



HAL
open science

Effet de l'Imatinib dans la maladie de Crohn réfractaire : revue de 6 cas

Anna Boctor

► **To cite this version:**

Anna Boctor. Effet de l'Imatinib dans la maladie de Crohn réfractaire : revue de 6 cas. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01512947

HAL Id: dumas-01512947

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01512947>

Submitted on 24 Apr 2017

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

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 188

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Effet de l'imatinib dans la maladie de Crohn réfractaire:
revue de 6 cas

Présentée et soutenue publiquement
le 5 juillet 2016

Par

Anna BOCTOR

Née le 24 décembre 1985 à Charenton-Le-Pont (94)

Dirigée par M. Le Docteur Marc Bellaïche

Jury :

M. Le Professeur Jean-Pierre Hugot Président
M. Le Professeur Matthieu Allez
M. Le Professeur Yoram Bouhnik
M. Le Docteur Thierry Leblanc



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

À Monsieur le Professeur Jean-Pierre HUGOT,

Chef du service des maladies digestives et respiratoires de l'enfant de l'hôpital Robert-Debré à Paris.

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Merci pour votre écoute et vos conseils bienveillants. Merci de me guider dans mes choix de carrière et merci pour votre disponibilité malgré votre emploi du temps très chargé. Votre loyauté et votre humilité sont pour moi une réelle source d'inspiration. Merci d'être un véritable mentor.

J'ai une chance inestimable de vous avoir trouvé sur ma route.

À Monsieur le Docteur Marc BELLAÏCHE,

Praticien hospitalier dans le service des maladies digestives de l'enfant de l'hôpital Robert-Debré à Paris.

Merci de m'avoir donné ce sujet de thèse passionnant et d'avoir dirigé mon travail. Merci pour ton écoute et ton optimisme sans faille.

Malgré ton agenda de ministre, tu as su te montrer disponible et travailler avec toi a été un plaisir.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Matthieu ALLEZ, chef du service d'hépatogastro-entérologie de l'hôpital Saint-Louis à Paris,

Monsieur le Professeur Yoram BOUHNİK, chef du service de gastro-entérologie de l'hôpital Beaujon à Clichy,

Monsieur le Docteur Thierry LEBLANC, praticien hospitalier dans le service d'hématologie de l'hôpital Robert-Debré à Paris,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À ma maman,

Merci de t'être battue quand nous n'avions plus rien pour nous offrir un avenir plus beau. Merci de m'avoir enseigné ce courage et cette détermination et de m'avoir montré que tout était possible avec la seule volonté. Je te dois tout.

À mon papa,

Merci de m'avoir transmis cette fibre scientifique, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir poussée à réaliser mes rêves. Ce parcours parfois difficile, je l'ai toujours fait avec toi, merci de m'avoir donné la force de soulever des montagnes. Tu es sans aucun doute la personne qui me manque le plus aujourd'hui et tous les autres jours. Je sais que tu dois être fier de moi.

À ma sœur Caroline, à mes frères Cyril et Mina,

Merci pour votre présence et votre soutien. Merci pour votre amour inconditionnel et nos fous rires parce qu'on est une famille stylée ! Vous faites partie de moi.

À toi Daniel. Tu n'as vu que les 2 dernières années de mes études mais tu as été mon premier soutien, toujours à l'écoute et aux petits soins. J'admire ta patience et ton amour à toute épreuve. Merci d'être là pour moi. Je suis heureuse avec toi à mes côtés mon amour.

Merci à ma famille : Téta, merci pour tes câlins chaleureux et moelleux et tes délicieux plats, merci de me faire rire parce que tu es toi, Ashraf, merci pour ta présence précieuse et toujours désirée, tu es mon oncle chéri. Merci à ma nièce Rose, tu illumines mes jours, merci à mon beau-frère Emad, merci à toute la famille à travers le monde.

Merci à mes amis les plus chers qui font partie de ma famille:

Marie, tu as été mon joyau de l'internat. Merci d'être une sœur pour moi. Tu me comprends comme personne. On va bouger notre dèwièwe pour fêter ça !

Antoine, merci de m'avoir aidée à rebondir dans les moments sombres et de m'avoir soulevée du demi centimètre qu'il me manquait pour attraper ma pédiatrie chérie ! Merci pour ton amitié si précieuse et pour ton sarcasme que j'adore.

Noémie, merci pour ton amitié qui a enivré mes jours du parfum de la tiare et mis des étoiles dans ma vie! Merci pour ta présence qui m'a tant émue dans les bons moments comme dans les plus durs.

Julie, merci pour ton soutien sans faille, merci d'être une véritable amie comme on n'a que très rarement. Je pense fort à toi et à tes frisettes.

Doudou, ma moitié depuis la seconde, rien n'a changé « tu ne peux pas plus m'adorer que moi je t'adore ».

Nico, merci pour nos nombreux fous rires et pour tes bons conseils du fin fond de Tahiti mon café. Tu es définitivement mon pote le plus marrant !

Myriam, merci pour ton écoute et ta présence si apaisante.

Stef, mon amie et mon soutien depuis les bancs de la P1.

Clairli, ma pépite de la pédiatrie. Merci pour tous nos bons moments avec ou sans alcool et ton soutien à l'IGR (qui sait ce que je serais devenue sans toi !).

Maryline, merci pour toutes nos confidences de voisines sans fin et ton sens de la fête !

Carolina, merci pour ton oreille réconfortante et ton amitié depuis l'externat.

Merci à mes amis que j'ai eu la chance de connaître durant mon internat :

Les Spice Girls : Mathilde, Nurcan, Chantal et Momo. Merci d'être toujours à l'écoute et de partager de beaux moments avec moi depuis notre semestre en gastro ! Merci de me rassurer quand j'ai peur qu'on me prenne pour une gogole quand j'envoie une rhino aux urgences !

Merci à Suzanne pour ton grand coeur et à Loulou pour ton humour et ton humilité, merci à Oriane, tu es ma cerise sur le gâteau, ma chantilly sur la glace, un vrai bonheur !

Merci à tous mes amis, Anne-Laure, Priscilla, Pamela et Anne-Claire que j'ai la chance de garder depuis le lycée.

Merci à tous mes chefs inspirants et à leur service auprès de qui j'ai eu la chance d'apprendre durant mes études, en particulier Céline, ma numéro 1, Emmanuelle, Ariane, Cécile, Delphine et Hélène. Merci pour votre écoute et vos bons conseils et merci pour nos beaux moments ensemble.

Merci à Mme Cox et Mme Hummel pour votre aide précieuse depuis ma première année. Vous m'avez aidée à sortir des situations les plus compliquées. C'est aussi un peu grâce à vous que je suis là aujourd'hui.

Table des matières

Introduction	12
1. Définition et épidémiologie de la maladie de Crohn	12
2. Physiopathologie et diagnostic de la maladie de Crohn	13
2.1 Facteurs de prédisposition	13
2.2 Caractéristiques diagnostiques	14
2.2.1 Critères cliniques.....	14
2.2.2 Critères biologiques.....	15
2.2.3 Critères histologiques.....	15
3. Recommandations thérapeutiques	17
3.1 Escalade thérapeutique ou stratégie du « Step Up »	17
3.1.1 La première marche : les corticoïdes.....	17
3.1.2 La seconde marche : les immunomodulateurs.....	18
3.1.3 La troisième marche : les anti-TNF.....	19
3.2 « Frapper fort d'emblée » ou stratégie du « Top Down »	22
4. Particularités en pédiatrie	23
4.1 Traitements de la poussée	23
4.1.1 La nutrition entérale exclusive.....	23
4.1.2 La corticothérapie.....	24
4.2 Traitements de fond	24
4.2.1 Les thiopurines.....	24
4.2.2 Le methotrexate.....	24
4.2.3 Le 5-ASA.....	25
4.2.4 Les anti-TNF α	25
5. Imatinib	26
5.1 Mode d'action	26
5.2 Imatinib et MICI	26
5.3 Imatinib et autres maladies inflammatoires	27
6. Problématique	27
Méthodes	28
1. Critères d'inclusion et d'exclusion	28
2. Traitement et suivi	28
3. Évaluation	28
3.1 Critères de jugement	28
3.1.1 Définitions.....	28
4. Éthique	33
Résultats	34

1. Caractéristiques des patients	34
2. Dan.....	34
2.1 Diagnostic et histoire thérapeutique.....	34
2.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)	35
3. Mme E.....	36
3.1 Diagnostic et histoire thérapeutique.....	36
3.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)	36
4. Noura	37
4.1 Diagnostic et histoire thérapeutique.....	37
4.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)	38
5. Karim	39
5.1 Diagnostic et histoire thérapeutique.....	39
5.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)	40
6. Lily.....	40
6.1 Diagnostic et histoire thérapeutique.....	40
6.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)	41
7. Amadou	42
7.1 Diagnostic et histoire thérapeutique.....	42
7.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)	43
<u>Discussion</u>	<u>48</u>
1. Gestion de l'échec des anti-TNFα	48
1.1 Epidémiologie	48
1.1.1 Population adulte.....	48
1.1.2 Population pédiatrique.....	48
1.2 Alternatives thérapeutiques	49
1.2.1 Chirurgie	49
1.2.2 Ciclosporine	49
1.2.3 Thalidomide	50
1.2.4 Tacrolimus (Prograf®).....	50
1.2.5 Nouvelles biothérapies	50
3. Applications thérapeutiques de l'imatinib dans la maladie de Crohn	52
3.1 Résultats et limites de l'étude	52
3.2 Avantages et inconvénients de l'imatinib dans la MC	53
3.2.1 Effets indésirables rapportés.....	53
3.2.2 Coût.....	54
<u>Conclusion</u>	<u>55</u>
<u>Bibliographie</u>	<u>56</u>

Introduction

1. Définition et épidémiologie de la maladie de Crohn

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) touchent 5 millions de personnes dans le monde dont 1.4 millions aux Etats-Unis et 3 millions en Europe¹. L'incidence des MICI est en augmentation dans les populations adulte² et pédiatrique³, et en particulier dans des régions habituellement peu touchées comme l'Asie, l'Amérique du Sud⁴ ou l'Europe du sud et de l'est. Ce qui suggère que celle-ci peut-être liée à des facteurs environnementaux.

La prévalence de la MC va de 1,5⁵ à 213⁶ cas pour 100 000. Ces chiffres sont similaires en Amérique du Nord. En Asie, l'étude ACCESS (Asia-Pacific Crohn's and Colitis Emidemiology) retrouve une incidence annuelle de 0.5 pour la MC dans 8 pays d'Asie et 14 pour 100 000 en Australie⁴.

Dans la plupart des populations, la MC est diagnostiquée en moyenne autour de 20-30 ans⁷. Les femmes sont plus atteintes par la MC dans les zones avec une forte incidence⁸ et les hommes plus atteints par la MC dans les zones avec une incidence moindre.

Il y a une légère baisse de l'espérance de vie chez les patients atteints de MC par rapport à la population générale⁹. Une méta-analyse récente sur 35 cohortes montre un ratio de mortalité standardisé (SMR) de 1.34 (IC 95%, 1.15- 1.56)¹⁰ un risque de décès 34% supérieur à la population générale, tout âge et sexe confondus. Ces cohortes datent d'avant l'ère des biothérapies et immunomodulateurs. Une étude internationale danoise montre une mortalité plus élevée de 50% chez les patients atteints de MC par rapport à la population générale (suivis entre 1982 et 2010)⁵. 25 à 50 % des décès sont dus à la maladie en elle-même (malnutrition, complications postopératoires, cancer digestif). Le tabagisme ayant une prévalence plus importante dans ces populations, d'autres causes de décès sont dues à des complications respiratoires.

L'incidence de la MC chez l'enfant est en augmentation dans le monde, avoisinant les 2,5 à 11,4 pour 100 000³. Avec une prévalence estimée à 58/100 000 aux Etats-Unis¹¹. La MC

pédiatrique est volontiers plus extensive et a une évolution plus agressive que chez l'adulte. Ce qui explique un recours aux immunomodulateurs plus précoce^{12,13}. La composante génétique a un poids plus lourd dans les facteurs de prédisposition de la maladie pédiatrique^{14,15}.

Le risque cumulé d'évolution vers des complications (fistules, maladie sténosante) est similaire à celui des adultes, mais étant donné le début précoce de la maladie, les enfants sont plus à risque d'avoir un traitement chirurgical à un plus jeune âge.

2. Physiopathologie et diagnostic de la maladie de Crohn

La physiopathologie des MICI est encore mal connue. Celles-ci se caractérisent par une inflammation d'une partie de la paroi du tube digestif¹⁶. Dans la MC, les lésions sont segmentaires et focales. Elles peuvent être transmurales et toucher l'ensemble du tube digestif de la bouche à l'anus. Abscès, fistules et sténoses sont des complications habituelles de la maladie. L'inflammation intestinale de la MC est caractérisée par une sécrétion importante de cytokines pro-inflammatoires appartenant au profil immunitaire TH1 (IFN- γ et TNF- α) et TH17 (IL-17A et IL-23) ou telles que l'IL-1 β et l'IL-8. La fonction de barrière intestinale est affectée dans la MC par l'altération des protéines des jonctions serrées telles que les claudines ou par activation de la MLCK^{17,18}. La MC est également caractérisée par une modification du mucus avec une diminution de l'expression de la mucine 2 et une diminution de l'épaisseur de la couche de mucus.

2.1 Facteurs de prédisposition

Les MICI sont des maladies complexes où interviennent des facteurs de risque génétiques et environnementaux. Plus de 160 gènes de susceptibilité sont répertoriés à ce jour¹⁹. Les facteurs de risque environnementaux sont plus mal connus. Le tabac a un effet protecteur dans la RCH et aggravant dans la MC et l'utilisation d'antibiotiques dans l'enfance et les infections entériques sont associées à la MC²⁰.

Le principal gène de susceptibilité pour la maladie de Crohn est NOD2²¹. Ce gène code pour une protéine intra-cytoplasmique qui reconnaît le muramyldipeptide (MDP), un dérivé du peptidoglycane bactérien. 30 à 50% des malades sont porteurs de polymorphisme ou mutations de NOD2 (contre 15% de sujets contrôles), en particulier la mutation 1007fs qui code pour une

protéine tronquée. La présence de mutations NOD2 chez les patients est associée à une maladie iléale, souvent compliquée de sténoses et/ou fistules et un début pédiatrique.

2.2 Caractéristiques diagnostiques

Il n'existe pas de signe pathognomonique pour le diagnostic de maladie de Crohn. Celui-ci est posé sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques, histologiques et/ ou biologiques. Il n'existe pas de test génétique recommandé en routine.

2.2.1 Critères cliniques

Parmi les nombreux signes cliniques de la MC, les plus fréquents sont :

- La diarrhée chronique (définie par une diminution de la consistance des selles pendant plus de 6 semaines)²².
- Les douleurs abdominales (70% des patients).
- La perte de poids (60%).
- Les selles glaireuses et sanglantes (40-50 %)²³.
- Les manifestations extra-digestives, notamment articulaires le plus souvent²⁴.
- Les signes plus atypiques comme l'anémie inexplicée ou les troubles de la croissance chez l'enfant²⁵.
- Les fistules périanales (10%)²⁶.

Le contexte clinique est aussi à prendre en compte :

- Un voyage récent.
- Une intolérance alimentaire.
- Un traitement antibiotique ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) récents.
- Des facteurs de risques tels que le tabac²⁷, les antécédents familiaux de MICI, une gastro-entérite infectieuse récente²⁸, un antécédent d'appendicectomie²⁹.
- L'altération de l'état général.

2.2.2 Critères biologiques

La Numération Formule Sanguine (NFS) est un examen de choix dans le diagnostic de la maladie de Crohn, celui-ci permettant de mettre en évidence une anémie microcytaire et une thrombocytose, anomalies biologiques les plus fréquemment retrouvées.

La C-Reactive Protein (CRP) est largement corrélée à l'activité de la maladie du fait de sa courte demi-vie de 19h³⁰. La Vitesse de Sédimentation (VS), elle, a été longtemps utilisée comme marqueur inflammatoire de premier choix mais sa spécificité est nettement plus faible que celle de la CRP : elle reflète la concentration des protéines plasmatiques et l'hématocrite. Néanmoins, elle est souvent plus élevée dans les atteintes coliques que dans les atteintes iléales³¹.

Des marqueurs fécaux ont fait leurs preuves comme la calprotectine et la lactoferrine dont la valeur prédictive positive est de 85-90% dans leur capacité à distinguer MICI de syndrome du côlon irritable^{32,33}. La calprotectine fécale reflète un état inflammatoire de la muqueuse digestive notamment avec la présence d'ulcérations.

Des examens microbiologiques sont cependant nécessaires afin d'écarter les diagnostics différentiels tels que la colite à *Clostridium Difficile*³⁴ ou une parasitose : coproculture avec recherche de la toxine de *C. Difficile*, Examen Parasitologique des Selles (EPS), notamment lors d'un retour de voyage en zone d'endémie.

Des marqueurs sérologiques tels que les anticorps anti- cytoplasme des polynucléaires (pANCA) et anticorps anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA) étaient utilisés autrefois pour aider au diagnostic notamment en différenciant MC de RCH. Mais ils s'avèrent aujourd'hui être inefficaces et peu utilisés en routine³⁵.

2.2.3 Critères histologiques

Les examens de première ligne nécessaires au diagnostic histologique sont les endoscopies digestives hautes (Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale, FOGD) et basses (iléo-coloscopie) avec biopsies étagées³⁶. La vidéocapsule peut être un bon complément diagnostique chez les patients avec des symptômes révélateurs d'atteinte du grêle et un échec des autres

examens endoscopiques.

L'Abdomen Sans Préparation (ASP) n'est pas un examen diagnostique mais peut aider à mettre en évidence des signes évocateurs comme des calcifications, une dilatation colique ou iléale ou une impression de masse en fosse iliaque droite.

D'après une revue de la littérature, 3 critères histologiques permettant de poser le diagnostic de maladie de Crohn émergent. Leur reproductibilité est bonne et leur sensibilité et spécificité est supérieure à 50%³⁷.

- L'inflammation de la lamina propria. Elle peut être focale ou d'intensité variable. Elle est volontiers transmurale.
- La présence de granulomes d'histiocytes épithélioïdes. A ne pas confondre avec les granulomes d'origine infectieuse (granulome non caséux, présence de cellules géantes ou de collections d'histiocytes épithélioïdes avec cellules géantes évoquant une colite infectieuse à *Mycobacterium* sp., *Chlamydia* sp., *Yersinia pseudotuberculosis* et *enterocolitica*, *Treponema* sp., *Campylobacter* sp., et *Salmonella* sp.).
- Les irrégularités cryptiques. Définies par des anomalies touchant plus de 10% des cryptes de la muqueuse, associées à une inflammation de celle-ci.

Il n'y a pas à ce jour de résultats valables permettant de savoir le nombre de critères nécessaire au diagnostic formel de maladie de Crohn.

Un seul critère demeure insuffisant au diagnostic.

Sur du matériel chirurgical ou des échantillons muqueux (biopsies endoscopiques), trois critères sont requis si aucun granulome n'est retrouvé ou un critère (anomalie architecturale ou inflammation) associé à la présence de granulome.

Les critères de Lennard-Jones (tableau I) regroupent plusieurs composantes pour le diagnostic de la maladie de Crohn.

Tableau I : Critères de Lennard-Jones

	Clinique/ endoscopie	Radiologie	Biopsies	Pièce opératoire
Atteinte supra colique ou anale	+	+	+	+
Lésions discontinues	+	+	+	+
Lésions transmurales (fissure, abcès ou fistule)	+	+		+
Sténose	+	+		+
Lésions lymphoïdes			+	+
Conservation de la mucosécrétion			+	+
Granulome épithélioïde			++	++

3. Recommandations thérapeutiques

Recommandations tirées du 2nd consensus européen sur le traitement de la maladie de Crohn (ECCO, JCC 2010)

La maladie de Crohn est une maladie chronique listée dans les Affections Longue Durée (ALD n°24) de l'HAS. Elle est donc incurable à ce jour. Il existe différentes stratégies thérapeutiques guidées par des recommandations de sociétés savantes telles que European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition (ESPGHAN) ou l'American College of Gastroenterology (ACG).

3.1 Escalade thérapeutique ou stratégie du « Step Up »

3.1.1 La première marche : les corticoïdes

Pour une maladie active peu sévère et localisée, notamment au niveau iléo-caecal, il est recommandé de traiter les patients par glucocorticoïde de type budésonide (comme Entocort®). Son effet est supérieur à celui du placebo (RR 1,96 ; IC95% (1,19- 3,23)) et de la mesalazine

(Pentasa®) (RR 1,63 ; IC95% (1,23- 2,16)) pour induire une rémission dans ce contexte³⁸. Néanmoins celui-ci est moins efficace que les corticoïdes conventionnels mais il reste le traitement de première ligne en cas de maladie peu sévère du fait de sa meilleure tolérance par rapport à la prednisolone (RR 0,64 ; IC95%(0,54- 0,76)). Dans différentes études, le budésonide conduit à la rémission dans 51 à 60% des cas pendant 8 à 10 semaines^{39,40}.

La prednisolone (ou équivalent) est recommandée pour le traitement des atteintes coliques ou plus sévères du fait de son efficacité supérieure au budésonide⁴¹. Deux études majeures ont démontré l'efficacité des corticoïdes dans la mise en rémission de la maladie de Crohn : l'étude nationale coopérative de la maladie de Crohn a randomisé 162 patients dont 60% sous prednisone à la dose de 0,5-0,75 mg/kg/j étaient en rémission vs 30% sous placebo pour un suivi de 17 semaines (NNT (number needed to treat)=3)⁴². La même version européenne a permis de randomiser 105 patients dont 83% des patients sous prednisolone à la dose de 1mg/kg/j étaient en rémission vs 38% avec le placebo pour un suivi de 18 semaines (NNT=2)⁴³. Il n'y a pas eu d'étude avec dose-réponse de prednisone.

Les corticoïdes seuls sont efficaces pour traiter une poussée mais ne le sont pas pour maintenir une rémission. Une méta-analyse incluant 403 patients étudiait l'effet de la prednisone sur le maintien de la rémission (médicalement ou chirurgicalement induite, chez des patients naïfs ou non de corticoïdes) de la maladie de Crohn. Il n'y avait pas de différence significative après 6, 12 ou 24 mois de suivi entre le nombre de rechutes sous prednisone ou le placebo⁴⁴.

L'instauration d'un traitement de fond est recommandée dans le cas d'une première rechute d'une maladie localisée ou non. Le choix du traitement de fond dépend de trois principaux facteurs: l'évolution de la maladie (présentation initiale, fréquence et sévérité des poussées), l'extension de la maladie et l'efficacité et la tolérance des différents traitements déjà entrepris. D'autres éléments tels que les signes d'inflammation biologiques ou endoscopiques ainsi que les complications éventuelles sont à prendre en considération⁴⁵.

3.1.2 La seconde marche : les immunomodulateurs

Pour les atteintes modérées, quelle que soit la localisation, l'azathioprine (Imurel®), le β -mercaptapurine (Purinéthol®) (thiopurines) ou le méthotrexate en association avec les corticoïdes sont une option thérapeutique intéressante et recommandée pour l'induction d'une

rémission⁴⁵.

Le méthotrexate

Le méthotrexate à la dose de 25 mg/j peut être utilisé de la même manière que les thiopurines. Il a un effet anti-inflammatoire dont le mécanisme est encore flou, probablement dû à une modification du taux d'adénosine⁴⁵. Une étude contrôlée sur 141 patients présentant une MC active et cortico-dépendante montre que 39% du groupe méthotrexate a présenté une rémission et un arrêt des corticoïdes vs 19% dans le groupe placebo (p= 0,025) à 16 semaines de traitement⁴⁶. Ceci a été confirmé dans une revue systématique⁴⁷. Le méthotrexate est en pratique réservé aux patients atteints de MC active ou en rechute, résistants ou intolérants aux thiopurines et anti-TNF⁴⁸. Le méthotrexate à la dose de 15mg par semaine en injection intramusculaire est efficace dans le maintien de la rémission de MC induite médicalement⁴⁹. Mais les études contrôlées ne dépassent pas 40 semaines de suivi. Certains essais suggèrent une perte d'efficacité avec le temps et mettent en évidence de nombreux effets indésirables perturbant l'observance des patients (troubles digestifs, hépatotoxicité et pneumopathie)^{50,51}.

Les thiopurines

Les thiopurines sont des anti-métabolites des purines qui inhibent la synthèse des ribonucléotides et leur intérêt est de provoquer l'apoptose des cellules T (via Rac1)⁵². Il a été montré un bénéfice des thiopurines pour l'induction et le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn active dans une revue de la Cochrane avec un odds ratio de 2,36 (IC95%(1,57-3,53)) vs placebo⁵³.

La maladie colique requiert en premier lieu un traitement par corticoïdes type prednisolone plus ou moins associé à un immunomodulateur lors des rechutes.

3.1.3 La troisième marche : les anti-TNF

Pour les atteintes plus sévères et les maladies réfractaires aux thérapies sus-citées, les anti-TNF α (tumor necrosis factor) sont recommandés pour l'induction et le maintien d'une rémission. L'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®) sont des IgG monoclonales anti-TNF α avec un effet anti-inflammatoire via l'induction de l'apoptose de cellules impliquées dans l'inflammation.

Le certolizumab pegol (Cimzia®) est un fragment Fab d'anticorps pegylé anti-TNF α .

Infliximab

Une étude multicentrique en double aveugle incluant 108 patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère, réfractaire aux corticoïdes, au 5-ASA et/ou aux immunomodulateurs montre un taux de réponse de 81% après 4 semaines de traitement par infliximab 5mg/kg vs 17% avec le placebo (NNT=1,6)⁵⁴. La réponse clinique persiste chez 48% des patients après 12 semaines de traitement.

Une autre étude de cohorte belge a montré un taux de réponse clinique de 89% après un traitement d'induction par infliximab⁵⁵.

Association infliximab- azathioprine

L'association infliximab- azathioprine est plus efficace que l'infliximab seul pour l'induction d'une rémission sans corticoïdes de la maladie de Crohn. L'étude contrôlée en double aveugle SONIC randomisait 508 patients naïfs pour les immunomodulateurs et les biothérapies. Elle comparait l'effet de l'infliximab avec ou sans azathioprine à l'azathioprine seule. L'infliximab à la dose de 5mg/kg à 0, 2 et 6 semaines puis toutes les 8 semaines associé à l'azathioprine avait une efficacité supérieure à l'infliximab seul dans l'induction de la rémission sans corticoïdes de la MC après 26 semaines (57% vs 45%, $p<0,05$). Cette bithérapie a aussi montré un taux de rémission muqueuse (disparition des ulcères) plus élevé. La monothérapie par azathioprine était la moins efficace (30%, $p<0,01$)⁵⁶.

Adalimumab

L'adalimumab a aussi montré ses preuves dans l'étude CLASSIC chez des patients naïfs pour l'infliximab. En effet, parmi les 299 patients avec une MC active traités par adalimumab, 36% étaient en rémission après 4 semaines vs 12% avec le placebo ($p<0,05$)⁵⁷. L'adalimumab représente en pratique une possible alternative à l'infliximab en cas d'échappement ou d'intolérance à celui-ci. Dans l'étude GAIN, 325 patients présentant une intolérance ou un échappement à l'infliximab ont été traités par adalimumab ou placebo. 21% de ceux ayant reçu l'adalimumab étaient en rémission clinique à 4 semaines vs 7% du groupe placebo ($p<0,001$)⁵⁸. Ces chiffres étaient certes moins encourageants que ceux de l'étude CLASSIC et suggèrent une forme de résistance aux anti-TNF α chez les patients déjà exposés à ceux-ci mais offre une

possible seconde ligne thérapeutique après l'infliximab.

Certolizumab Pegol

Le certolizumab pegol constitue aussi une alternative thérapeutique en cas d'intolérance ou de résistance aux autres anti-TNF α . Dans une étude, 292 patients ayant une MC active modérée à sévère ont été traités par certolizumab à doses croissantes vs placebo. A 2 semaines de traitement, 33% des patients recevant le certolizumab à la dose de 400 mg (la plus élevée) étaient en rémission clinique vs 15% du groupe placebo ($p=0,01$). Néanmoins, à 4 semaines la réponse était moindre (21% vs 8%)⁵⁹. L'étude WELCOME incluant 539 patients a cherché à évaluer l'efficacité du certolizumab chez des patients ayant déjà reçu un traitement par infliximab. Après un traitement d'induction à 0, 2 et 4 semaines, 39,2% des patients étaient en rémission et 29,2% ont maintenu cette rémission à 24 semaines avec un traitement de 400 mg toutes les 4 semaines vs 30,4% avec 400 mg toutes les 2 semaines⁶⁰.

Il a été clairement démontré que les anti-TNF α étaient efficaces dans le maintien de la rémission après l'avoir induite. Dans une revue de la Cochrane, le RR était de 2,5 pour l'infliximab vs placebo pour le maintien de la rémission (IC95%(1,64-3,80) ; $p<0,0001$) et pour la réponse clinique, le RR était de 2,19 (IC 95%(1,27-3,75), $p=0,005$). L'infliximab était aussi plus efficace pour l'effet épargneur de corticoïdes (RR 3,13, IC95%(1,25-7,81) ; $p=0,01$). Il en est de même pour le certolizumab pegol à la dose de 400 mg toutes les 4 semaines : le RR était de 1,68 (IC 95%(1,30-2,16) ; $p< 0,0001$) pour le maintien de la rémission vs placebo et le RR était de 1,74 (IIC 95%(1,41-2,13) ; $p<0,00001$) pour la réponse clinique à 26 semaines chez des patients ayant déjà répondu à ce traitement⁶¹. Dans les études CHARM et CLASSIC, l'adalimumab montre des résultats similaires à 54 semaines⁶².

Lorsque l'intensification du traitement est un échec, il est commun et recommandé de remplacer le premier anti-TNF α par un autre. Une revue systématique montre que seulement 30% des patients pour qui un second anti-TNF α est testé se mettent en rémission après un premier échec (et non intolérance). Lorsque l'on passe de l'infliximab à l'adalimumab ou au certolizumab pegol comme 3^e ligne thérapeutique après un échappement ou une intolérance aux 2 premières, une réponse clinique est observée chez 41 patients sur 67 soit 61% à 6 semaines et 34/67 (51%) à 20 semaines de traitement⁶³. Ce qui suggère que changer d'anti-TNF α est une bonne option thérapeutique, même en 3^e ligne après un échec ou un échappement.

L'échappement thérapeutique aux anti-TNF α est en partie dû à l'apparition d'anticorps anti-anti-TNF α mais ceux-ci disparaissent chez la plupart des patients après 12 mois d'arrêt d'exposition^{64,65}. Cela permet donc de réintroduire un même anti-TNF α après un échappement après une période minimale de clairance des anticorps anti-drogue. Dans une étude récente, il a été montré que 42% des patients pour qui l'infliximab a été réintroduit après un premier échec de celui-ci ou de l'adalimumab ont été mis en rémission à 6-8 semaines de traitement et 51% d'entre-eux sont toujours sous infliximab à 24 mois de traitement⁶⁶.

L'adalimumab et l'infliximab sont approuvés en Europe pour le traitement de la MC, mais pas le certolizumab pegol.

3.2 « Frapper fort d'emblée » ou stratégie du « Top Down »

Plusieurs études tendent à conclure que les anti-TNF α sont plus efficaces chez les patients traités tôt. L'étude CHARM montre que l'adalimumab induit une rémission clinique chez près de 60% des patients ayant une MC évoluant depuis moins de 2 ans vs 40% chez les patients traités plus tard ($p < 0,05$)⁶².

De même pour les patients traités par infliximab en première ligne, plus de 90% ont eu une réponse clinique à la première administration⁶⁷. Ceci a aussi été vérifié pour le certolizumab pegol⁶⁸. Une étude a aussi montré que le traitement chirurgical d'emblée suivi d'un traitement par infliximab des patients avec une atteinte iléale extensive permet l'absence de récurrence endoscopique après 1 an chez 91% d'entre eux, vs 15% avec un placebo ($p = 0,0006$)⁶⁹.

L'infliximab est plus efficace que l'azathioprine dans le traitement précoce (<2 ans) des patients naïfs atteints de maladie de Crohn⁵⁶.

130 patients naïfs aux corticoïdes avec une MC d'évolution récente ont été randomisé pour recevoir d'un côté une bithérapie infliximab et azathioprine (approche « Top Down ») et de l'autre une corticothérapie puis de l'azathioprine (approche « Step Up »). À 1 an de traitement, le taux de rémission était comparable (77% vs 64% respectivement, $p = 0,15$). Mais 19% des patients recevant le traitement conventionnel étaient toujours sous corticoïdes alors qu'aucun des patients avec la méthode « Top Down » ne l'était ($p < 0,001$). La rémission endoscopique était plus élevée dans le groupe « Top Down »⁶⁷.

D'autres études sont nécessaires afin d'approfondir l'idée que le traitement précoce par anti-TNF α soit plus efficace qu'une approche conventionnelle pour l'induction et le maintien de la rémission dans la MC. Notamment en termes de balance bénéfices-risques avec les effets indésirables et l'effet sur le long terme.

4. Particularités en pédiatrie

4.1 Traitements de la poussée

4.1.1 La nutrition entérale exclusive

La nutrition entérale exclusive (NEE) a clairement démontré son efficacité chez l'enfant pour l'induction de la rémission de la MC. Elle est utilisée en première ligne pour les poussées de MC. Le produit utilisé est une formule à base de polymères par voie orale (entérale uniquement si la voie orale est inadéquate pour atteindre la ration calorique nécessaire soit 120% des besoins journaliers)⁷⁰. La durée de cette nutrition entérale exclusive est habituellement de 6 à 8 semaines mais doit être abandonnée après 2 semaines sans efficacité⁷¹.

À ce jour, il n'existe pas d'étude contrôlée randomisée avec la NEE vs placebo mais il y a plusieurs études comparant la NEE aux traitements standards résumées dans 3 méta-analyses. Le taux combiné de rémission dû à la NEE est de 73% (RR 0,95, IC95%(0,67-1,34)⁷². Dans la dernière méta-analyse, 7 études avec un total de 204 patients étaient incluses. 100 traités par corticoïdes, 104 par NEE âgés entre 4 et 18,6 ans. L'induction de la rémission était équivalente dans les 2 groupes^{72,73}. La plupart des études conclue que la NEE doit être utilisée en première intention pour l'induction de la rémission clinique et biologique dans la MC quelle que soit sa localisation, même après quelques jours de traitement^{74,75,76}. La NEE a aussi démontré son efficacité dans la rémission endoscopique dans une étude contrôlée randomisée. Les taux de rémission endoscopique étaient de 74% vs 33% pour la corticothérapie après 10 semaines⁷⁷. Dans de récentes séries, après 6 semaines de traitement par NEE, 1/3 des patients maintiennent une rémission à 2 ans⁷⁸ et la médiane de survenue d'une rechute était de 162 jours (les bornes allant de 53 à 301 jours)⁷⁹. Lorsque l'on connaît les effets indésirables du traitement de référence des poussées, la corticothérapie, sur l'enfant le bénéfice de la NEE est évident.

4.1.2 La corticothérapie

L'utilisation des corticoïdes systémiques est la même que chez les adultes étant donné le manque d'études pédiatriques⁷¹. Toutefois, 2 études contrôlées et randomisées pédiatriques comparant la prednisone au budésonide montrent un taux de rémission à 30 jours allant de 57% à 79% pour les patients traités par prednisone^{80,81}.

Seulement 2 études pédiatriques évaluent la rémission endoscopique après corticothérapie : dans celle de Berni Canani et al., 4 patients sur 10 ont une amélioration endoscopique mais aucun ne présente de guérison muqueuse après 8 semaines de traitement⁸². Dans celle de Borrelli et al., une guérison muqueuse partielle est constatée chez 6 patients sur 18 soit 33% à 10 semaines de traitement⁷⁷. Les corticoïdes sont administrés par voie orale à la dose de 1 mg/kg/j (maximum 40 mg) et 1,5 mg/kg/j (maximum 60 mg) si la réponse est incomplète. La voie intraveineuse (IV) est réservée aux enfants ne répondant pas aux corticoïdes oraux.

Le budésonide peut être utilisé à la dose de 12 mg/j pendant 4 semaines pour induire une rémission puis 12 mg/j pour 10 à 12 semaines⁸³.

4.2 Traitements de fond

4.2.1 Les thiopurines

Les thiopurines seules ne sont pas recommandées comme traitement des poussées. Il n'y a qu'une étude contrôlée et randomisée chez l'enfant sur le traitement de fond par les thiopurines : les taux de rechute varient entre 4 et 9% dans le bras 6-mercaptopurine et 26 à 47% dans le bras placebo à 6 et 18 mois respectivement de l'induction de la rémission par la prednisone chez des enfants atteints de MC sévère à modérée d'évolution récente⁸⁴. Il est recommandé de traiter les enfants au métabolisme normal par azathioprine à la dose de 2 à 2,5 mg/kg/j ou par 6 mercaptopurine à la dose de 1 à 1,5 mg/kg/j⁸³.

4.2.2 Le methotrexate

7 études rétrospectives pédiatriques montrent que le methotrexate est efficace chez 50 à 80% des enfants résistants ou intolérants aux thiopurines^{85,86}. Il n'y a pas à ce jour d'études évaluant le methotrexate sur le plan endoscopique chez les enfants. Il est recommandé de traiter

les enfants avec une dose de 15 mg/m² une fois par semaine par voie sous-cutanée (avec un maximum de 25 mg) puis de décroître à 10 mg/m² (maximum 15 mg) par semaine si rémission complète après quelques mois de traitement⁸³.

4.2.3 Le 5-ASA

Le 5-ASA est réservé aux patients avec une atteinte très légère en traitement d'induction ou de fond car il est très controversé. Dans la seule étude pédiatrique contrôlée avec un placebo, le 5-ASA n'a pas montré de bénéfice pour induire une rémission chez 14 enfants avec une atteinte iléale⁸⁷. Il n'y a pas d'étude pédiatrique évaluant l'efficacité du 5-ASA comme traitement de fond. Les doses sont similaires à ceux des adultes, à savoir 50 à 80 mg/kg/j par voie orale⁸³.

4.2.4 Les anti-TNF α

Les modalités de traitement par anti-TNF α sont les mêmes que chez les adultes. Dans l'étude randomisée REACH, les enfants inclus âgés de 6 à 17 ans (n=112) ont reçu un traitement de première ligne par infliximab. 88% des patients ont répondu au traitement et 59% étaient en rémission clinique à 10 semaines. À ce temps, 10 répondeurs étaient randomisés pour recevoir l'infliximab à la dose de 5mg/kg toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines en association avec une thiopurine. L'intervalle de 8 semaines donnait de meilleurs résultats avec 56% vs 24% de répondeurs respectivement⁸⁸. L'étude française GFHGNP montrait des résultats similaires avec un taux de rémission de 85% à 10 semaines⁸⁹. Un effet dose-dépendant de l'infliximab sur la muqueuse digestive (endoscopique et histologique) a été objectivé dans diverses études^{90,91}. Les résultats pédiatriques pour l'adalimumab sont similaires à ceux des adultes⁹²⁻⁹⁴.

Il est recommandé d'administrer l'infliximab par voie IV à la dose de 5 mg/kg avec une phase d'induction de 3 doses sur 6 semaines puis une phase d'entretien à raison d'une dose toutes les 8 semaines. Une escalade des doses est possible en augmentant les doses jusqu'à 10 mg/kg ou en rapprochant les doses à toutes les 4 semaines pour les patients ayant perdu en efficacité. Pour l'adalimumab, les doses recommandées sont de 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) pour la première dose puis 1,2 mg/kg pour la seconde à 2 semaines puis 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) chaque semaine⁸³.

5. Imatinib

5.1 Mode d'action

L'imatinib (STI-571 ou Glivec®) est un inhibiteur compétitif de plusieurs tyrosine-kinases telles que Abl et c-kit. Son efficacité a été démontrée dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (protéine de fusion Bcr-Abl, où Abl est constitutivement active) et dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST, c-kit muté suractivé)^{95,96}. L'imatinib peut aussi inhiber d'autres kinases telles que Lck, c-fms, ou c-Src⁹⁷. Les récepteurs tyrosine-kinase sont impliqués dans la physiopathologie de beaucoup de cancers et de désordres immunitaires. Ils constituent donc une cible thérapeutique prometteuse.

5.2 Imatinib et MICI

Les récepteurs tyrosine-kinase peuvent être impliqués dans la physiopathologie des MICI comme l'a décrit Sakanoue et al., rapportant une élévation de l'activité tyrosine-kinase dans la muqueuse colique des patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH)⁹⁸. Une autre équipe a aussi démontré qu'un inhibiteur de tyrosine kinase, la tyrphostine, a diminué l'incidence et le degré de la colite induite chimiquement dans un modèle murin⁹⁹.

C-kit, une des cibles de l'imatinib, est surtout exprimée par les mastocytes. L'infiltration des mastocytes dans la muqueuse digestive est augmentée dans les MICI et ceux-ci constituent une importante source de production de TNF- α ¹⁰⁰. On peut donc imaginer un bénéfice du traitement par imatinib dans la MC.

Cas de MICI traités par imatinib rapportés dans la littérature

Une jeune femme de 18 ans, suivie dans le service de gastro-entérologie de l'hôpital de Porto au Portugal, était atteinte d'une maladie de Crohn iléo-caecale. Après un échec de traitement par mesalazine (Pentasa®) et corticoïdes, une rémission clinique a été induite après une dose d'anti-TNF α (Remicade®). Un diagnostic de LMC a été posé suite à la découverte fortuite d'une thrombocytose. La patiente est en rémission clinique, biologique, et radiologique depuis l'instauration du traitement par imatinib seul avec un recul de 3 ans¹⁰².

Une patiente de 23 ans atteinte d'une pancolite de type RCH et d'une leucémie chronique

à éosinophiles a été mise en rémission de ses 2 pathologies par un traitement par imatinib à la dose de 400 mg/j¹⁰¹.

5.3 Imatinib et autres maladies inflammatoires

2 cas rapportés dans la littérature ont fait référence à un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (PR) et de leucémie myéloïde chronique (LMC) et à un autre atteint lui aussi de PR et de GIST, tous 2 ayant eu une amélioration nette de leur symptomatologie articulaire sous imatinib¹⁰³. Une étude prospective sur 3 patients atteints de PR réfractaire a montré une amélioration des arthralgies, de la survenue d'arthrites, de l'activité de la maladie, de la VS, du taux de CRP et du bien être général sous imatinib¹⁰⁴.

Un autre patient atteint de sclérose en plaques (SEP) et de LMC a aussi été mis en rémission après un traitement par imatinib¹⁰⁵. Ce traitement a aussi montré son efficacité sur un modèle murin de SEP¹⁰⁶.

Plus récemment, il a été rapporté que l'imatinib inhibait l'activation de c-fms par les macrophages et la production d'anti-TNF α *in vitro* dans les cellules mononucléées du sang périphérique et du liquide synovial issus de patients atteints de PR¹⁰⁷. Il a aussi été démontré que l'imatinib prévenait l'hépatite aigüe chimiquement induite en inhibant la synthèse hépatique de TNF α ¹⁰⁸.

L'imatinib a aussi le potentiel de prévenir la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine sur un modèle murin et chez l'homme et peut constituer une nouvelle thérapie intéressante dans l'asthme allergique¹⁰⁹⁻¹¹¹.

6. Problématique

Nous avons observé que l'imatinib pourrait potentiellement avoir un rôle dans la rémission clinique, biologique et endoscopique de la maladie de Crohn ou colite inclassée. Quel serait l'effet de l'imatinib chez d'autres patients atteints de maladie de Crohn réfractaire?

Méthodes

1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients inclus dans notre cohorte ne présentaient pas de limite d'âge. Ils devaient être atteints de maladie de Crohn réfractaire à toutes les lignes thérapeutiques recommandées par les experts. Le traitement par imatinib leur a été proposé dans le cadre d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) ou à titre compassionnel.

2. Traitement et suivi

Le traitement par imatinib était proposé à la dose de 340 mg/m²/j en une prise matinale par voie orale avec un maximum de 400 mg/j (dose adulte dans le traitement de la LMC). Une surveillance de la réponse clinique, biologique et endoscopique sous couvert du taux résiduel d'imatinib était réalisée à 2-3, 6, 12 et 24 mois (et au-delà) du début du traitement.

3. Évaluation

3.1 Critères de jugement

3.1.1 Définitions

Le score Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) permet de classer la sévérité de la maladie (tableau II). Il est principalement utilisé dans les essais cliniques mais peu en pratique courante du fait de sa complexité. Les différents paramètres évalués sont cliniques comme les signes digestifs et extra-digestifs ou biologiques comme l'hématocrite ou la vitesse de sédimentation¹¹².

Le score CDAI (tableau III) est l'équivalent pour les adultes. Il est néanmoins un peu plus complexe car il se mesure sur 7 jours consécutifs.

Le score CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, tableau V) sera ici utilisé pour évaluer la réponse endoscopique à l'imatinib¹¹³.

La CRP et le poids seront utilisés comme critères de jugement secondaires afin de mieux

apprécier l'évolution clinique et biologique des patients, en particulier dans ce contexte de maladie inflammatoire en pédiatrie. La décroissance de la corticothérapie pour les patients concernés sera aussi analysée.

Tableau II : Score de PCDAI

Paediatric Crohn's Disease Activity Index

ITEM	POINTS			
Abdominal pain				
None	0			
Mild (brief episodes, not interfering with activities)	5			
Moderate/severe (frequent or persistent, affecting with activities)	10			
Stools				
0-1 liquid stools, no blood	0			
2-5 liquid or up to 2 semi-formed with small blood	5			
Gross bleeding, >6 liquid stools or nocturnal diarrhoea	10			
Patient functioning, general well-being (Recall, 1 week)				
No limitation of activities, well	0			
Occasional difficulties in maintaining age appropriate activities, below par	5			
Frequent limitation of activities, very poor	10			
EXAMINATION				
Weight				
Weight gain or voluntary weight loss	0			
Involuntary weight loss 1-9%	5			
Weight loss >10%	10			
Height				
< 1 channel decrease (or height velocity > -SD)	0			
> 1<2 channel decrease (or height velocity < -1SD> -2SD)	5			
> 2 channel decrease (or height velocity < -2SD)	10			
Abdomen				
No tenderness, no mass	0			
Tenderness, or mass without tenderness	5			
Tenderness, involuntary guarding, definite mass	10			
Peri-rectal disease				
None, asymptomatic tags	0			
1-2 indolent fistula, scant drainage, tenderness of abscess	5			
Active fistula, drainage, tenderness or abscess	10			
Extra-intestinal manifestations				
Fever > 38.5 x 3 days in week, arthritis, uveitis, erythema nodosum, or pyoderma gangrenosum				
None	0			
One	5			
Two	10			
LABORATORY				
Hct (%)				
<10yrs	11-14 (male)	11-19 (female)	15-19 (male)	
> 33	> 35	> 34	> 37	0
28-33	30-34	29-33	32-36	2.5
< 28	< 30	< 29	< 32	5
ESR (mm/hr)				
< 20				0
20-50				2.5
> 50				5
Albumin (g/L)				
>35				0
31-34				5
<30				10

Disease activity <10 – remission 10-27.5 – mild 30-37.5 – moderate >40 – severe
--

TOTAL =

Tableau III : Score CDAI

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> ▪ absente = 0 ▪ légères = 1 ▪ moyennes = 2 ▪ intenses = 3 									2	
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> ▪ bon = 0 ▪ moyen = 2 ▪ médiocre = 3 ▪ mauvais = 4 ▪ très mauvais = 5 									2	
Autres manifestations :										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvéite									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement antidiarrhéique (loperamine ou opiacés) <ul style="list-style-type: none"> ▪ non = 0 ▪ oui = 1 									30	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ absente = 0 ▪ douteuse = 1 ▪ certaine = 5 									10	
Hématocrite* : <ul style="list-style-type: none"> ▪ homme : 47 - Hématocrite ▪ femme : 42 - Hématocrite 									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
									TOTAL	

Le score plus fréquemment utilisé en pratique courante est celui de Harvey Bradshaw (tableau IV). Il est très utile pour le suivi des patients sous traitement. Il est simplifié et axé sur la clinique avec les signes digestifs et extra-digestifs ainsi que le bien être général.

Tableau IV : Score de Harvey Bradshaw

		Valeur
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> • bon = 0 • moyen = 1 • médiocre = 2 • mauvais = 3 • très mauvais = 4 		
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • absentes = 0 • faibles = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3 		
Selles liquides : nombre/jour		
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 2 • certaine avec défense 		
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale : 1 point par item présent		
Score (= somme)		
Score < 4 : maladie inactive	Score compris entre 8 et 12 : maladie active modérée	
Score compris entre 4 et 8 : maladie active minimale	Score supérieur à 12 : maladie active sévère	

Tableau V : Score CDEIS



CDEIS

1. Estimer la surface occupée par les lésions et les ulcérations en pourcentage pour chaque segment exploré:

		0%	50%	100%
Iléon	lésions	-----		
	ulcérations	-----		
Caecum et côlon droit	lésions	-----		
	ulcérations	-----		
Transverse	lésions	-----		
	ulcérations	-----		
Sigmoïde et côlon gauche	lésions	-----		
	ulcérations	-----		
Rectum	lésions	-----		
	ulcérations	-----		

2. Mesurer à l'aide d'un centimètre chacun des segments de droite, reporter les chiffres au niveau des colonnes 4 et 5 du tableau suivant et remplir les colonnes 1 et 2 pour calculer le CDEIS

	Ulcérations creusantes <i>Noter 12 si présentes</i>	Ulcérations superficielles <i>Noter 6 si présentes</i>	Surface des ulcérations (0-10 cm)	Surface des lésions (0-10 cm)	Somme
Iléon					
Côlon droit					
Transverse					
Côlon gauche					
Rectum					

TOTAL (somme de toutes les cases) = []
 TOTAL/nombre de segments explorés = []
 + 3 si sténose ulcérée = []
 et + 3 si sténose non ulcérée = []

CDEIS : []

Maladie active

Une maladie de Crohn active correspond à un score PCDAI > 10 points ou un score CDAI > 220 points associé à une CRP > 10 mg/l.

Rémission

La rémission de la MC correspond à un score PCDAI < 10 points ou à un score CDAI < 150 points. La rémission endoscopique correspond à un score CDEIS < 6 points et < 4 points pour une rémission complète.

Réponse

La réponse de la MC à un traitement doit faire varier le PCDAI d'un Δ supérieur ou égal à 15 points avec un PCDAI < 30 points ou une réduction d'au moins 70 points du score CDAI. La réponse endoscopique correspond à une baisse du score CDEIS supérieure à 5 points.

4. Éthique

Une information complète sur le traitement par imatinib a été donnée aux patients et leur famille et un consentement éclairé des parents et/ou des patients a été recueilli. La demande d'approbation par le comité d'éthique local de l'hôpital Robert-Debré pour cette étude rétrospective est en cours.

Résultats

1. Caractéristiques des patients

6 patients dont 5 adolescents âgés de 14 à 17 ans suivis dans le service des maladies digestives de l'hôpital Robert-Debré et une adulte âgée de 43 ans (à l'initiation de l'imatinib) suivie dans le service de gastroentérologie de l'hôpital Saint-Louis ont été inclus dans notre étude retrospective. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau VI.

Tableau VI : Caractéristiques des patients

	Dan	Mme E.	Noura	Karim	Lily	Amadou
Âge au diagnostic (années)	11	19	5	7,8	10,8	7
Localisation	colique/ gastrique	iléo-colique/ périnéale	iléo-colique/ périnéale/ buccale	colique et périnéale	iléo-colique/gastrique	colique/ périnéale
Durée d'évolution avant traitement (années)	2,9	24	11	8	3,5	11
Traitements antérieurs	CTC/ azathioprine/ MCP/ MTX/ NEE/ IFX/ budésonide	CTC/ azathioprine/ MCP/ mesalazine/chir	CTC/ MCP/ IFX/ ADA/ chirurgie	CTC/azathioprine/MCP/ IFX/ ADA/ MTX/NEE/ tacrolimus/ topiramate	CTC/azathioprine/ IFX/ chirurgie/ ADA/ MTX/mésalazine/ hydrocortisone locale	CTC/azathioprine/ ADA/ IFX/ chirurgie/ thalidomide/ tacrolimus
Âge au début du traitement (années)	14	43	16	16,2	14,3	17
Poids basal (kg)	60	52	45	54,52	31,8	45,6
PCDAI basal (points)	2,5	0	10	25	50	20
CDEIS basal (points)	21	5	31	21	32	11
CRP basale (mg/l)	44	<10	<10	33	<10	11
Albumine basale (g/l)	>35	>35	32,7	31,9	39,9	38,9

CTC : corticoïdes, ADA : adalimumab, IFX : infliximab, NEE : nutrition entérale exclusive par Modulen®, MTX : méthotrexate, MCP : mercaptopurine

2. Dan

2.1 Diagnostic et histoire thérapeutique

Dan, un enfant de 11 ans au diagnostic sans antécédent particulier présentait des douleurs abdominales, une aphtose buccale, une diarrhée glairo-sanglante à raison de 10 selles par jour associée à des vomissements, une altération de l'état général et une fièvre le tout évoluant depuis

1 mois.

L'endoscopie et l'histologie montraient une pancolite sans intervalle de muqueuse saine, non granulomateuse, avec micro-abcès cryptiques et révélèrent aussi une gastrite antrale et fundique sans atteinte par *Helicobacter pylori*.

Un diagnostic de colite indéterminée est posé en novembre 2009. Le score PCDAI était alors supérieur à 40, ce qui définissait une atteinte sévère.

Dan a été traité par corticoïdes d'emblée puis a eu pour traitements de fond successifs l'azathioprine (Imurel®), puis la mercaptopurine (Purinethol®) pour mauvaise tolérance de l'azathioprine (céphalées). La colite persistant toujours à l'échographie après 8 mois de traitement, il a été décidé de débiter le méthotrexate qui a été arrêté après 6 mois devant une rechute sévère (PCDAI 45 points). Après échec de la nutrition entérale exclusive (Modulen®) et de la corticothérapie seule, un traitement par infliximab (Remicade®) a été débuté en avril 2011. Dan présentait alors une pancolite ainsi qu'une pangastrite à prédominance fundique sévères. Une nouvelle rechute en mai 2011 a motivé une intensification des doses d'anti-TNF et une association avec la mercaptopurine. En mars 2012, un traitement par budesonide (Entocort®) a été ajouté.

2.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)

En décembre 2012, devant une boiterie et une douleur de la hanche droite associées à une hyperleucocytose à $86\ 400/\text{mm}^3$, un diagnostic de leucémie myéloïde chronique a été confirmé par RT-PCR retrouvant le transcrite Bcr-abl. Tous les traitements de la maladie de Crohn ont été arrêtés et un traitement par imatinib (Glivec®) a été débuté le 24/12/2012 à la dose de 400 mg/j après 1 mois d'hydroxycarbamide (Hydrea®). Dan avait alors un score PCDAI de 2,5 points et un score CDEIS de 21 points.

On a observé alors une rémission clinique, biologique et endoscopique de la colite et de la LMC chez Dan après 2 semaines de traitement par imatinib malgré l'arrêt de l'infliximab (score PCDAI de 0 points). On note l'ajout de mesalazine (Pentasa®) après 1 mois de traitement, pour suspicion de rechute clinique malgré une amélioration de la colite à l'échographie, qui a été arrêté après 18 mois de rémission. Les dosages résiduels d'imatinib étaient supérieurs à 1 mg/l.

Un contrôle endoscopique après 34 mois de traitement a montré un score de CDEIS de 0 points avec une muqueuse iléo-colique d'aspect normal.

Après plus de 3 ans de recul avec le même traitement par imatinib, Dan est toujours en rémission clinique, biologique et endoscopique avec un score PCDAI de 0 points (Fig. 1).

Devant ce cas, nous pouvons en déduire que l'imatinib serait un traitement efficace pour l'induction et le maintien de la rémission clinique et endoscopique de la MC chez cet enfant atteint d'une forme réfractaire (Fig. 1, 3, 4).

3. Mme E.

3.1 Diagnostic et histoire thérapeutique

Une patiente de 55 ans est atteinte d'une maladie de Crohn iléo-colique et anale diagnostiquée en 1980 sur une diarrhée chronique.

Mme E. a eu plusieurs interventions chirurgicales dont une iléo-colectomie subtotale et une résection iléo-sigmoïdienne du fait de nombreuses complications de sa maladie sténosante et fistulisante.

Elle a eu successivement pour traitement de fond : l'azathioprine (Imurel®) pendant 1 an, en échec devant une sténose iléale, le purinethol durant 2 mois arrêté pour aplasie puis repris en février 1997 jusqu'en 2004 en association avec la mesalazine (Pentasa®) durant 4 mois. À partir de février 1997, Mme E. était en rémission complète.

3.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)

Durant sa première grossesse en octobre 2004, qui a été menée à terme, une leucémie myéloïde chronique (LMC) a été diagnostiquée sur une hyperleucocytose à $26\,280/\text{mm}^3$ et un transcrite bcr-abl retrouvé sur un frottis sanguin. Un traitement par imatinib (Glivec®) a donc été débuté le 4/11/04. Il a été observé un maintien de la rémission clinique, biologique et endoscopique à 3 mois de traitement, motivant l'arrêt progressif du purinethol en mars 2005. Les dosages du taux résiduel d'imatinib sont restés supérieurs à 1 mg/l. Mme E. est restée en rémission clinique, biologique et endoscopique (Fig. 1) durant toute la période de traitement par

imatinib seul soit jusqu'en mars 2012 (CDAI à 140 points du seul fait de la persistance d'une fistule rectovaginale, fig. 1), date à laquelle il a été arrêté. La LMC a rechuté en février 2013 et la maladie de Crohn a rechuté en mai avec une atteinte iléale étendue et anale. L'imatinib a été repris en juin. Malgré une amélioration intestinale à 1 mois de la reprise du traitement, un traitement par anti-TNF (Remicade®) a été instauré en bithérapie puis intensifié devant un échec clinique, biologique et endoscopique. En octobre 2015, Mme E. avait un score CDAI > 164.

Nous pouvons donc constater que l'imatinib a joué un rôle probable dans le maintien de la rémission chez une patiente atteinte d'une maladie de Crohn sévère et compliquée durant plus de 7 ans. Après l'arrêt du traitement, la maladie a rechuté et un échappement a été observé à la reprise de l'imatinib (Fig. 1, 3, 4).

4. Noura

4.1 Diagnostic et histoire thérapeutique

Une maladie de Crohn atypique a été diagnostiquée chez Noura, une patiente de 5 ans, en octobre 2003 sur une diarrhée glairo-sanglante évoluant depuis 3 mois sans altération de l'état général ni signe extra-digestif.

On retrouvait alors à l'endoscopie digestive une atteinte pancolique et iléale sans lésion ano-périnéale initiale. Sur le plan histologique, on ne retrouvait pas de granulome épithélioïde et/ou giganto-cellulaire, mais des cellules géantes plurinucléées au voisinage d'une glande rompue. L'atteinte buccale et digestive haute ultérieure a finalement fait poser le diagnostic de maladie de Crohn. Son score PCDAI était alors de 45 points et CDEIS de 13 points.

Une corticodépendance a été vite mise en évidence en 2004, expliquée par une surinfection à CMV qui récidivera à plusieurs reprises. La symptomatologie digestive a été améliorée par un traitement anti-viral par foscarnet puis valganciclovir. La mercaptopurine (Purinethol®) a été débuté en février 2004 devant une atteinte du colon et du bas fond caecal (score CDEIS de 10 points).

L'infliximab (Remicade®) a été introduit en juin 2006 devant l'absence d'efficacité de la mercaptopurine (arrêtée en septembre 2006) avec plusieurs rechutes avec atteintes ano-périnéale et buccale. Malgré une amélioration clinique et endoscopique transitoires, on a constaté un

échappement progressif motivant la mise en route d'un traitement par adalimumab (Humira®) en janvier 2008. Celui-ci a été sans succès et remplacé par le tacrolimus (Prograf®) en avril 2008. Suite à une dégradation clinique et endoscopique (colite gauche sévère et iléite modérée, CDEIS 20 points), une colectomie totale est alors réalisée en juillet 2008 (remise en continuité en mars 2012). Un traitement de fond par mercaptopurine est repris puis est associé à de l'hydrocortisone locale (Colofoam®). L'infliximab est repris en juin 2010 devant une sténose sus-anale dilatée itérativement associée à une rectite sévère et ulcérée. L'infliximab est remplacé par l'adalimumab en octobre 2013, qui sera ensuite intensifié en décembre 2013.

4.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)

Après une endoscopie en janvier 2014 révélant une sténose iléale inflammatoire avec des ulcérations importantes (CDEIS 31 points), l'imatinib a été introduit le 13/02/14 à la dose de 400 mg/j. Le score PCDAI était alors de 10 points. La mercaptopurine a été arrêtée et une corticothérapie était toujours en cours à la dose de 25 mg/j. Lors d'un contrôle à 1 mois, la corticothérapie a été diminuée à 5 mg/j, le score PCDAI était de 5 points et le dosage résiduel d'imatinib était de 1,46 mg/l (l'objectif étant supérieur à 1 mg/l). A 3 mois de traitement, il a été constaté une nette amélioration clinique avec un score PCDAI de 5 points et une amélioration endoscopique notamment une diminution des ulcérations iléales et du degré des sténoses avec un score CDEIS de 19 points. La corticothérapie a été arrêtée à 2 mois de traitement (Fig. 2) et il a été discuté l'arrêt de l'adalimumab devant cette amélioration (qui a été refusé par la mère de Noura). L'état clinique de Noura se maintenait toujours en rémission à 4 et 6 mois de traitement avec un score PCDAI de 2,5 points et 7,5 points respectivement. L'amélioration endoscopique se poursuivait à 6 mois de traitement avec un score CDEIS de 4 points (qui n'a jamais été aussi bas) (Fig. 1, 3, 4).

A 9 mois du début du traitement par imatinib, une dégradation clinique a été observée avec une perte de poids et la réapparition d'une diarrhée sanglante et de douleurs abdominales sans syndrome inflammatoire biologique (PCDAI de 20 points). Il a été décidé d'arrêter le traitement par imatinib le 16/01/15 (11 mois de traitement) devant le mauvais contrôle de la symptomatologie avec un score PCDAI de 35 points. Un traitement par methotrexate a alors été initié puis l'adalimumab a été remplacé par l'ustekinumab (Stelara®) en avril 2015.

Cette observation peut nous faire évoquer l'idée que l'imatinib ait pu jouer un rôle dans l'induction et le maintien temporaire (9 mois) de la rémission clinique et endoscopique, tout en permettant un sevrage de la corticothérapie, chez Noura qui est atteinte d'une MC réfractaire et corticodépendante (Fig. 1, 2, 3, 4).

5. Karim

5.1 Diagnostic et histoire thérapeutique

Une maladie de Crohn atypique a été diagnostiquée en juillet 2005 chez Karim alors âgé de 7 ans et 11 mois. Il présentait une diarrhée sanglante chronique évoluant depuis 1 mois associée à une aphtose buccale et une perte de poids de plus de 20%.

À l'endoscopie digestive, on pouvait constater une recto-colite érosive jusqu'à l'angle colique droit, une iléite terminale et une gastrite sans granulome épithélioïde ou géogantocellulaire. Son score de PCDAI était de 25 points.

Karim a été mis en rémission de sa première poussée par une corticothérapie puis maintenu dans un premier temps par la mésalazine (Pentasa®). Il reçut ensuite l'azathioprine (Imurel®) en octobre 2005 qui fut rapidement remplacée par la mercaptopurine (Purinethol®) un mois plus tard à cause d'une pancréatite aiguë et d'une rechute. La mercaptopurine était à son tour mal tolérée ce qui a motivé la mise en route de l'infliximab (Remicade®) en janvier 2006. Le score de PCDAI était de 22,5 points. Celui-ci a été remplacé en raison de son inefficacité par le méthotrexate en juin 2006 (PCDAI 45 points). L'adalimumab fut ajouté en mars 2008 puis arrêté pour inefficacité. Un support nutritionnel par Modulen® exclusif a été apporté d'octobre 2008 à juillet 2009 ce qui a conféré un bon rattrapage staturo-pondéral. Devant l'échec de maintien en rémission par le méthotrexate, une corticothérapie au long cours a été débutée en 2012, complétée par une nutrition entérale non exclusive par Modulen®. Un traitement par topiramate (Epitomax®) à visée anti-inflammatoire a été introduit en février 2013 sans succès. Le tacrolimus a été introduit en mai 2013. Le score PCDAI était alors de 27,5 points. Karim a été transitoirement mis en rémission mais l'apparition de signes digestifs en juin 2013 a remis en évidence une corticodépendance.

5.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)

L'imatinib a été introduit en octobre 2013 à la dose de 400 mg/j. Le score PCDAI était alors de 25 points et le score CDEIS de 21 points. Karim avait initialement toujours une maladie corticodépendante à la dose de 30 mg/j. À 2 mois de traitement par imatinib, Karim présentait une nette amélioration clinique avec un score de PCDAI de 10 points et une prise de poids de 4 kg. Le dosage résiduel d'imatinib était dans les normes à 2 mg/l. La corticothérapie était en cours de décroissance à 20 mg/j. La mésalazine fut ajoutée afin de l'accélérer.

À 6 mois de traitement, Karim ne s'est jamais senti aussi bien avec un score PCDAI de 0 points tout en poursuivant une décroissance de la corticothérapie à 5 mg/j. À 8 mois, Karim était toujours en rémission clinique et biologique avec un score PCDAI stable à 0 points. La corticothérapie a pu être arrêtée à 10 mois de traitement (Fig. 2).

Le contrôle clinique et endoscopique à 12 mois de traitement montrait un score PCDAI à 5 points et CDEIS à 2 points (Fig. 1), le taux résiduel d'imatinib était alors bas à 0,47 mg/l. Sa maladie est restée stable avec un arrêt transitoire de la mésalazine qui a été reprise au 22^e mois de traitement par imatinib lors d'une rechute avec un score PCDAI de 40 points. Un traitement transitoire par budésonide (Entocort®) a alors été débuté, ce qui a permis de contrôler cette poussée (PCDAI 0 points à 24 mois, fig. 1). Une nouvelle poussée sévère est survenue au bout de 26 mois de traitement (décembre 2015) compliquée d'un syndrome occlusif secondaire à des abcès intra-péritonéaux, le score PCDAI était de 55 points. Il a été décidé d'arrêter le traitement par imatinib et d'introduire une nutrition entérale exclusive par Modulen® en association à une antibiothérapie par ciprofloxacine et cotrimoxazole par voie parentérale.

Le cas de Karim peut aussi nous faire évoquer le possible rôle de l'imatinib dans l'induction et le maintien transitoire (22 mois) de la rémission clinique et endoscopique sans corticoïdes de sa MC refractaire et corticodépendante (Fig. 1, 2, 3, 4).

6. Lily

6.1 Diagnostic et histoire thérapeutique

Une maladie de Crohn a été diagnostiquée en mars 2011 chez Lily, une patiente de 10 ans et 9

mois qui présentait une diarrhée glairo-sanglante évolutif depuis 2 mois sans fièvre.

L'endoscopie digestive révélait alors une atteinte iléo-caecale, du colon gauche et du rectum sévère puis une atteinte gastrique. Il n'a pas été retrouvé de granulome épithélioïde et/ou géantocellulaire à l'étude histologique. Le score PCDAI au diagnostic était de 15 points. Une corticothérapie associée à la mésalazine a été rapidement débutée, mais devant une dégradation clinique et endoscopique avec un score PCDAI de 42,5 points puis une perforation colique à la suite de la coloscopie, un traitement par infliximab (Remicade®) a été instauré le 12/04/12 améliorant rapidement les symptômes. Lily a aussi bénéficié d'une suture de la perforation colique et d'une mise en iléostomie. L'azathioprine (Imurel®) est débuté en mai 2012.

Un nouveau bilan endoscopique en juillet 2012 montre une recto-sigmoïdite avec une sténose serrée de l'angle sigmoïdo-colique mettant le score CDEIS à 14 points. Le score PCDAI était alors de 17,5 points. Il est donc décidé d'intensifier le traitement par infliximab. Celui-ci est finalement remplacé pour inefficacité (PCDAI 15 points, CDEIS 17 points) par l'adalimumab (Humira®) le 3/01/13.

Une corticothérapie est reprise transitoirement en février 2013 pour une nouvelle poussée et l'azathioprine est finalement arrêtée pour inefficacité en mars 2013 (PCDAI 17,5 points, CDEIS 146 points). Un relais par méthotrexate associé à des lavements d'hydrocortisone (Colofoam®) est initié toujours sous couvert d'une corticothérapie par voie générale et du traitement par adalimumab.

Une évaluation à 4 mois montre une stabilisation avec un score PCDAI à 17,5 points. Néanmoins, l'endoscopie montre une aggravation de la gastrite ulcérée et la persistance d'ulcérations profondes et superficielles de la quasi-totalité du colon avec un score CDEIS à 22 points. Une nouvelle perforation colique survient suite à une endoscopie le 31/10/13. Une colectomie subtotale droite et transverse est réalisée le 4/11/13 devant la résistance de l'atteinte colique aux fortes doses de biothérapie. À 1 mois post-chirurgie, le score CDAI demeure à 17,5 points, toujours sous adalimumab et méthotrexate. Devant l'absence d'amélioration clinique, le traitement par adalimumab est intensifié en juillet 2014.

6.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)

Devant l'aggravation clinique (PCDAI 50 points) et endoscopique avec une recto-

sigmoïdite ulcérée, bourgeonnante, hémorragique spontanément et des ulcérations profondes en puits (CDEIS 32 points), un traitement par imatinib à la dose de 300 mg/j est initié le 11/10/14 en association avec le méthotrexate. L'adalimumab est arrêté pour son inefficacité.

Suite à une dégradation clinique avec la survenue d'un abcès de la grande lèvre gauche et des fissures de la marge anale à 2 mois du début du traitement, un bilan clinique confirmait une absence de réponse clinique avec un score PCDAI de 80 points et le bilan endoscopique montrait une atteinte recto-sigmoïdienne sévère avec 3 niveaux de sténose et un score CDEIS de 68 points (Fig. 1). Le dosage du taux résiduel d'imatinib était de 4,4 mg/l. Lily a été remise en iléostomie latérale en décembre 2014, cette intervention s'est ensuite compliquée d'une péritonite purulente généralisée stercorale sur une perforation du moignon rectal puis d'un choc septique suivi de l'apparition d'abcès péritonéaux multiples. L'imatinib a donc été arrêté.

Devant la survenue répétée de perforations digestives post-endoscopie, un diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos a été posé courant 2015.

Dans ce cas, l'imatinib a été arrêté très précocément à cause d'une complication grave (dosage élevé) et de l'absence d'efficacité à court terme (Fig. 1, 3, 4).

7. Amadou

7.1 Diagnostic et histoire thérapeutique

Il a été diagnostiqué au Sénégal chez Amadou une maladie de Crohn en 2003 à l'âge de 7 ans devant une diarrhée chronique associée à des arthralgies et un syndrome inflammatoire clinico-biologique.

L'endoscopie montrait une atteinte recto-colique et périnéale sans atteinte du grêle ou gastrique. Il n'y avait pas de granulome épithélioïde à l'étude histologique.

Amadou a eu plusieurs drainages d'abcès périnéaux malgré une corticothérapie initiale. Un traitement par azathioprine (Imurel®) a finalement été débuté en 2009 ne montrant aucune amélioration. Le patient a donc été transféré en France pour débiter un traitement par adalimumab associé à une nutrition entérale exclusive à base de caséine (Modulen®) en juin 2011 devant l'ancienneté et la sévérité de sa maladie (dénutrition avec IMC à 16 kg/m² avec

retard statural très sévère très inférieur au 5^e percentile). Le score PCDAI était alors de 50 points.

Devant la persistance de la symptomatologie périnéale et de la recto-sigmoïdite, le traitement par adalimumab a été intensifié puis remplacé par l'infliximab en mai 2012, le score PCDAI restant à 90 points et la dénutrition très sévère. Malgré un traitement adjuvant par ciprofloxacine et metronidazole, les abcès périnéaux ainsi que les trajets fistuleux étaient toujours présents, ce qui a motivé une dérivation digestive avec une iléostomie de diversion le 19/06/12 et l'ajout d'injections locales d'infliximab jusqu'en octobre 2012. Une amélioration transitoire avec un score PCDAI de 37,5 points était observée mais un traitement par thalidomide a été débuté en décembre 2012 devant l'absence de rémission clinique et biologique et la sévérité de l'atteinte périnéale. Celui-ci est arrêté en février 2014 devant l'atteinte pancolique et la persistance des trajets fistuleux et remplacé par le tacrolimus arrêté à son tour en juin 2014 suite à un diabète insulino-dépendant.

7.2 Introduction de l'imatinib (Glivec®)

Il a été décidé d'introduire un traitement par imatinib à la dose de 400 mg/j le 11/07/14 devant une fibro-coloscopie montrant une recto-sigmoïdite ulcérée sévère avec nodules de régénération couvrant plus de 80% de la muqueuse avec une disparition complète de l'architecture colique sans ulcération creusante. Les lésions périnéales avec des fistules actives étaient aussi retrouvées. Le score PCDAI était alors de 20 points et le score endoscopique CDEIS à 11 points. Ce traitement était associé à la mésalazine (Pentasa®).

Après 2 mois de traitement, le score PCDAI était de 22,5 points et l'endoscopie retrouvait une sténose non inflammatoire de la charnière sigmoïdo-colique et du colon avec une rectite ulcérée. L'iléon restant normal. Ce qui montrait un score CDEIS à 20 points (Fig. 1). Le périnée n'était pas cicatrisé. Le taux résiduel d'imatinib était de 0,72 mg/l.

Amadou a présenté un zona abdominal gauche le 20/10/14 soit 3 mois après le début du traitement par imatinib motivant son arrêt définitif dans ce contexte compassionnel. Le score PCDAI était de 22,5 points.

Dans le cas d'Amadou, atteint d'une MC très sévère, l'imatinib n'a pas montré d'efficacité à court terme et a été rapidement arrêté (à 3 mois) devant la survenue d'un zona qui pourrait lui

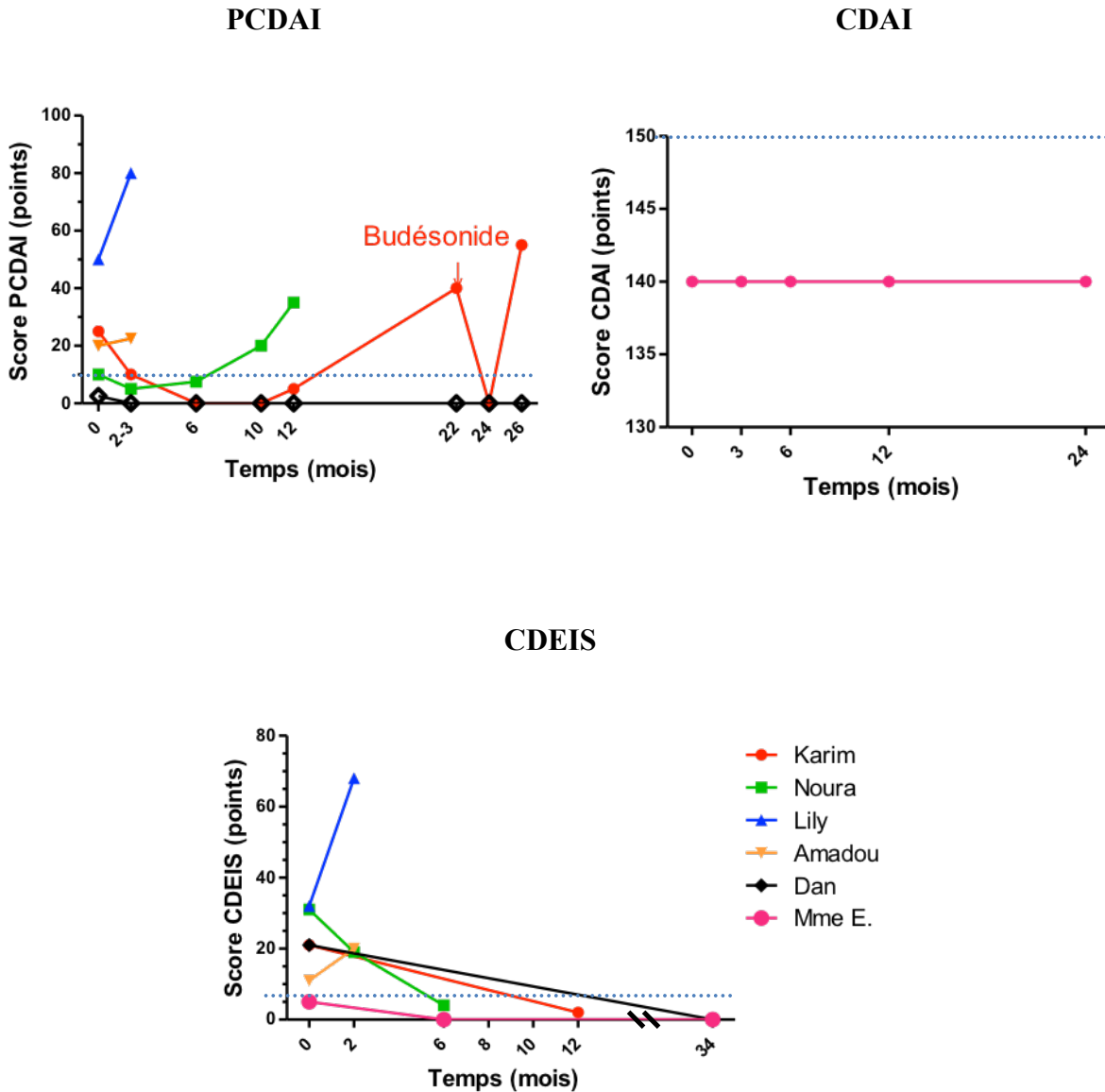
être imputable (Fig. 1, 3, 4).

Tableau VII : Résultats durant le traitement par imatinib

	Dan	Mme E.	Noura	Karim	Lily	Amadou
Dose d'imatinib (mg/j)	400	400	300	400	400	400
Traitements associés	Mésalazine	MCP	ADA/mésalazine	CTC/ mésalazine	MTX	Mésalazine
Effets indésirables	Diarrhée	Diarrhée	Nausées	Diarrhée	Abcès de la grande lèvre	Zona abdominal
Cause de l'arrêt de l'imatinib	/	Initiative du patient	Rechute	Rechute	Intolérance/ non réponse	Intolérance/ non réponse
Durée du traitement (mois)	>42	88	11	26	2	3
Moyenne des dosages sériques (mg/l)	>1	>1	1,46	1,2	4,4	0,63

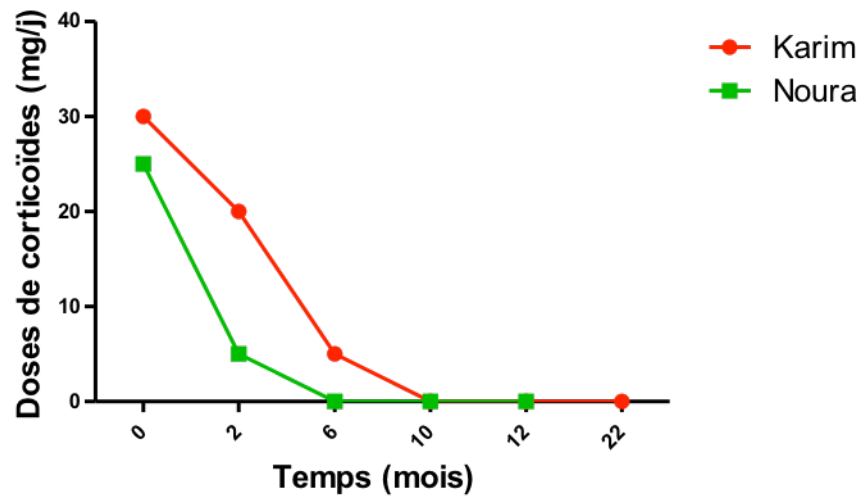
ADA : adalimumab, CTC : corticoïdes, MTX : méthotrexate, MCP : mercaptopurine.

Figure 1 : Evolution des scores PCDAI, CDAI et CDEIS sous imatinib



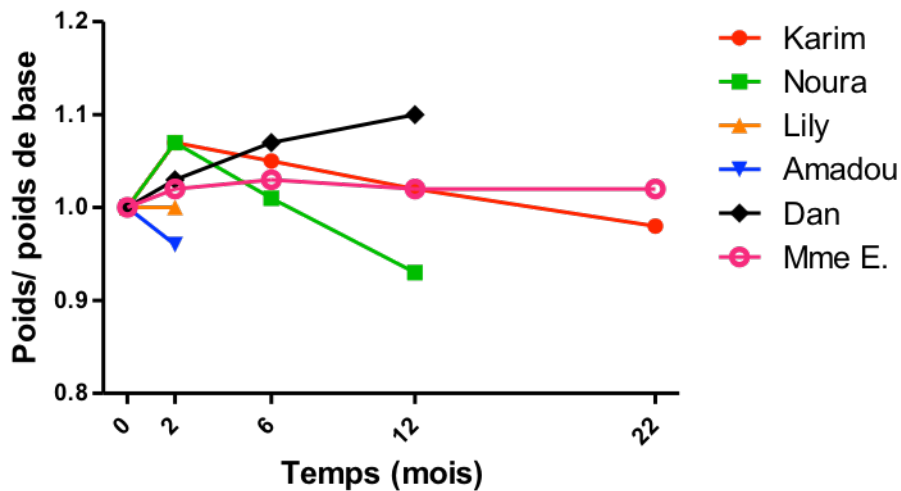
Les scores PCDAI, CDAI et CDEIS ont été calculés à l'initiation du traitement par imatinib, puis à 2-3 mois, 6 mois, 10 mois, 12 mois de traitement et au-delà pour les patients l'ayant poursuivi. Le budésoude a été ajouté pour Karim à 22 mois pour traiter une poussée en association avec l'imatinib. Le score PCDAI de 10 points et CDAI de 150 points dont les lignes sont figurées sur les graphes correspondent à la rémission clinique et biologique de la MC. Le score CDEIS de 6 points dont la ligne est aussi figurée sur le graphe correspond à la rémission endoscopique.

Figure 2 : Evolution de la corticothérapie systémique pour les patients atteints d'une MC corticodépendante sous imatinib



On peut observer sur ce graphe la décroissance progressive de la corticothérapie jusqu'à son arrêt entre 6 et 10 mois de traitement par imatinib.

Figure 3 : Variation pondérale sous imatinib

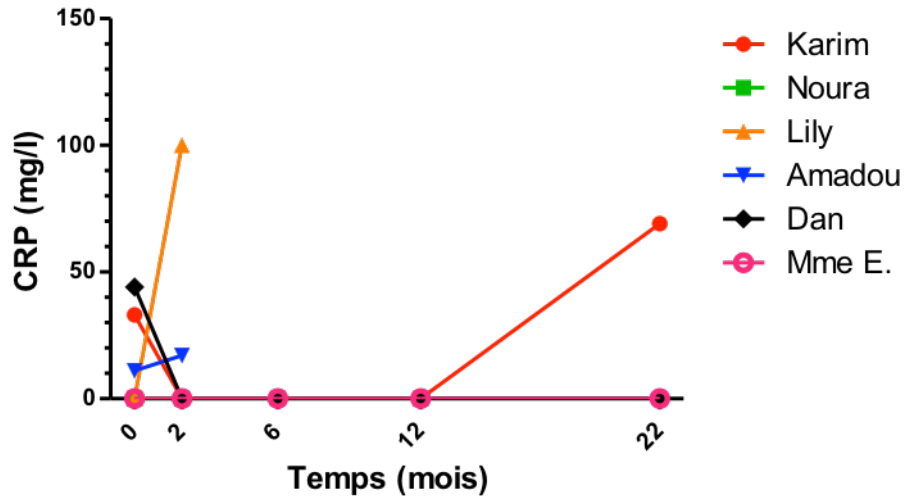


Rapport du poids/ poids à l'initiation du traitement (référence= 1) en fonction du temps.

L'évolution pondérale est relativement stable voire croissante pour 4 patients dont 3 ayant répondu au traitement. On peut voir que Noura a initialement pris du poids tandis que Amadou a

observé une perte de poids expliquée par l'évolution de sa maladie.

Figure 4 : Variation de la CRP sous imatinib



CRP : C-reactive protein

On peut constater que la CRP reste indosable sous imatinib durant 12 à au moins 22 mois pour les 4 patients répondeurs.

Au total, l'imatinib seul ou en association avec d'autres traitements recommandés dans la maladie de Crohn peut jouer un rôle dans l'induction et le maintien d'une rémission clinique (scores PCDAI<10 points et CDAI< 150 points, stabilisation ou prise pondérale), biologique (CRP indosable) et endoscopique (score CDEIS<6 points) chez 4 patients sur 6 durant 9 mois à plus de 7 ans. Parmi ces 4 patients en rémission, un échappement au traitement a été observé chez 3 patients dont une à la reprise de son traitement après un arrêt spontané après plus de 7 ans. 2 patients n'ont pas répondu au traitement (score PCDAI>30 points et croissant, CRP >10 mg/l, perte de poids) et ont développé des effets indésirables modérés à grave à 2 mois de traitement.

Discussion

1. Gestion de l'échec des anti-TNF α

1.1 Epidémiologie

Un nombre significatif de patients atteints de MC n'ont pas une maladie assez bien contrôlée sur le long terme. Le recours à la chirurgie est encore à un taux inacceptable en réponse à ces MC réfractaires. Le taux de réponse aux biothérapies est très variable et l'échappement thérapeutique commun. Par conséquent, d'autres stratégies de traitement de la MC sont requises.

1.1.1 Population adulte

Chez l'adulte, plus de 40% des patients atteints de MC ne répondent pas aux anti-TNF α et entre 23 et 46% des patients échappent après 12 mois de traitement par infliximab et adalimumab nécessitant une intensification de celui-ci ou son arrêt^{114,115}. Dans une autre étude, la non réponse aux anti-TNF α a été observée chez 8 patients sur 61 (soit 13,1%), l'échappement chez 7 patients sur 61 (soit 11,5%) et l'intolérance chez 13 patients sur 61 (soit 21,3%)⁶⁶.

Dans une autre étude récente sur l'escalade de doses d'infliximab (5 à 10 mg/kg), 70% des patients ont eu un score de CDAI augmenté d'au moins 50 points à 8 semaines de traitement¹¹⁶.

1.1.2 Population pédiatrique

L'atteinte de la MC est volontiers plus sévère chez l'enfant que chez l'adulte¹³. Une étude récente montre que seulement 38% des enfants (entre 6 et 18 ans atteints de MC active et naïfs aux biothérapies) étaient en rémission endoscopique à 9-12 mois de traitement par infliximab ou adalimumab. 67,5% des patients traités étaient alors en rémission clinique dont tous les patients qui étaient en rémission endoscopique.

À 3 ans de suivi, 32,5% des patients avaient interrompu le traitement pour absence d'efficacité¹¹⁷. Une autre étude montre que 77,3% des patients traités par anti-TNF α ne sont pas en rémission endoscopique après 10 semaines de traitement d'induction⁹¹.

1.2 Alternatives thérapeutiques

1.2.1 Chirurgie

Le traitement chirurgical reste un traitement de dernier recours du fait du risque de complications infectieuses dans un contexte de traitement immunosuppresseur et de la morbidité digestive associée. Des études livrent des données contradictoires quant au risque de sepsis et d'abcès intra-abdominaux en post-opératoire dans un contexte de traitement par anti-TNF α ^{118,119,120}. Le recours à la chirurgie dans ce contexte reste donc controversé (une période de latence d'anti-TNF α doit être fixée en préopératoire).

Il existe très peu d'études prospectives randomisées sur le traitement chirurgical de la MC mais il est démontré que la résection extensive est inutile et potentiellement délétère¹²¹. L'idéal est donc de pratiquer une chirurgie localisée sur l'intestin pathologique (ce qui diminuerait l'incidence des grêles courts) après s'être assuré d'une période minimale sans anti-TNF α et avec un support nutritionnel.

Le traitement chirurgical précoce des abcès sur fistule ou sténose est recommandé afin d'éviter l'exposition prolongée aux immunosuppresseurs en préopératoire¹²².

1.2.2 Ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine. La ciclosporine par voie orale a déjà montré son efficacité dans la MC dans une étude randomisant 71 patients atteints d'une maladie corticorésistante ou intolérants aux corticoïdes pour un traitement par ciclosporine orale à la dose de 5-7,5 mg/kg/j ou un placebo. À 2 mois, 22 patients sur 37 traités par ciclosporine (59%) ont eu une réponse clinique (et non une rémission) vs 11/34 patients ayant reçu le placebo (32%, $p=0,032$)¹²³. Mais d'autres études contrôlées montrent des résultats contradictoires, à savoir l'absence d'efficacité de la ciclosporine orale dans la MC^{124,125}. Toutefois, 3 études restreintes et non contrôlées ont rapporté des cas de MC fistulisantes où la ciclosporine par voie intraveineuse (4-5 mg/kg/j) était efficace¹²⁶⁻¹²⁸.

La ciclosporine par voie orale n'est pas recommandée pour le traitement de la MC corticorésistante ou dépendante mais l'utilisation de la ciclosporine par voie intraveineuse en

traitement court pour induire une rémission peut être discutée.

1.2.3 Thalidomide

La thalidomide, de par son activité anti-TNF α , est une alternative thérapeutique intéressante dans la MC. Les études chez l'adulte atteint de MC réfractaire montrent un taux de réponse clinique allant de 56 à 70% et de rémission allant de 20 à 33% sous thalidomide¹²⁹⁻¹³³.

En pédiatrie, la thalidomide est réservée à une population très restreinte (patients intolérants ou ne répondant plus aux anti-TNF α) à cause de ses effets secondaires. Elle a néanmoins montré son efficacité dans une étude contrôlée en double aveugle randomisant 56 enfants atteints de MC. 46,4% des enfants du bras thalidomide étaient en rémission vs 11,5% dans le bras placebo à 8 semaines (p= 0,01)¹³⁴. Il est recommandé de l'administrer par voie orale à la dose de 2 mg/kg/j avec un maximum de 50 mg⁷¹.

1.2.4 Tacrolimus (Prograf®)

Le tacrolimus est aussi un immunosuppresseur au mécanisme similaire à celui de la ciclosporine, à savoir l'inhibition de la calcineurine permettant la diminution de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2 et IFN γ . Il a des propriétés immunosuppressives 100 fois plus élevées que celles de la ciclosporine *in vitro* et *in vivo*¹³⁵. Une revue systématique a analysé l'effet du tacrolimus dans la MC chez l'adulte. 127 patients sur 11 études ont reçu du tacrolimus oral ou intraveineux. Le taux de rémission était de 44% et 29% pour les MC lumineales et périnéales respectivement¹³⁶. Mais les études n'étaient pas contrôlées. Chez l'enfant, il n'existe pas d'étude contrôlée sur le rôle du tacrolimus dans la MC.

1.2.5 Nouvelles biothérapies

1.2.5.1 Nouveaux anti-TNF

Golimumab (Simponi®)

Le Golimumab est un IgG1 κ anti-TNF- α mAb humain similaire à l'adalimumab (administré par voie sous-cutanée) et ayant l'AMM pour la rectocolite hémorragique (RCH) aux Etats-Unis et en Europe depuis 2013. Il n'est pas approuvé pour le traitement de la MC. Cependant, une étude sur 9 patients atteints de MC ayant échappé à l'infliximab et après l'échec

d'un second anti-TNF α (adalimuab ou certolizumab pegol) montre que 66,7% étaient répondeurs et 55,6% étaient en rémission sans corticoïdes à 12 semaines de traitement (critères de jugement : CDAI et CRP)¹³⁷. Néanmoins, il manque des études contrôlées et randomisées à plus grande échelle pour évaluer son efficacité et sa tolérance dans la MC modérée à sévère.

TNF- α kinoid

Le TNF- α kinoid est un vaccin hétéro complexe anti-TNF α composé d'un TNF α humain inactivé immunogène conjugué à une protéine porteuse hémocyanine¹³⁸. Ce vaccin induit la synthèse par le patient d'anticorps anti-TNF α . Dans une étude de phase I-II, 21 patients atteints de MC ont reçu 3 doses différents du vaccin. La réponse immunitaire était obtenue au bout de 3 à 4 mois. Entre 66 et 70% des patients ont répondu entre 4 et 12 semaines après le début du traitement (score CDAI-70) et 36%, 50% et 45% d'entre-eux étaient en rémission clinique à 4,8 et 12 semaines respectivement. Cela démontre que ce vaccin peut devenir potentiellement un nouveau traitement de la maladie de Crohn sous réserve d'autres études avec une puissance plus élevée et centrées aussi sur sa tolérance.

1.2.5.2 Anticorps anti-intégrine : le vedolizumab (Entyvio®)

Dans l'étude GEMINI II en 2013, le vedolizumab à la dose de 300 mg IV à 0 et 2 semaines a été étudié pour l'induction de la rémission clinique de la MC modérée à sévère¹³⁹. À 6 semaines, 14,5% du groupe vedolizumab était en rémission vs 6,8% dans le groupe placebo (p=0,02). Une réponse clinique était constatée chez 31,4% du groupe vedolizumab vs 25,7% du groupe placebo (p=0,23).

Dans la même étude, le vedolizumab a aussi été évalué pour le maintien de la rémission. Les patients ayant répondu au traitement l'ont reçu comme traitement de fond à la dose de 300 mg IV toutes les 8 ou 4 semaines. À 52 semaines de traitement, 39% et 36,4% des patients étaient toujours en rémission pour le schéma 8 et 4 semaines respectivement comparé à 21,6% du groupe placebo (p<0,001 pour le schéma 4 semaines et p<0,004 pour le schéma 8 semaines).

Pour les patients en échec des anti-TNF α , la rémission clinique à 6 et 10 semaines de traitement par vedolizumab était obtenue chez 15,2% et 26,6% respectivement vs 12,1% et 12,1% dans le groupe placebo (p= 0,433 et p<0,001)¹⁴⁰.

1.2.5.3 Anticorps anti- IL-12 et IL-23 : l'ustekinumab (Stelara®)

Des patients atteints de MC ne répondant pas à un 1^{er} puis un 2^e anti-TNF ont reçu un traitement d'induction par ustekinumab. Une réponse clinique était observée chez 39,7 % des patients en vs 23,5 % dans le groupe placebo. ($p=0,005$). Dans cette même étude, les patients ayant répondu au traitement d'induction ont reçu l'ustekinumab comme traitement de fond (90 mg en injection sous-cutanée à 8 et 16 semaines). À 22 semaines, 69,4% des patients traités étaient toujours répondeurs comparé à 42,5% de ceux ayant reçu le placebo ($p<0,05$)¹⁴¹.

1.2.5.4 Oligonucléotide antisens : le SMAD7 antisens (Mongersen®)

Le SMAD7 est lui-même un inhibiteur endogène de la cytokine immunosuppressive TGF- β 1.

La tolérance et l'efficacité du SMAD7 antisens (Mongersen®), molécule administrée par voie orale, ont été étudiées récemment dans un essai contrôlé de phase II chez des patients atteints de MC active. La rémission clinique a été observée chez 55, 65 et 9,5% chez les patients ayant reçu 40, 160 mg/j de SMAD7 antisens et le placebo respectivement ($p<0,0001$) à 15 jours et l'ont maintenue à plus de 2 semaines. Les effets secondaires étaient similaires dans le groupe traité. Cette molécule prometteuse est en cours d'évaluation dans des études plus larges¹⁴².

3. Applications thérapeutiques de l'imatinib dans la maladie de Crohn

3.1 Résultats et limites de l'étude

Dans cette étude rétrospective, 6 patients ont été inclus dont 5 patients pédiatriques. 2 des patients ont reçu un traitement par imatinib dans un contexte de LMC et les 4 autres l'ont reçu à titre compassionnel dans un contexte d'impasse thérapeutique avec une atteinte très sévère. Le recul maximal que nous ayons est de plus de 7 ans de rémission avec le cas de Mme E..

Le recrutement de cette étude, fait de patients atteints de maladies très sévères et réfractaires, peut constituer un biais de sélection et ainsi limiter l'efficacité du traitement.

Nous avons malgré tout pu observer que 4 des 6 patients ont probablement répondu au traitement sur le plan clinique et endoscopique allant même jusqu'à la rémission et que les 2 autres ont eu des complications potentiellement imputables au traitement et n'ont par ailleurs pas répondu à celui-ci, même si le recul est très faible (2 mois). Dans le cas de Lily, nous avons pu

voir que le dosage résiduel d'imatinib était 4 fois plus élevé que l'objectif de 1mg/l et nous savons que l'effet de l'imatinib est dose-dépendant, cela peut donc expliquer la survenue d'une complication infectieuse aussi grave. De plus ce tableau était aggravé par une autre pathologie sous-jacente : le syndrome d'Ehlers-Danlos qui est à l'origine de ses nombreux épisodes de perforations digestives avec les conséquences que cela entraîne. Pour le cas d'Amadou, ses dosages d'imatinib résiduels n'ont jamais dépassés 1mg/l et étaient en moyenne de 0,63 mg/l, ce qui peut expliquer sa relative inefficacité dans sa maladie.

Il n'y a eu qu'un cas rapporté de traitement par imatinib dans la MC dans un contexte de LMC. Il s'agit donc là de la revue de cas la plus importante de patients atteints de MC et traités par imatinib. Néanmoins le nombre de patients de cette étude reste très faible et il ne s'agit là que d'une étude exploratoire sur l'efficacité et la tolérance de l'imatinib dans la MC. Afin d'asseoir le rôle de l'imatinib dans l'induction et le maintien de la rémission de la MC, une étude contrôlée et randomisée à plus grande échelle serait nécessaire, par exemple imatinib vs placebo, imatinib vs infliximab ou imatinib vs azathioprine chez des patients atteints de MC modérée à sévère.

3.2 Avantages et inconvénients de l'imatinib dans la MC

3.2.1 Effets indésirables rapportés

L'AMM européenne pour le Glivec® date de 2001, ce qui donne un recul de 15 ans sur sa tolérance.

Le traitement par imatinib est généralement bien toléré et le risque d'effets indésirables sévères est très limité. Les effets secondaires le plus souvent observés sont modérés et peuvent être gérés sans arrêter le traitement par imatinib ni même diminuer les doses¹⁴³. Il s'agit de troubles digestifs tels que la diarrhée (45%), les douleurs abdominales (37%), les nausées (50%) et vomissements, les crampes musculaires (49%), les œdèmes (60%) et les réactions cutanées (40%), asthénie (39%), céphalées (37%) et arthralgies (31%). Ces troubles conduisent à l'interruption du traitement chez 4% des patients (étude IRIS pour l'approbation de l'imatinib dans la LMC)¹⁴⁴.

L'élévation des transaminases hépatiques et la myelosuppression sont rares et réversibles après l'arrêt du traitement¹⁴⁵.

Tous les inhibiteurs de tyrosine kinases ont une action immunosuppressive potentielle. L'imatinib induit très peu d'infections opportunistes, dans une série de 771 patients traités par imatinib toutes pathologies confondues, l'incidence de ces infections était basse à 2% et seulement 1 patient avec une varicelle¹⁴⁶. Les réactivations de l'hépatite B¹⁴⁷ et d'une tuberculose pulmonaire ont aussi été rapportées¹⁴⁸.

Dans notre étude, 4 patients sur 6 ont eu une intolérance digestive à type de diarrhée et de nausées résolutive sous traitement symptomatique. Mais 2 patients ont été atteints de complications infectieuses dont une réactivation du VZV et un abcès. Ce qui, d'après les données de la littérature, serait imputable à l'imatinib.

3.2.2 Coût

Le Glivec® est commercialisé par le laboratoire Novartis au prix d'environ 1200€ la boîte de 60 comprimés de 100 mg, soit 15 jours de traitement à 400 mg/j. Il est inscrit sur la liste des médicaments orphelins et il est remboursé à 100% dans le cadre de son AMM (LMC, GIST, syndrome myéloprolifératifs, certaines leucémies aigües lymphoïdes, syndrome hypereosinophiliques).

Le coût de l'infliximab par exemple est d'environ 450€ le flacon de 100 mg soit environ 1600€ par dose si l'on considère un traitement de 5 mg/kg chez un adulte de 70 kg, sans compter la surveillance hospitalière (environ 1000€ en moyenne pour un hôpital de jour).

Le Glivec® est donc plus onéreux que le Remicade® si l'on considère un traitement par ce dernier de 5mg/kg/8 semaines chez un adulte de 70 kg. Mais le caractère moins invasif et mieux toléré est à prendre en considération.

Conclusion

Le traitement par imatinib de 6 patients atteints de MC réfractaire aurait permis la mise en rémission et le maintien de celle-ci entre 9 mois et 7 ans chez 4 d'entre-eux. Les 2 autres patients n'ont pas répondu au traitement et ont présenté des effets indésirables modérés à sévères. Néanmoins il s'agit d'une étude exploratoire retrospective sur un petit échantillon et cette hypothèse aurait besoin d'être étayée par une étude prospective contrôlée à plus grande échelle.

Bibliographie

1. Burisch, J., Jess, T., Martinato, M. & Lakatos, P. L. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J. Crohns Colitis* **7**, 322–337 (2013).
2. Molodecky, N. A. *et al.* Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* **142**, 46–54.e42 (2012).
3. Benchimol, E. I. *et al.* Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends: *Inflamm. Bowel Dis.* **17**, 423–439 (2011).
4. Ng, S. C. *et al.* Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* **145**, 158–165 (2013).
5. Burisch, J. & Munkholm, P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* **50**, 942–951 (2015).
6. Vind, I. *et al.* Increasing Incidences of Inflammatory Bowel Disease and Decreasing Surgery Rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: A Population-Based Study from the Danish Crohn Colitis Database. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 1274–1282 (2006).
7. Jess, T., Winther, K. V., Munkholm, P., Langholz, E. & Binder, V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: Follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* **122**, 1808–1814 (2002).
8. Bewtra, M., Kaiser, L. M., TenHave, T. & Lewis, J. D. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Are Associated With Elevated Standardized Mortality Ratios: A Meta-Analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* **19**, 599–613 (2013).
9. Jess, T., Frisch, M. & Simonsen, J. Trends in Overall and Cause-Specific Mortality Among Patients With Inflammatory Bowel Disease From 1982 to 2010. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **11**, 43–48 (2013).
10. Wolters, F. L. Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut* **55**, 510–518 (2006).
11. Kappelman, M. D. *et al.* The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **5**, 1424–1429 (2007).
12. Van Limbergen, J. *et al.* Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **135**, 1114–1122 (2008).

13. Pigneur, B. *et al.* Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **16**, 953–961 (2010).
14. Polito, J. M. *et al.* Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* **111**, 580–586 (1996).
15. Griffiths, A. M. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **18**, 509–523 (2004).
16. Qin, X. Etiology of inflammatory bowel disease: a unified hypothesis. *World J. Gastroenterol. WJG* **18**, 1708–1722 (2012).
17. Marin, M. L., Greenstein, A. J., Geller, S. A., Gordon, R. E. & Aufses, A. H. A freeze fracture study of Crohn's disease of the terminal ileum: changes in epithelial tight junction organization. *Am. J. Gastroenterol.* **78**, 537–547 (1983).
18. Schürmann, G. *et al.* Transepithelial transport processes at the intestinal mucosa in inflammatory bowel disease. *Int. J. Colorectal Dis.* **14**, 41–46 (1999).
19. Jostins, L. *et al.* Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* **491**, 119–124 (2012).
20. Andersen, V., Olsen, A., Carbonnel, F., Tjønneland, A. & Vogel, U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* **44**, 185–194 (2012).
21. Hugot, J. P. *et al.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* **411**, 599–603 (2001).
22. Sands, B. E. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* **126**, 1518–1532 (2004).
23. Lennard-Jones, J. E. & Shivananda, S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 353–359 (1997).
24. Farmer, R. G., Hawk, W. A. & Turnbull, R. B. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* **68**, 627–635 (1975).
25. Pimentel, M. *et al.* Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* **95**, 3458–3462 (2000).
26. Schwartz, D. A. *et al.* The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* **122**, 875–880 (2002).
27. Bridger, S., Lee, J. C. W., Bjarnason, I., Jones, J. E. L. & Macpherson, A. J. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* **51**, 21–25 (2002).

28. García Rodríguez, L. A., Ruigómez, A. & Panés, J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **130**, 1588–1594 (2006).
29. Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C. & Ekblom, A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* **124**, 40–46 (2003).
30. Vermeire, S., Van Assche, G. & Rutgeerts, P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **10**, 661–665 (2004).
31. Sachar, D. B. *et al.* Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J. Clin. Gastroenterol.* **12**, 643–646 (1990).
32. D'Inca, R. *et al.* Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int. J. Colorectal Dis.* **22**, 429–437 (2007).
33. Kane, S. V. *et al.* Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am. J. Gastroenterol.* **98**, 1309–1314 (2003).
34. Mylonaki, M., Langmead, L., Pantes, A., Johnson, F. & Rampton, D. S. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **16**, 775–778 (2004).
35. Reese, G. E. *et al.* Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 2410–2422 (2006).
36. Coremans, G. *et al.* The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest. Endosc.* **30**, 167–172 (1984).
37. Van Assche, G. *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J. Crohns Colitis* **4**, 7–27 (2010).
38. Seow, C. H., Benchimol, E. I., Griffiths, A. M., Otley, A. R. & Steinhardt, A. H. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000296 (2008). doi:10.1002/14651858.CD000296.pub3
39. Greenberg, G. R. *et al.* Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N. Engl. J. Med.* **331**, 836–841 (1994).
40. Thomsen, O. O. *et al.* A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N. Engl. J. Med.* **339**, 370–374 (1998).
41. Otley, A. & Steinhardt, A. H. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000296 (2005). doi:10.1002/14651858.CD000296.pub2

42. Summers, R. W. *et al.* National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* **77**, 847–869 (1979).
43. Malchow, H. *et al.* European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* **86**, 249–266 (1984).
44. Otley, A. & Steinhart, A. H. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000296 (2005). doi:10.1002/14651858.CD000296.pub2
45. Dignass, A. *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns Colitis* **4**, 28–62 (2010).
46. Feagan, B. G. *et al.* Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N. Engl. J. Med.* **332**, 292–297 (1995).
47. Alfadhli, A. A., McDonald, J. W. & Feagan, B. G. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003459 (2003). doi:10.1002/14651858.CD003459
48. Fraser, A. G. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 225–231 (2003).
49. Feagan, B. G. *et al.* A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1627–1632 (2000).
50. Lémann, M. *et al.* Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am. J. Gastroenterol.* **95**, 1730–1734 (2000).
51. Fraser, A. G., Morton, D., McGovern, D., Travis, S. & Jewell, D. P. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **16**, 693–697 (2002).
52. Tiede, I. *et al.* CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J. Clin. Invest.* **111**, 1133–1145 (2003).
53. Sandborn, W. *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000545 (2000). doi:10.1002/14651858.CD000545
54. Targan, S. R. *et al.* A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N. Engl. J. Med.* **337**, 1029–1035 (1997).
55. Schnitzler, F. *et al.* Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* **58**, 492–500 (2009).

56. Colombel, J.-F., Watson, A. J. M. & Neurath, M. F. The 10 remaining mysteries of inflammatory bowel disease. *Gut* **57**, 429–433 (2008).
57. Hanauer, S. B. *et al.* Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* **130**, 323–333; quiz 591 (2006).
58. Sandborn, W. J. *et al.* Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **146**, 829–838 (2007).
59. Schreiber, S. *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* **129**, 807–818 (2005).
60. Feagan, B. G. *et al.* Randomised clinical trial: improvement in health outcomes with certolizumab pegol in patients with active Crohn's disease with prior loss of response to infliximab. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **33**, 541–550 (2011).
61. Behm, B. W. & Bickston, S. J. Humanized antibody to the alpha4beta7 integrin for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007571 (2009). doi:10.1002/14651858.CD007571
62. Colombel, J.-F. *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* **132**, 52–65 (2007).
63. Allez, M. *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.* **31**, 92–101 (2010).
64. West, R. L. *et al.* Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **28**, 1122–1126 (2008).
65. Ben-Horin, S. *et al.* The decline of anti-drug antibody titres after discontinuation of anti-TNFs: implications for predicting re-induction outcome in IBD. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **35**, 714–722 (2012).
66. Gagniere, C. *et al.* Benefit of infliximab reintroduction after successive failure of infliximab and adalimumab in Crohn's disease. *J. Crohns Colitis* **9**, 349–355 (2015).
67. D'Haens, G. *et al.* Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* **371**, 660–667 (2008).
68. Sandborn, W. J. *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* **357**, 228–238 (2007).
69. Regueiro, M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **15**, 1583–1590 (2009).

70. Critch, J. *et al.* Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **54**, 298–305 (2012).
71. Ruemmele, F. M. *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohns Colitis* **8**, 1179–1207 (2014).
72. Heuschkel, R. B. Enteral nutrition in children with Crohn's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **31**, 575 (2000).
73. Dziechciarz, P., Horvath, A., Shamir, R. & Szajewska, H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **26**, 795–806 (2007).
74. Zachos, M., Tondeur, M. & Griffiths, A. M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000542 (2007). doi:10.1002/14651858.CD000542.pub2
75. Buchanan, E. *et al.* The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **30**, 501–507 (2009).
76. Teahon, K., Pearson, M., Smith, T. & Bjarnason, I. Alterations in nutritional status and disease activity during treatment of Crohn's disease with elemental diet. *Scand. J. Gastroenterol.* **30**, 54–60 (1995).
77. Borrelli, O. *et al.* Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **4**, 744–753 (2006).
78. Cameron, F. L. *et al.* Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **37**, 622–629 (2013).
79. Grogan, J. L. *et al.* Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**, 246–253 (2012).
80. Escher, J. C. & European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **16**, 47–54 (2004).
81. Levine, A. *et al.* A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **36**, 248–252 (2003).
82. Berni Canani, R. *et al.* Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* **38**, 381–387 (2006).

83. Ruemmele, F. M. *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohns Colitis* **8**, 1179–1207 (2014).
84. Markowitz, J., Grancher, K., Kohn, N., Lesser, M. & Daum, F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* **119**, 895–902 (2000).
85. Turner, D. *et al.* Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* **102**, 2804–2812; quiz 2803, 2813 (2007).
86. Willot, S., Noble, A. & Deslandres, C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflamm. Bowel Dis.* **17**, 2521–2526 (2011).
87. Griffiths, A., Koletzko, S., Sylvester, F., Marcon, M. & Sherman, P. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **17**, 186–192 (1993).
88. Hyams, J. *et al.* Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* **132**, 863–873; quiz 1165–1166 (2007).
89. Ruemmele, F. M. *et al.* Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm. Bowel Dis.* **15**, 388–394 (2009).
90. Baldassano, R. *et al.* Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* **98**, 833–838 (2003).
91. Kierkus, J. *et al.* The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **24**, 495–500 (2012).
92. Hyams, J. S. *et al.* Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* **143**, 365–374.e2 (2012).
93. Rosh, J. R. *et al.* Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* **104**, 3042–3049 (2009).
94. Russell, R. K. *et al.* A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **33**, 946–953 (2011).
95. Druker, B. J. *et al.* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat. Med.* **2**, 561–566 (1996).
96. Demetri, G. D. *et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.* **347**, 472–480 (2002).

97. Lin, Y.-L. & Roux, B. Computational analysis of the binding specificity of Gleevec to Abl, c-Kit, Lck, and c-Src tyrosine kinases. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 14741–14753 (2013).
98. Sakanoue, Y. *et al.* Increased protein tyrosine kinase activity of the colonic mucosa in ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* **27**, 686–690 (1992).
99. Cuzzocrea, S. *et al.* The tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG 126 reduced the development of colitis in the rat. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* **80**, 1439–1453 (2000).
100. Bischoff, S. C. *et al.* Mast cells are an important cellular source of tumour necrosis factor alpha in human intestinal tissue. *Gut* **44**, 643–652 (1999).
101. Awano, N. *et al.* Successful treatment of ulcerative colitis associated with hypereosinophilic syndrome/chronic eosinophilic leukemia. *Intern. Med. Tokyo Jpn.* **50**, 1741–1745 (2011).
102. Magro, F. & Costa, C. Long-standing remission of Crohn's disease under imatinib therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **12**, 1087–1089 (2006).
103. Miyachi, K. *et al.* Efficacy of imatinib mesylate (STI571) treatment for a patient with rheumatoid arthritis developing chronic myelogenous leukemia. *Clin. Rheumatol.* **22**, 329–332 (2003).
104. Eklund, K. K. & Joensuu, H. Treatment of rheumatoid arthritis with imatinib mesylate: clinical improvement in three refractory cases. *Ann. Med.* **35**, 362–367 (2003).
105. Siroos, B., Harirchian, M. H. & Abolfazli, R. Imatinib-induced amelioration of neurologic deficits in a rare case of simultaneous association of missed multiple sclerosis and chronic myeloblastic leukemia. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **19**, 1238–1239 (2013).
106. Azizi, G. *et al.* Effects of imatinib mesylate in mouse models of multiple sclerosis and in vitro determinants. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* **13**, 198–206 (2014).
107. Paniagua, R. T. *et al.* Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis. *J. Clin. Invest.* **116**, 2633–2642 (2006).
108. Wolf, A. M. *et al.* The kinase inhibitor imatinib mesylate inhibits TNF- α production in vitro and prevents TNF-dependent acute hepatic inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 13622–13627 (2005).
109. Aono, Y. *et al.* Imatinib as a novel antifibrotic agent in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **171**, 1279–1285 (2005).
110. Daniels, C. E. *et al.* Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF-beta and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis. *J. Clin. Invest.* **114**, 1308–1316 (2004).
111. Berlin, A. A. & Lukacs, N. W. Treatment of cockroach allergen asthma model with imatinib attenuates airway responses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **171**, 35–39 (2005).

112. Hyams, J. S. *et al.* Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **12**, 439–447 (1991).
113. Mary, J. Y. & Modigliani, R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* **30**, 983–989 (1989).
114. Ben-Horin, S. & Chowers, Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **33**, 987–995 (2011).
115. Ben-Horin, S., Kopylov, U. & Chowers, Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun. Rev.* **13**, 24–30 (2014).
116. Suzuki, Y. *et al.* Circulating Interleukin 6 and Albumin, and Infliximab Levels Are Good Predictors of Recovering Efficacy After Dose Escalation Infliximab Therapy in Patients with Loss of Response to Treatment for Crohn's Disease: A Prospective Clinical Trial. *Inflamm. Bowel Dis.* **21**, 2114–2122 (2015).
117. Nuti, F. *et al.* Prospective Evaluation of the Achievement of Mucosal Healing with Anti-TNF- α Therapy in a Paediatric Crohn's Disease Cohort. *J. Crohns Colitis* **10**, 5–12 (2016).
118. Colombel, J. F. *et al.* Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am. J. Gastroenterol.* **99**, 878–883 (2004).
119. Appau, K. A. *et al.* Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* **12**, 1738–1744 (2008).
120. Yamamoto, T. & Keighley, M. R. Long-term outcome of total colectomy and ileostomy for Crohn disease. *Scand. J. Gastroenterol.* **34**, 280–286 (1999).
121. Heuman, R., Boeryd, B., Bolin, T. & Sjö Dahl, R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br. J. Surg.* **70**, 519–521 (1983).
122. Aratari, A. *et al.* Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **26**, 1303–1312 (2007).
123. Brynskov, J. *et al.* A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* **321**, 845–850 (1989).
124. Feagan, B. G. *et al.* Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* **330**, 1846–1851 (1994).
125. Stange, E. F. *et al.* European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* **109**, 774–782 (1995).

126. Hermida-Rodriguez, C., Cantero Perona, J., Garcia-Valriberas, R., Pajares Garcia, J. M. & Mate-Jimenez, J. High-dose intravenous cyclosporine in steroid refractory attacks of inflammatory bowel disease. *HepatoGastroenterology*. **46**, 2265–2268 (1999).
127. Santos, J. V. *et al.* Intravenous cyclosporine for steroid-refractory attacks of Crohn's disease. Short- and long-term results. *J. Clin. Gastroenterol.* **20**, 207–210 (1995).
128. Egan, L. J., Sandborn, W. J. & Tremaine, W. J. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am. J. Gastroenterol.* **93**, 442–448 (1998).
129. Ehrenpreis, E. D., Kane, S. V., Cohen, L. B., Cohen, R. D. & Hanauer, S. B. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* **117**, 1271–1277 (1999).
130. Vasilias, E. A. *et al.* An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* **117**, 1278–1287 (1999).
131. Kane, S., Stone, L. J. & Ehrenpreis, E. Thalidomide as 'salvage' therapy for patients with delayed hypersensitivity response to infliximab: a case series. *J. Clin. Gastroenterol.* **35**, 149–150 (2002).
132. Plamondon, S., Ng, S. C. & Kamm, M. A. Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **25**, 557–567 (2007).
133. Sabate, J. M. *et al.* An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **16**, 1117–1124 (2002).
134. Lazzarini, M. *et al.* Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA* **310**, 2164–2173 (2013).
135. Högenauer, C., Wenzl, H. H., Hinterleitner, T. A. & Petritsch, W. Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **18**, 415–423 (2003).
136. McSharry, K., Dalzell, A. M., Leiper, K. & El-Matary, W. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **34**, 1282–1294 (2011).
137. Ben-Bassat, O., Iacono, A., Irwin, S. P., Silverberg, M. S. & Greenberg, G. R. Tu1327a Golimumab for Treatment of Moderate to Severe Anti-TNF Refractory Crohn's Disease: Open Label Experience. *Gastroenterology* **142**, S-804 (2012).
138. Bhol, K. C. *et al.* AVX-470: a novel oral anti-TNF antibody with therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **19**, 2273–2281 (2013).

139. Sandborn, W. J. *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* **369**, 711–721 (2013).
140. Sands, B. E. *et al.* Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* **147**, 618–627.e3 (2014).
141. Sandborn, W. J. *et al.* Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1519–1528 (2012).
142. Monteleone, G. Abstract Presentation, UEGW 2014.
143. Guilhot, F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *The Oncologist* **9**, 271–281 (2004).
144. Druker, B. J. *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **355**, 2408–2417 (2006).
145. Sneed, T. B. *et al.* The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer* **100**, 116–121 (2004).
146. Mattiuzzi, G. N. *et al.* Development of Varicella-Zoster virus infection in patients with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **9**, 976–980 (2003).
147. Lakhani, S., Davidson, L., Priebat, D. A. & Sherker, A. H. Reactivation of chronic hepatitis B infection related to imatinib mesylate therapy. *Hepatol. Int.* **2**, 498–499 (2008).
148. Daniels, J. M. A., Vonk-Noordegraaf, A., Janssen, J. J. W. M., Postmus, P. E. & van Altena, R. Tuberculosis complicating imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur. Respir. J.* **33**, 670–672 (2009).

Étude de l'imatinib dans la maladie de Crohn réfractaire : revue de 6 cas

L'incidence de la maladie de Crohn (MC) est en augmentation dans les populations adulte et pédiatrique. Les anti-TNF α ont révolutionné sa prise en charge dont l'arsenal thérapeutique est composé de corticoïdes et d'immunomodulateurs. Mais plus de 40% des patients ne répondent pas aux anti-TNF α et plus de 20% échappent après 12 mois de traitement. De nouvelles alternatives thérapeutiques doivent donc être explorées.

L'imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui est utilisé dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC). Des publications ont rapporté un effet bénéfique de l'imatinib dans des pathologies inflammatoires telles que la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde mais aussi dans la MC et la RCH. Cela peut s'expliquer par un effet anti-inflammatoire encore mal connu.

Notre étude retrospective évalue l'effet et la tolérance de l'imatinib chez des patients atteints de MC réfractaire à qui ce traitement a été proposé soit dans un contexte de LMC soit à titre compassionnel.

Les scores clinico-biologiques PDAI et CDAI ainsi que le score endoscopique CDEIS ont été utilisés afin d'évaluer l'efficacité de l'imatinib à 0, 3, 6, 12 et 24 mois de traitement.

6 patients ont été inclus dans l'étude. 4 patients sur 6 ont été en rémission clinique et endoscopique et la rémission a été maintenue entre 9 mois et plus de 7 ans de traitement par imatinib. Celui-ci a été arrêté chez 2 patients non répondeurs à cause d'effets indésirables.

Le traitement par imatinib peut donc potentiellement constituer une nouvelle option pour l'induction et le maintien de la rémission dans la MC. Des études contrôlées sur de plus larges cohortes seraient nécessaires pour étayer cette hypothèse.

Mots clés : maladie de Crohn, imatinib, anti-TNF α , inflammation

Study of imatinib in refractory Crohn's disease : a review of 6 cases

Crohn's disease' (CD) incidence is increasing in adult and pediatric populations. Anti-TNF α have revolutionized its treatment which consists of steroids and immunomodulators. But absence of response to anti-TNF α occurs in over 40% of patients and 20% have loss of response after 12 months of treatment. New therapeutic alternatives must be explored.

Imatinib is a tyrosine kinase inhibitor that is used in chronic myeloid leukemia (CML). Publications reported a positive effect of imatinib in inflammatory diseases such as multiple sclerosis or rheumatoid arthritis, but also in CD and UC. This can be explained by an anti-inflammatory effect that is still unclear.

Our retrospective study evaluates imatinib effect and safety in patients with refractory CD whom this treatment has been proposed either in a context of CML or as compassionate.

Clinico-biological scores PDAI and CDAI and endoscopic score CDEIS were used to assess the efficacy of imatinib at 0, 3, 6, 12 and 24 months of treatment.

6 patients were included in the study. 4 of 6 patients were in clinical and endoscopic remission and remission was maintained between 9 months and 7 years of imatinib treatment. 2 nonresponders have stopped the treatment due to moderate to severe adverse events after 2 months.

Imatinib therapy may potentially provide a new option for the induction and maintenance of remission in CD. Controlled studies in larger cohorts are needed to support this hypothesis.

Keywords : Crohn's disease, imatinib, anti-TNF α , inflammation

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06