nouveau mode d'action spécifique du tractus gastro-intestinal. La notion de spécificité de l'anticorps est très importante en vue de l'obtention d'un rapport bénéfice-risque optimal car une spécificité élevée permet notamment de réduire les effets indésirables.

Il existe actuellement deux anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ en développement :

- le vedolizumab développé par le laboratoire Takeda
- un anticorps développé conjointement par les laboratoires Amgen et AstraZeneca sous les noms AMG 181 MEDI 7183

6.2 Le mécanisme d'action de l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$

Les anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ actuellement développés sont des IgG humaines pour AMG 181/ MEDI 7183 ou humanisés pour le vedolizumab.

Un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ cible de façon spécifique l'intégrine homodimère $\alpha 4\beta 7$, ce qui inhibe sa liaison avec la molécule d'adhérence MAdCAM-1. Il en résulte une perturbation des mécanismes de recrutement et d'adhérence des lymphocytes T dans le tissu intestinal inflammatoire avec une diminution de l'inflammation et la prévention de la récurrence du phénomène inflammatoire. Les mécanismes d'adhérence et de recrutement sont illustrés dans la figure 9.

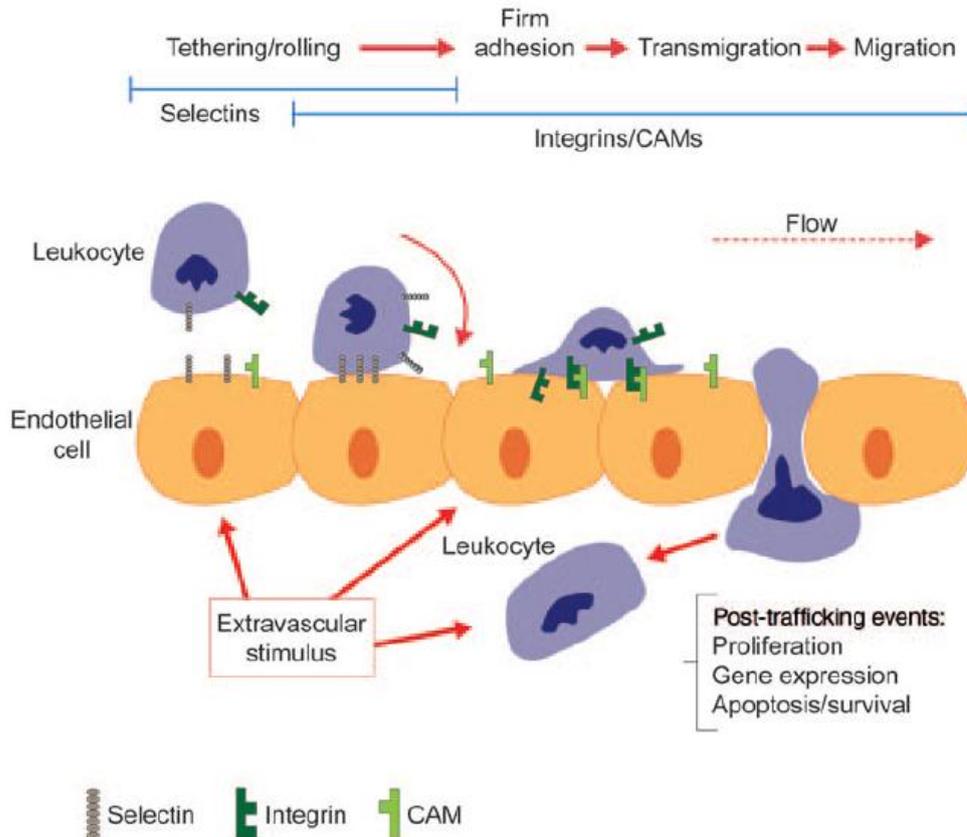


Figure 9: Mécanisme d'adhérence et de recrutement des lymphocytes au cours de l'inflammation(173)

6.2.1 Les lymphocytes

Les lymphocytes T ont un rôle central dans la pathogénèse des MICI, particulièrement dans la MC. Leur migration du compartiment vasculaire jusqu'aux tissus intestinaux est régulée par toute une série de molécules d'adhérence, les intégrines, qui représentent des cibles pour le développement de nouveaux médicaments (173,174).

6.2.2 Les intégrines

Les intégrines sont des glycoprotéines hétérodimériques qui ont un rôle essentiel dans l'adhérence des leucocytes, leur passage à travers l'endothélium vasculaire et leur migration dans l'environnement extracellulaire (35).

Les intégrines constituent une famille de récepteurs transmembranaires composés de sous-unités α et β associées de façon non covalente.

Avec 8 types de sous-unités α et 18 de sous-unités β , de nombreuses combinaisons sont possibles, ce qui permet une haute spécificité des récepteurs (175). La liaison aux intégrines a été mise en relation avec le phénomène d'inflammation, le processus de cicatrisation et la croissance cellulaire, et aurait un rôle dans l'immunité innée et acquise

La sous-unité α est responsable de la spécificité de la liaison entre le lymphocyte et la cellule endothéliale et permet ensuite l'adhérence du lymphocyte, son roulement sur l'endothélium vasculaire intestinal et la migration qui en découle à travers la barrière endothéliale. La sous-unité β a, quant à elle, un impact sur les voies de signalisation.

L'intégrine $\alpha 4$ est largement exprimée à la fois dans le tissu intestinal et dans le tissu cérébral où elle est présente sur la plupart des lymphocytes T de la lamina propria et des plasmocytes sécrétant d'IgA dans ces deux organes. Cette sous-unité peut s'associer aux sous-unités $\beta 1$ et $\beta 7$.

L'intégrine $\alpha 4\beta 1$ est principalement exprimée sur les lymphocytes T et les monocytes, mais également sur les cellules du tissu conjonctif et joue un rôle important dans la migration des lymphocytes au niveau cérébral. Elle a été impliquée dans la pathogénèse de l'allergie et des maladies auto-immunes. Cette intégrine se lie à la superfamille des « vascular cell adhesion molecule- » (VCAM-), notamment VCAM-1 (36,37).

L'intégrine $\alpha 4\beta 7$ a une certaine similarité avec l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ mais possède la particularité de reconnaître la molécule MAdCAM1, molécule importante pour la migration des lymphocytes T vers les tissus muqueux.

En effet, MAdCAM-1 permet l'acheminement des lymphocytes T porteurs de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ vers l'intestin et est exprimée en majorité au niveau de l'endothélium vasculaire de la lamina propria intestinale, des ganglions lymphatiques mésentériques et des plaques de Peyer. La liaison de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ à la protéine MadCAM-1 est illustrée dans la figure 10.

L'activation de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ se fait en présence de magnésium. L'intégrine $\alpha 4\beta 7$ est exprimée à la surface du lymphocyte T. Son activation permet l'interaction avec la protéine d'adhérence MadCAM-1, exprimée quant à elle à la surface de l'endothélium vasculaire de la lamina propria intestinale. Le lymphocyte T est ainsi acheminé au tissu intestinal.

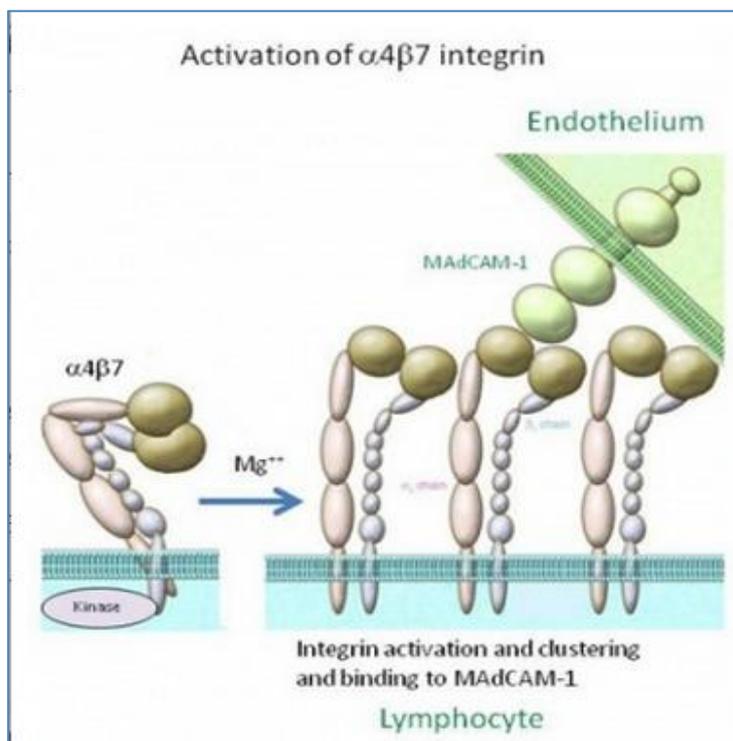


Figure 10: Interaction de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et MAdCAM-1 (176)

Chez les patients atteints de MC et de RCH, l'expression de MAdCAM-1 est supérieure à celle des patients sains (37).

L'intégrine $\alpha 4\beta 7$ est fortement exprimée dans la sous population de cellules T CD4+ CD45RA mémoires à l'intérieur de l'intestin, or ces cellules sont connues pour jouer un rôle important dans la pathogenèse de la MC (177).

Des études ont montré que l'interaction entre MAdCAM-1 et l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ aurait un rôle central dans l'acheminement des cellules T. Le blocage de cette interaction pourrait réduire l'infiltration intestinale par les CD4+ CD45RA et par conséquent améliorer l'inflammation intestinale et les signes cliniques liés à cette inflammation (177).

On peut donc supposer qu'un produit capable de perturber l'interaction entre MAdCAM-1 et l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ pourrait diminuer l'activité de la maladie chez les patients atteints de MC.

6.2.3 Importance de la spécificité pour la sous-unité $\alpha 4\beta 7$

La sous-unité $\alpha 4$ est exprimée au niveau des tissus cérébraux et intestinaux, la sous-unité $\alpha 4\beta 1$ au niveau du tissu conjonctif, et enfin la sous-unité $\alpha 4\beta 7$ est spécifique du tissu gastro-intestinal. La spécificité de l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ pour le tissu intestinal a été mise en évidence par de tests de réactivité croisée (178).

Aucun autre tissu, comme le tissu cardiaque ou cérébral, n'exprime l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. L'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ ne peut donc pas se fixer sur ces tissus.

Le natalizumab, connu sous le nom commercial Tysabri®, est le premier anticorps ciblant les intégrines à avoir été commercialisé. Le natalizumab est spécifique de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$. Dans les essais cliniques un effet indésirable très grave a été observé chez plusieurs patients atteints de la MC : le développement de leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) due à une réactivation du virus JC. Cet effet indésirable peut être du à l'utilisation d'un traitement immunosécificatif, mais il n'avait jamais été observé dans la MC avant l'utilisation du natalizumab (179).

Même si l'efficacité du natalizumab à diminuer de l'inflammation chez les patients atteints de MC a été prouvée, les résultats cliniques ont démontré qu'un anticorps spécifique de la sous-unité $\alpha 4$ de l'intégrine pouvait se lier aux intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$ et par conséquent avoir un effet au niveau intestinal mais aussi au niveau cérébral (180).

Un meilleur ciblage de l'inhibition de la migration des leucocytes au niveau de l'intestin uniquement a donc été souhaité afin de diminuer le risque de LEMP. Le ciblage des deux sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 7$ permet d'augmenter la spécificité des anticorps de façon à ce que l'inhibition ait lieu uniquement au niveau de l'intestin.

6.2.4 Actualités sur les anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$

Le 20 mai 2014, la FDA a autorisé le vedolizumab sous forme injectable dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme modérée à sévère de rectocolite hémorragique et d'une forme modérée à sévère de la MC, en cas d'échec des traitements standards (corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNF α).

L'efficacité et la sécurité du vedolizumab ont été établies lors de trois essais cliniques incluant environ 1500 patients en échec thérapeutique (181).

Les études contre placebo ont montré que de nombreux patients obtenaient une réponse clinique ainsi qu'une rémission clinique, sans l'administration de corticoïdes.

Les principaux effets indésirables survenus lors des études cliniques sont des maux de tête, des douleurs articulaires, des nausées et de la fièvre. Les risques les plus graves associés à l'utilisation du vedolizumab sont les infections, les réactions d'hypersensibilité, les interactions par la perfusion, et l'hépatotoxicité.

Lors des essais cliniques, aucun cas de LEMP n'a été identifié, mais les professionnels de santé sont cependant informés de l'importance de la surveillance de signes neurologiques (182).

Le Comité européen des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a rendu un avis positif pour le vedolizumab le 20 mars 2014. Les indications autorisées sont le traitement des formes modérées à sévères de la rectocolite hémorragique ainsi que de la MC après échec aux traitements standards.

Le rapport bénéfice-risque a été jugé favorable par le CHMP. L'opinion du CHMP a été envoyée à la Commission européenne en vue de l'adoption de la décision pour la mise sur le marché sur l'ensemble du territoire européen (183, 184).

Le laboratoire Takeda a reçu, le 22 mai 2014 de la Commission Européenne l'autorisation de mise sur le marché du vedolizumab dans le cadre du traitement de la MC (185).

L'EMA recommande que le vedolizumab ne soit prescrit que par les professionnels de santé spécialisés dans le diagnostic et le traitement de la RCH et de la MC.

Deux essais cliniques de phase 3 sont en cours au Japon(186).

Il s'agit d'essais multicentriques, contrôlés contre placebo, en double aveugle en groupe parallèles, dont les objectifs sont d'évaluer l'efficacité, la sécurité ainsi que la pharmacocinétique du vedolizumab à la fois en phase d'induction et en phase d'entretien dans la MC et la RCH (167).

L'anticorps AMG 181/MEDI7123 développé par le laboratoire AMGEN est actuellement en cours d'études cliniques de phase 2.

Les résultats, publiés début 2014, des études de première administration chez le volontaire sain sont encourageants pour la poursuite des études de phase 2. En effet cet anticorps

paraît être bien toléré chez les volontaires sains ; de plus les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sont favorables à la réalisation des études chez les sujets atteints de la MC (178,186).

Des différences se dessinent entre le vedolizumab et AMG181-MEDI7123 quant à leur nature et leur mode d'administration.

Le vedolizumab est une immunoglobuline humanisée tandis que l'anticorps AMG 181 est un anticorps humain. L'anticorps humanisé pourrait entraîner une immunogénicité responsable d'une diminution de l'efficacité et d'hypersensibilité.

L'anticorps AMG 181 est étudié pour une administration par voie sous-cutanée alors que le vedolizumab a été autorisé pour une administration par perfusion intraveineuse

L'anticorps développé par le laboratoire Amgen semble donc présenter deux avantages par rapport au vedolizumab : la nature humaine et l'administration par voie sous-cutanée.

Cependant le vedolizumab est déjà autorisé par les autorités de santé américaines (FDA) et européennes (EMA). Nous pouvons nous demander comment l'anticorps développé par le laboratoire Amgen pourra se faire une place sur le marché compte tenu du retard de son développement clinique par rapport au concurrent.

Conclusion

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui se caractérise par une alternance de phases de poussées et de rémission. Elle est multifactorielle et sa physiopathologie est influencée par une susceptibilité génétique, une flore intestinale altérée et un dysfonctionnement immunitaire. Tous les mécanismes qui provoquent cette maladie ne sont pas encore tous élucidés. Les symptômes de cette maladie ont un impact important sur la qualité de vie des patients et son évolution est souvent grave et peut aboutir à un cancer du colon.

Actuellement chez de nombreux patients les symptômes ne sont pas contrôlés par les traitements conventionnels comprenant les traitements d'inductions de rémission et de maintien de la rémission. Les deux phases de traitement présentent aujourd'hui des limites pour de nombreux patients avec l'apparition de phénomènes de corticorésistance, de corticodépendance et d'échecs des traitements par les anticorps anti-TNF α .

C'est dans ce contexte que de nombreux laboratoires pharmaceutiques développent de nouvelles molécules chimiques et surtout des molécules issues des biotechnologies pour pallier ce besoin thérapeutique.

Des anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ indiqués dans la MC sont notamment développés par deux laboratoires différents. Le mécanisme d'action innovant des anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ ainsi que leur spécificité pour le tractus gastro-intestinal en font des traitements très attendus pour tous les patients se retrouvant en situation d'échec thérapeutique. Ces anticorps pourraient être développés pour l'induction et le maintien de la réponse clinique chez des patients adultes avec une maladie de Crohn active modérée à sévère et qui ont une réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance à une des thérapies conventionnelle ou à un inhibiteur du TNF- α . L'Entyvio® (vedolizumab) a d'ailleurs obtenu une AMM européenne et américaine dans le courant du mois de mai 2014. Le laboratoire qui développe le second anticorps avec ce mécanisme d'action devra donc se positionner face à son concurrent en mettant notamment en valeur les caractéristiques intrinsèques de son médicament comme sa composition entièrement humaine qui permet une administration sous-cutanée.

Bibliographie

- (1) Lapaquette P, Brest P, Hofman P et al. Etiology of Crohn's disease : many roads lead to autophagy. *J Mol Med (Berl)*. 2012; 90(9): 987-96.
- (2) J Satsangi, M S Silverberg, S Vermeire, and J-F Colombel. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55(6): 749–753.
- (3) Sartor RB. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and Ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3(7): 390-407.
- (4) Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(1): 91-9.
- (5) Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G et al. Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 1867-74.
- (6) Franke A, McGovern D, Barrett J. Meta-Analysis Increases to 71 the Tally of Confirmed Crohn's Disease Susceptibility Loci. *Nat Genet*. 2010; 42(12) : 1118-1125.
- (7) Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, et al. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet*. 2006; 367 : 1271-84.
- (8) Esmaily H, Vaziri-Bami A, Miroliaee AE et al. The correlation between NF-κB inhibition and disease activity by coadministration of silibinin and ursodeoxycholic acid in experimental colitis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011; 25(6): 723-33.
- (9) Petnicki Ocwieja T, Hrncir T, Liu YJ et al. NOD2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 15813-8.
- (10) Farmer RG, Michener WM. Association of inflammatory bowel disease in families. *Front Gastrointest Res*. 1986; 11: 17-26.
- (11) International HapMap Project Database of genes associated with human disease and response to pharmaceuticals.[en ligne]. [Consulté le 05/05/2014]. Disponible sur <<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>>.

- (12) P. Henderson, J Satsangi. Genes in inflammatory bowel disease: lessons from complex diseases. *Clin Med*. 2011; 11(1): 8-10.
- (13) Rivas MA, Beaudoin M, Gardet A, et al. Deep resencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2011; 43(11): 1066-73.
- (14) Henckaerts L, Cleynen I, Brinar M, et al. Genetic variation in the autophagy gene ULK1 and risk of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:1392–1397.
- (15) Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2007 ; 39:830–832.
- (16) Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, et al. Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell*. 2010; 141:1135–45.
- (17) Wallace LK, Zheng BL, Kanasawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(1): 6-21.
- (18) Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol*. 2005; 174: 4453-4460.
- (19) Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology*. 2003; 124: 140-146.
- (20) Abraham C, Cho JH. Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 641-650.
- (21) Sartor RB and Hoentjen F. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in intestinal innate immune cells. *Mucosal Immunology*. 2005; 2: 681–701.
- (22) Jones SC, Banks RE, Haidar A et al. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995; 36: 724-730.

- (23) Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y et al. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(1): 6-21.
- (24) Baklien K, Brandtzaeg P. Comparative mapping of the local distribution of immunoglobulin-containing cells in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 1975; 22:197–209.
- (25) Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007; 448:427–34.
- (26) Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol*. 1997; 150:823–32.
- (27) Berrebi D, Besnard M, Fromont-Hankard G, et al. Interleukin-12 expression is focally enhanced in the gastric mucosa of pediatric patients with Crohn's disease. *Am J Pathol*. 1998; 152:667–72.
- (28) Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006; 314:1461–3.
- (29) Brand S. Crohn's Disease : Th1, Th17 or both ? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009; 58(8) : 1152-67.
- (30) Zhang Z, Zheng M, Bindas J, et al. Critical role of IL-17 receptor signaling in acute TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:382–8.
- (31) Scaldaferrri F, Sans M, Vetrano S et al. Crucial role of protein C pathway in governing microvascular inflammation in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*. 2007; 117 : 1951-60.
- (32) Danese S, de la Motte C, Sturm A, et al. Platelets triggers a CD40-dependent inflammatory response in the microvasculature of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003 ; 124 : 1249- 64.

- (33) Pooley N, Ghosh L, Sharon P. Up regulation of E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 differs between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1995; 40(1): 219-25.
- (34) Schurmann GM, Bishop AE, Facer P et al. Increase expression of cell adhesion molecule P selectin in active inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995 ; 36 : 411-18.
- (35) Berlin C., Bargatze R.F., Campbell, J.J. et al. α 4 integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell.* 1995; 80: 413-22.
- (36) Salmi M, Jalkanen S. Lymphocytes homing to the gut: attraction, adhesion and commitment. *Immunol Rev.* 2005; 206 : 100-103.
- (37) Williams IR. Chemokine receptors and leukocyte trafficking in the mucosal immune system. *Immunol Res.* 2004; 29: 283–292.
- (38) Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, and et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol.*1997; 151: 97–110.
- (39) Souza HS, Elia CC, Spencer J, MacDonald TT. Expression of lymphocyteendothelial receptor-ligand pairs, alpha4beta7/MAdCAM-1 and OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1999; 45: 856–863.
- (40) Marteau P, Lepage P, Mangin I, et al. Gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20:18–23.
- (41) Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12 : 106–111.
- (42) Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. Highthroughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut.* 2008; 57:1605–1615.
- (43) Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004; 127(2): 412-21.

- (44) Martinez-Medina M, Aldeguer X, Lopez-Siles M, et al. Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 872–882.
- (45) Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest*. 2007 ; 117:1566–74.
- (46) Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. 2003;52:237–242
- (47) Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis – an overview. *J Physiol Pharmacol*. 2009 Dec; 60 Suppl 6 : 61-71.
- (48) Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009 ; 137:495–501.
- (49) Zhang YZ, Li YY. Inflammatory Bowel Disease : Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014 ; 20(1) : 90-9.
- (50) Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 481-96.
- (51) Goodhand JR, Greig FI, Koodun Y et al. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18(7): 1232-9.
- (52) Collège des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Hépatogastro-Entérologie. 1^{ère} édition. Paris : Elsevier Masson ; 2009.
- (53) De Singly B, Camus M. Hépatogastro-entérologie. 1^{ère} édition. Paris : Maloine ; 2010.
- (54) Best WR, Becktel JM, Singleton JW et al. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology*. 1976; 70:439-44.
- (55) Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*.1980; 1: 154.

- (56) Stange EF, Travis SPL, Vermeire S. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : definitions and diagnosis. *Gut*. 2006 ; 55(Suppl 1) :i5-i15.
- (57) Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14: 40–6.
- (58) AFA. Maladie de Crohn, Origines et causes. [En ligne]. [Consulté le 13/08/2014]. Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/maladie-de-crohn/c-est-quoi-origines-et-causes.html>.
- (59) Benedini V, Caporaso N, Corazza GR et al. Burden of Crohn's disease : economics and quality of life aspects in Italy. *ClinicoEcon Outcomes Res*. 2012 ; 4: 209-18.
- (60) Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time, based on a systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142(1) : 46-54.
- (61) Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 ;16(1):51-60.
- (62) Loftus Jr E.V, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America/ a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 : 16 :51-60.
- (63) Gismera CS, Aladren BS. Inflammatory bowel diseases : a disease(s) of modern times ? Is incidence still increasing ? *World J Gastroenterol*. 2008; 14(36) : 5491-8.
- (64) D.Kappelman D, R.Moore K, K.Allen Jeffery et al. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(2) :519-25.
- (65) Leong R W.L, Y. Lau J, and J.Y Sung J. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the chinese population. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 ; 10(5) :646-51.

- (66) Victoria C.R, Sasaki L.Y, Nunes H.R.C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwester of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009 ; 46(1) :20-5.
- (67) Lok KH, Hung HG, Ng CH, et al. The epidemiology and clinical characteristics of Crohn's disease in the Hong Kong Chinese population: experiences from a regional hospital. *Hong Kong Med.*2007; 13:436–41.
- (68) Hovde Ø, Moum B. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease : results from observational studies.*World J Gastroenterol.* 2012 ; 18(15) : 1723-31.
- (69) Economou V, Zambeli E, Michopoulos S. Incidence and prevalence of Crohn's disease and its etiological influences. *Annals of gastroenterology.* 2009; 22(3) :158-67.
- (70) Geary RB, Richardson A, Frampton CM et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(10): 936-43.
- (71) Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin. L'impact des malades inflammatoires de l'intestin au Canada, rapport final et recommandations de 2012. [en ligne]. [Consulté le 21/06/2014]. Disponible sur : <http://www.isupportibd.ca/pdf/ccfc-ibd-impact-report-2012-fr.pdf>
- (72) Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *PCNA, Gastroenterol Clin North Am.*1999; 28(2):445-58.
- (73) Markowitz JE. Patterns of complementary and alternative medicine use in a population of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004; 10(5):599-60.
- (74) Patient UK. [en ligne]. [Consulté le 15 mai 2014]. Disponible sur : <http://www.patient.co.uk/doctor/crohns-disease-pro>
- (75) Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N et al. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol.* 2009; 44(7) :659-65.
- (76) Yao T, Matsui T, Hiwatashi.. Crohn's disease in Japan : diagnostic criteria and epidemiology. *Dis Colon Rectum.* 2000;43 (10):S85-93.

(77) Morita N, Toki S, Hirohashi et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. *J Gastroenterol.* 1995; 30 Suppl 8: 1-4.

(78) Steed H, Walsh S, Reynolds N. Crohn's disease incidence in NHS Tayside. *Scott Med J.* 2010; 55(3):22-5.

(79) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Crohn's disease: management in adults, children and young people](#) [en ligne]. [Consulté le 19 mai 2014]. Disponible sur : <<http://www.nice.org.uk/guidance/cg152/resources/nice-publishes-new-guideline-on-crohns-disease>>

(80) La maladie de Crohn. [en ligne]. [Consulté le 16 mai 2014]. Disponible sur ; <<http://www.cmgb.fr/IMG/pdf/Crohn.pdf>>

(81) Chouraki V, Savoye G, Dauchet L et al. The Changing Pattern of Crohn's Disease Incidence in Northern France. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(10):1133-42.

(82) Saro Gismera C, Lacort Fernandez M, Arguelles Fernandez G et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Gijon, Asturias, Spain. *Gastroenterol Hepatol.* 2000; 23(7): 322-7.

(83) Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Carrera-Alonso E, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009; 101:768–72.

(84) L Lakatos, P L Lakatos. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J.* 2006; 82(967): 332–7.

(85) Wilson J, Hair C, Knight R et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia : a prospective population base australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 ; 16 :1550-6.

(86) Australian Crohn's and Colitis association. The economic costs of Crohn's disease and Ulcerative Colitis, 2007. [en ligne]. [Consulté le 12 juin 2014]. Disponible sur :<http://www.crohnsandcolitis.com.au/content/Final_IBD_report_9_June.pdf>

- (87). Pai CG, Khandige GK. Is Crohn 's disease rare in India ? Indian J Gastroenterol. 2000. 19(1) : 17-20.
- (88) Bandyopadhyay S. Crohn's disease: the indian perspective. Med update.2012; 22:419-25
- (89) Univadis. Vidal Recos Online. Crohn (maladie de). [en ligne]. [consulté le 16/01/2014]. Disponible sur : <<http://www.univadis.fr/external/vidal>>
- (90) Guide affection de longue durée ALD n°24 Maladie de Crohn. HAS. Mai 2008
- (91) Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 1^{ère} édition. Bruxelles : Deboeck; 2012.
- (92) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de FIVASA 400 mg cp. Octobre 2013.
- (93) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de ROWASA 1 g cp. Avril 2014.
- (94) Desreumaux P, Ghosh S. Review article : mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid- new evidence. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24(1): 2-9.
- (95) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de PENTASA 1 g cp. Juillet 2014.
- (96) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de SALAZOPYRINE 500 mg cp. Septembre 2013.
- (97) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Entocort 3 mg gél. Novembre 2013.
- (98) Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. Gut. 1997; 41 : 209-14.
- (99) Faubion W, Loftus E, Harmsen W et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2001; 121:255-60.
- (100) Creed TJ and Probert CS. Review article: steroid resistance in inflammatory bowel disease – mechanisms and therapeutic strategies. Aliment Pharmacol Ther.2007; 25(2): 111-22.
- (101) Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. Nature. 1985; 318:635–41.

- (102) Rivers C, Levy A, Hancock J, Lightman S, Norman M. Insertion of an amino acid in the DNA-binding domain of the glucocorticoid receptor as a result of alternative splicing. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4283–6.
- (103) Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J.* 2006; 27: 413-26.
- (104) Jonat C, Rahmsdorf HJ, Park KK, et al. Antitumor promotion and antiinflammation: down-modulation of AP-1 (Fos/Jun) activity by glucocorticoid hormone. *Cell.* 1990; 62: 1189–204.
- (105) Auphan N, DiDonato JA, Rosette C et al. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappaB activity through induction of IkappaB synthesis. *Science.* 1995; 270: 286–90.
- (106) Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut.* 1995;37:674–8.
- (107) Aberra FN, Liechstenstein GR. Review article: Monitoring of immunomodulators in Inflammatory Bowel Disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(4): 307-19.
- (108) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Imurel 50 mg cp. Aout 2013.
- (109) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Purinéthol 50 mg cp. Aout 2013.
- (110) Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P et al. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:74-6.
- (111) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Infliximab 100 mg pdr p sol diluer p perf. Août 2014.
- (112) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;59:1541–9.
- (113) Agnholt, J, Kaltoft, K. Infliximab downregulates interferon-gamma production in activated gut T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Cytokine.* 2001 ; 15 :212-22.

- (114) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350:876–85.
- (115) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Adalimumab 40 mg sol inj. Juillet 2014.
- (116) Colombel JF, Sandborn W, Rutgeerts P. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007; 132(1): 52-65.
- (117) Hwang WYK, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods.* 2005;36:3–10.
- (118) Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies—toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20: 431–5.
- (119) Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II Trial. *Gut.* 2007;56 :1232–9.
- (120) 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: 323–33.
- (121) Yang YX, Lichtenstein MD, Lichtenstein G. Corticosteroids in Crohn's Disease. *Am Coll of Gastroenterology.* 2002; 97(4) :803-23.
- (122) Lichtenstein GR. Approach to corticosteroid-dependant and corticosteroid-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2001; 7 Suppl1 :S23-9.
- (123) Landi B, Anh TN, Cortot A, et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: A prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology.* 1992;102:1647–53.
- (124) Lamberts SW. The glucocorticoid insensitivity syndrome. *Horm Res.* 1996;45:2–4.
- (125) Bantel H, Domschke W, Schulze-Osthoff K. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance. *Gastroenterology.* 2000; 119: 1178–9.

- (126) Matthews JG, Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 1100–8.
- (127) Leung DY, Hamid Q, Vottero A, et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. *J Exp Med*. 1997;186:1567–74.
- (128) Adcock IM, Lane SJ, Brown CR, et al. Differences in binding of glucocorticoid receptor to DNA in steroid-resistant asthma. *J Immunol*. 1995; 154: 3500–5.
- (129) Goleva E, Kisich KO, Leung DYM. A role for STAT5 in the pathogenesis of IL-2-induced glucocorticoid resistance. *J Immunol*. 2002; 169: 5934–40.
- (130) Bantel H, Domschke W, Schulze-Osthoff K, Kaskas B, Gregor M. Abnormal activation of transcription factor NF- κ B involved in steroid resistance in chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 1845–6.
- (131) Ho G, Nimmo E, Tenesa A, et al. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behaviour in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2005; 128: 288–96.
- (132) Farrell RJ, Murphy A, Long A, et al. High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology*. 2000 ;118:279–88.
- (133) Tung J, Loftus EV, Freese D et al. A population-Based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12 :1093-100.
- (134) Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn’s disease. *Gut*. 1995; 35: 360-2.
- (135) Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn’s disease. Evolution on prednisolone. Groupe d’Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990;98:811–8.

- (136) Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, et al. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40:228–33.
- (137) Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology*. 1994;107 :1031–9.
- (138) Compston JE, Judd D, Crawley EO, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1987;28:410–5.
- (139) Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology*. 1979;77:870–82.
- (140) Brown ES, Khan DA, Nejtek VA. The psychiatric side effects of corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83:495–504.
- (141) Danese S, Fiorino G, Reinisch W. Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF- α therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34(1): 1-10.
- (142) Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with antitumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999; 117: 761–9.
- (143) 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: 355–66.
- (144) Faure P, Carbonnel F. Maladie de Crohn : que faire quand tout a échoué ? *Post'U* 2011 ; 149-52.
- (145) Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(9): 987-95.
- (146) Nikolaus S, Raedler A, Kuhbacher T, et al. Mechanisms in failure of infliximab for Crohn's disease. *Lancet*. 2000 ; 356 : 1475-9.

- (147) Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 542–53.
- (148) Van de Casteele N, Gils A, Singh S et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. Am J Gastroenterol. 2013;108:962-71.
- (149) Allez M. Comment prendre en charge un malade en perte de réponse aux anti-TNF? Post'U. 2014 ; 1-5.
- (150) Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. Aliment Pharmacol Ther.2010; 31 : 92-101.
- (151) Lobaton T, Vermeire G, Van Assche et al. Anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(6):579-94
- (152) European Medicines Agency (EMA). Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Xeljanz (tofacitinib). [En ligne]. [Consulté le 17 mai 2014]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002542/WC500146629.pdf>
- (153) PubChem Compound. Tofacitinib . [en ligne].[consulté le 14/08/2014]. Disponible sur <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/chemical/tofacitinib>
- (154) American Pharmacists Association. Tofacitinib : novel JAK inhibitor for RA. [en ligne]. [consulté le 14/08/2014]. Disponible sur : <http://www.pharmacist.com/tofacitinib-novel-jak-inhibitor-ra>
- (155) Pfizer. Pipeline Pfizer du 8 mai 2014. [En ligne].]. [Consulté le 15 mai 2014]. Disponible sur < http://www.pfizer.com/research/science_and_technology/product_pipeline >
- (156) CenterWatch. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of PF-00547659 In Subjects With Crohn's Disease. [en ligne].[consulté le 16 août 2014]. Disponible sur : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01620255>

(157) Pullen N, Molloy E, Carter D et al; Pharmacological characterization of PF-00547659, an anti-human MAdCAM monoclonal antibody. [Br J Pharmacol](#). 2009;157(2):281-93.

(158) Reinish W, Vermeire S, Cataldi F et al. 867 Anti-MAdCAM Monoclonal Antibody PF-00547659 Does Not Affect Immune Surveillance in the Central Nervous System of Crohn's Disease Patients Who Are Anti-TNF Inadequate Responders: Results From the Tosca Study. *Gastroenterology*. 2014.146(5) :1-150.

(159) Astrazeneca. Development pipeline as at 31 march 2014 [en ligne]. [Consulté le 15 mai 2014]. Disponible sur : <<http://www.astrazeneca.com/Research/Our-pipeline-summary>>

(160) Katzka DA¹, Loftus EV Jr, Camilleri M. Evolving molecular targets in the treatment of nonmalignant gastrointestinal disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Sep;92(3):306-20.

(161) NovoNordisk. R&D Pipeline [en ligne]. [Consulté le 15 mai 2014]. Disponible sur <http://www.novonordisk.com/science/pipeline/rd_pipeline.asp >

(162) European Medicines Agency (EMA). Résumé des caractéristiques du produit :Stelara[®] 45 mg solution injectable 23 mai 2014. [en ligne]. [consulté le 18 mai 2014]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf>

(163) US National Institutes of Health [en ligne]. [Consulté le 18 mai 2014]. Disponible sur <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01714726>>

(164) Sands BE, Banks S, Sninsky CA et al. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117: 58-64.

(165) Sands BE, Winston BD, Salzberg B et al. Randomized, controlled trial of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(3): 399-406.

(166) KyowaKirin. Sanofi-Aventis and Kyowa Kirin enter into a collaboration and licensing agreement on an anti LIGH fully human monoclonal antibody. [Consulté le 18 mai 2014]. Disponible sur <http://www.kyowa-kirin.com/kkc/news_releases/pdf/light_release.pdf>

(167) Laboratoire Takeda. R&D Pipeline. [en ligne]. [Consulté le 19 mai 2014]. Disponible sur http://www.takeda.com/research/files/pipeline_20140508_en.pdf

(168) Amgen. Amgen and AstraZeneca Announce Collaboration to Jointly Develop and Commercialize Clinical-Stage Inflammation Portfolio. [en ligne]. [Consulté le 15 mai 2014]. Disponible sur : http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?releaseID=1679295

(169) US National Institutes of Health [en ligne]. [Consulté le 19 mai 2014]. Disponible sur <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01696396>

(170) LARVOL DELTA. Efficacy and safety of NNC0142-0002, a novel human monoclonal antibody targeting NKG2D: A randomized, double-blind, single dose phase 2 trial in patients with Crohn's disease. [En ligne]. [Consulté le 15 août 2014]. Disponible sur : <http://delta.larvol.com/NewsItem/Default.aspx?NewsItemID=47cd7850-a23f-49dd-8a37-89558a9056ab&ts=635436888698812000>

(171) Biocentury BCIQ . Anti-NKG2D (NN8555). [en ligne]. [consulté le 18 mai 2014]. Disponible sur : <http://www.biocentury.com/products/anti-nkg2d>

(172) Adcomm Bulletin Thomson Reuters. Today's Headline : Takeda's Entyvio Endorsed for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. 2013.[en ligne]. [consulté le 16 mai 2014]. Disponible sur: <http://uk.reuters.com/article/2014/05/28/us-takeda-pharm-drug-europe-idUKKBN0E803120140528>

(173) Gosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Ther adv Gastroenterol*. 2010; 3(4): 239-58.

(174) Craig I. Modifying T-Cell trafficking to the intestinal as a potential management for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 ;21(7) : 975-84.

(175) Srichai MB, Zent R. *Cell-Extracellular Matrix Interactions in Cancer*. Nashville, USA : Springer Science+Business Media LLC, 2010.

(176) Papst S, Noisier A, Brimble MA et al. Tyrosine modified analogues of the $\alpha_4\beta_7$ integrin inhibitor biotin-R8ERY prepared via Click Chemistry: synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem*. 2012 ; 20(8):2638-44.

(177) Lawrence IC. Modifying T-cell trafficking to the intestine as a potential management for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 ;21(7):975-84.

(178) Pan WJ, Köck K, Rees WA et al. Pharmacology of AMG 181, a gut-specific human anti- $\alpha_4\beta_7$ antibody that specifically alters trafficking of gut-homing T cells. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 ; 169 : 51-68.

(179) Berger J, Houff S, Major O. Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy. *MAbs*. 2009; 1(6): 583–9.

(180) Gosh S, Goldin E, Gordon F et al. Natalizumab for Active Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2003; 348:24-32

(181) Takeda Pharmaceuticals U.S.A, Inc. Briefing document for the joint meeting of the gastrointestinal drugs advisory committee and drug safety committee and risk management advisory committee. 2013. [en ligne]. [Consulté le 24/06/2014]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/gastrointestinaldrugsadvisorycommittee/ucm377621.pdf>

(182) Food and Drug Administration. FDA approves Entyvio to treat ulcerative colitis and Crohn's disease. [Consulté le 25 mai 2014]. Disponible sur <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm398065.htm>>

(183) Agence Européenne du médicament. Press release "European Medicines Agency recommends approval of a locally targeted treatment for ulcerative colitis and Crohn's disease". [Consulté le 25 mai 2014]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002047.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1>

(184) European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation). Entyvio Vedolizumab. 20 mars 2014. [en ligne]. [consulté le 25 mai 2014]. Disponible sur :

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002782/WC500163492.pdf>

(185) European Medicines Agency (EMA). Entyvio. Autorisation details. [en ligne]. [consulté le 16/08/2014]. Disponible sur :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/human_med_001751.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

(186) US National Institutes of Health [en ligne]. [Consulté le 19 mai 2014]. Disponible sur

<<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01696396?term=AMG+181&rank=3:US>>

THESE SOUTENUE PAR : Alice Morel

TITRE : La maladie de Crohn, épidémiologie, traitements actuels et en développement dont l'anticorps anti intégrine $\alpha 4\beta 7$

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui se caractérise par une alternance de phases de poussées et de rémission. Elle est multifactorielle et sa physiopathologie est influencée par une susceptibilité génétique, une flore intestinale altérée et un dysfonctionnement immunitaire. Tous les mécanismes qui provoquent cette maladie ne sont pas encore tous élucidés. Les symptômes de cette maladie ont un impact important sur la qualité de vie des patients et son évolution est souvent grave et peut aboutir à un cancer du côlon.

Actuellement chez de nombreux patients les symptômes ne sont pas contrôlés par les traitements conventionnels comprenant les traitements d'inductions de rémission et de maintien de la rémission. Les deux phases de traitement présentent aujourd'hui des limites pour de nombreux patients avec l'apparition de phénomènes de corticorésistance, de corticodépendance et d'échecs des traitements par les anticorps anti-TNF α .

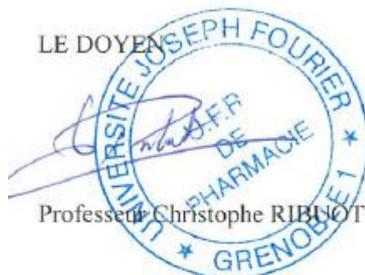
C'est dans ce contexte que de nombreux laboratoires pharmaceutiques développent de nouvelles molécules chimiques et surtout des molécules issues des biotechnologies pour pallier ce besoin thérapeutique.

Des anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ indiqués dans la MC sont notamment développés par deux laboratoires différents. Le mécanisme d'action innovant des anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ ainsi que leur spécificité pour le tractus gastro-intestinal en font des traitements très attendus pour tous les patients se retrouvant en situation d'échec thérapeutique. Ces anticorps pourraient être développés pour l'induction et le maintien de la réponse clinique chez des patients adultes avec une maladie de Crohn active modérée à sévère et qui ont une réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance à une des thérapies conventionnelle ou à un inhibiteur du TNF- α . L'Entyvio® (vedolizumab) a d'ailleurs obtenu une AMM européenne et américaine dans le courant du mois de mai 2014. Le laboratoire qui développe le second anticorps avec ce mécanisme d'action devra donc se positionner face à son concurrent en mettant notamment en valeur les caractéristiques intrinsèques de son médicament comme sa composition entièrement humain qui permet une administration sous-cutanée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 29/04/14

LE DOYEN



Professeur Christophe RIBICOT

LE PRESIDENT DE LA THESE



Pr Denis WOUESSIDJEWE