

Les biothérapies dans la Maladie de Crohn : thérapeutiques actuelles et futures

Karine Parmentier

▶ **To cite this version:**

Karine Parmentier. Les biothérapies dans la Maladie de Crohn : thérapeutiques actuelles et futures. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297548

HAL Id: hal-03297548
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297548

Submitted on 23 Jul 2021

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2018

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 14 Juin 2018,

sur un sujet dédié à :

Les biothérapies dans la Maladie de Crohn :
Thérapeutiques actuelles et futures

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Karine PARMENTIER

née le 29/09/1992 à Remiremont (88)

Membres du Jury

Président : Mme Danièle BENSOUSSAN, PU-PH, Faculté de Pharmacie et CHRU de Nancy

Directeur : M. Loïc REPPEL, MCU-PH, Faculté de Pharmacie et CHRU de Nancy

Juges : M. Laurent PEYRIN-BIROULET, PU-PH, Faculté de Médecine et CHRU de Nancy

Mme Catherine DROUANT-BEAUX, Pharmacien d'officine, Saint-Dié-Des-Vosges

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen/Directrice des études
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER
Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Présidente, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO Julien GRAFOULET
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsables de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE Marie SOCHA
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Alain MARSURA
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN

Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Loïc REPPEL	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Reine EL OMAR	*86*	*Physiologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités* :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président du jury,
Madame Danièle BENSOUSSAN,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.
Merci également pour vos conseils concernant le choix de mon sujet, et pour la qualité de vos enseignements durant mon cursus universitaire.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A mon directeur de thèse,
Monsieur Loïc REPPEL,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.
Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité, vos précieux conseils et pour le temps passé à relire mon travail.
Que cette thèse témoigne de ma sincère reconnaissance.

A mes juges,

Monsieur Laurent PEYRIN-BIROULET,

Pour avoir accepté avec enthousiasme de juger ce travail.
Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

Madame Catherine DROUANT-BEAUX,

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre gentillesse et pour l'accueil que vous m'avez réservé au sein de votre officine.
Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A ma mère et mon beau-père,

Si j'en suis là c'est grâce à vous : merci de m'avoir permis de faire ces belles études.
Vous avez partagé mes joies et mes doutes pendant toutes ces années et avez su me soutenir et m'encourager (et c'était loin d'être simple !).
Pour tout ce que vous avez fait pour moi, merci du fond du cœur.

A mon frère Sébastien et sa compagne Sandy,

Merci pour tous ces moments passés ensemble, de notre enfance à nos folles soirées d'aujourd'hui.

A Fred, ma moitié,

Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien.
Merci de m'avoir soutenue et supportée pendant toutes ces années.
Tout cela est enfin derrière nous, le meilleur reste à venir !

A mes grands-parents maternels, partis trop tôt,

J'aurais tant aimé pouvoir partager ce moment avec vous ! Cette thèse vous est dédiée.

Aux autres membres de la famille, notamment ma marraine, mon parrain, Denise, Pierre et Annie,

Merci pour votre bienveillance et pour m'avoir soutenue de près ou de loin.

A ma belle-famille,

Merci pour votre gentillesse et vos encouragements.

A mes amis,

Aux copains de fac qui se reconnaîtront : merci d'avoir rendu ces années plus agréables, rien n'aurait été pareil sans vous !

A Manon, pour tous ces moments passés ensemble depuis le CP. La vie nous a éloignées, mais mon enfance et mon adolescence n'auraient jamais été les mêmes sans toi ! Nos retrouvailles sont toujours un plaisir.

Aux copains des hauts, merci pour tous ces moments de folie et ces soirées mémorables.

A toutes les équipes officinales que j'ai côtoyées

Merci pour votre accueil et pour les connaissances que vous m'avez apportées.
Chacun d'entre vous a contribué à faire de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui ont partagé une partie de ma vie, Merci.

SOMMAIRE

Sommaire _____ ***1***

Liste des figures _____ ***6***

Liste des tableaux _____ ***7***

Abréviations _____ ***8***

Introduction _____ ***11***

Première partie : La maladie de Crohn _____ ***13***

Epidémiologie _____ **13**

1. Prévalence et incidence _____ 13
2. Evolution _____ 14
3. Gradient Nord-Sud _____ 14

Physiopathologie _____ **15**

1. Physiologie de l'immunité _____ 15
   a) L'immunité innée _____ 16
   b) L'immunité adaptative _____ 18
   c) La tolérance immunitaire _____ 19
2. Immunopathologie et maladie de Crohn _____ 20
3. Les causes probables du dysfonctionnement immunitaire _____ 22
   a) La génétique et l'environnement comme facteurs de risque _____ 22
   b) Rôle de la flore intestinale _____ 29
   c) Rôle de la perméabilité membranaire _____ 31
   d) Anomalies de fonction des cellules immunitaires _____ 31

Clinique _____ **32**

1. Manifestations intestinales _____ 32
2. Manifestations extra-intestinales _____ 33

Diagnostic _____ **34**

1. Diagnostic clinique _____ 34
2. Diagnostic biologique _____ 35
   a) Recherche d'un syndrome inflammatoire _____ 35
   b) Bilan nutritionnel _____ 36
   c) Bilan infectieux _____ 37
   d) Sérologies _____ 37
3. Diagnostic endoscopique _____ 37
4. Diagnostic histologique _____ 38
5. Diagnostic radiologique _____ 39
6. Diagnostic différentiel _____ 40
   a) Rectocolite hémorragique _____ 40

b) Pathologies infectieuses 42
c) Pathologies intestinales autres que les MICI 42
d) Autres pathologies à retentissement intestinal 42
7. Bilan d'extension 42

Evolution 43
1. Histoire naturelle 43
2. Poussées 44
3. Rémission 44
4. Complications 45

Classification et évaluation de l'activité de la maladie 45

Deuxième partie : La prise en charge de la maladie de Crohn 46

Stratégie thérapeutique 46
1. Objectifs de la prise en charge 46
2. Recommandations générales 46
3. Maladie de Crohn iléale ou iléocolique 48
4. Maladie de Crohn colique 49
5. Maladie de Crohn étendue de l'intestin grêle 49
6. Maladie de Crohn œso-gastro-duodénale 50
7. Maladie de Crohn corticorésistante 50
8. Maladie de Crohn corticodépendante 50
9. Prise en charge des manifestations extra-intestinales 51
10. Traitement de maintien de la rémission 51

Traitements conventionnels 53
1. Aminosalicylés 53
   a) Indications dans la maladie de Crohn et posologies 53
   b) Effets et mécanisme d'action 54
   c) Principaux effets indésirables 54
   d) Précautions et surveillance 54
   e) Contre-indications 55
   f) Interactions médicamenteuses 55
   g) Limites des dérivés aminosalicylés 55
   h) Résumé 56
2. Corticoïdes systémiques 56
   a) Indications dans la maladie de Crohn et posologies 57
   b) Effets et mécanisme d'action 58
   c) Principaux effets indésirables 59
   d) Précautions et surveillance 60
   e) Contre-indications 60
   f) Principales interactions médicamenteuses 61
   g) Limites des corticoïdes systémiques 61
   h) Résumé 62
3. Corticoïdes locaux 62
   a) Corticoïdes par voie rectale : bétaméthasone et hydrocortisone 63

b) Corticoïde d'action majoritairement iléale : le budésonide 64
c) Limites des corticoïdes locaux 66
4. Azathioprine 66
a) Indication dans la maladie de Crohn et posologie 66
b) Effets et mécanisme d'action 67
c) Principaux effets indésirables 68
d) Précautions et surveillance 69
e) Contre-indications 69
f) Principales interactions médicamenteuses 69
g) Limites de l'azathioprine 70
h) Résumé 70
5. Autres traitements conventionnels ne disposant pas d'une AMM dans la MC 71
a) Mercaptopurine 71
b) Méthotrexate 71
c) Thalidomide 71

Biothérapies 72

1. Généralités sur les biothérapies 72
2. Les anti-TNF-α 74
a) Rôles physiologiques du TNF-α 74
b) Infliximab 75
c) Adalimumab 77
d) Caractéristiques communes à l'infliximab et l'adalimumab 78
e) Résumé 84
3. Le védolizumab, anti-intégrine α4β7 85
a) Indications et posologie 85
b) Mécanisme d'action 86
c) Efficacité dans la maladie de Crohn 87
d) Principaux effets indésirables 87
e) Précautions et surveillance 88
f) Contre-indications 89
g) Interactions médicamenteuses 89
h) Résumé 89
4. L'ustékinumab, anti-IL-12 et IL-23 90
a) Indications et posologie 91
b) Mécanisme d'action 91
c) Efficacité dans la maladie de Crohn 92
d) Principaux effets indésirables 92
e) Précautions et surveillance 92
f) Contre-indications 93
g) Interactions médicamenteuses 93
h) Résumé 94
5. Limites des biothérapies actuelles 94

Prise en charge chirurgicale 95

Troisième partie : Les biothérapies en développement dans la maladie de Crohn 96

Les biothérapies ciblant la migration lymphocytaire 96
1. Les biothérapies anti-intégrines 96
   a) Etrolizumab, un anticorps monoclonal anti-β7 97
   b) Abrilumab, un anticorps monoclonal anti-α4β7 97
2. Les biothérapies ciblant les molécules d'adhésion 98
   a) Alicaforsen, un inhibiteur de l'expression d'ICAM-1 98
   b) PF-00547659, un anticorps monoclonal anti-MAdCAM-1 99
3. Les biothérapies ciblant la chémokine IP-10 99
   a) Eldelumab 99
   b) JT02 100
4. Le ciblage de la fractalkine 100

Les biothérapies ciblant les cytokines pro-inflammatoires 101
1. Les biothérapies ciblant le TNF-α 101
   a) Golimumab 101
   b) Certolizumab pegol 101
   c) AVX-470, un anticorps polyclonal anti-TNF administré par voie orale 102
   d) V565, un fragment d'anticorps neutralisant administré par voie orale 102
   e) TNF-Kinoïde, un inducteur de production d'anticorps anti-TNF-α 103
2. Les biothérapies ciblant l'IL-6 104
   a) PF-04236921 104
   b) Clazakizumab 105
   c) Olokizumab 105
   d) C326 105
   e) Tocilizumab 105
   f) Olamkicept 106
3. Les biothérapies ciblant l'IL-23 106
   a) Risankizumab 106
   b) Brazikumab 107
   c) Mirikizumab 108
   d) Briakinumab 108
4. Les biothérapies ciblant l'IL-17 109
5. Les biothérapies ciblant l'IL-21 109
6. Les biothérapies ciblant l'IFN-γ 109
7. Les biothérapies ciblant l'IL-22 110
8. Le ciblage de la cytokine LIGHT 110

L'administration d'IL-10 recombinante, cytokine immunorégulatrice 111

Les biothérapies modulant l'activation des LT 111
1. Les biothérapies modulant le complexe TCR 112
2. Les biothérapies modulant les voies de costimulation 113
   a) Les anticorps monoclonaux dirigés contre le CD40 113
   b) Une protéine de fusion comportant le domaine CTLA-4 113

Les biothérapies ciblant NKG2D 114
1. NNC0142-0002 114

2. JnJ 64304500 115

Les biothérapies ciblant MMP-9 115

1. Andecaliximab 116
2. CALY-001 116

L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques 116

1. Sargramostim, GM-CSF recombinant 116
2. Filgrastim, G-CSF recombinant 117

Le téduglutide, un analogue du GLP-2 117

La modification du microbiote intestinal 118

1. QBECO SSI 118
2. SER-287 118
3. Probiotiques 119
4. L'utilisation de parasites et de leur produits 119
   a) L'utilisation d'helminthes en thérapeutique 119
   b) La découverte de P28GST, un produit parasitaire d'intérêt thérapeutique 120
5. La transplantation de microbiote fécal 121
   a) Principe et efficacité 121
   b) Les points à clarifier 121

Alequel™, extrait de protéines coliques autologues 122

L'utilisation de cellules souches mésenchymateuses 123

1. L'utilisation de CSM dans la MC périanale fistulisante 123
2. L'utilisation de CSM dans la MC luminale réfractaire 124
3. L'utilisation de CSM : des incertitudes à lever 125

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques 125

1. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues : principe thérapeutique et modalités pratiques 126
2. L'efficacité et la sécurité de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues 126
3. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues, une thérapie à réserver à certains patients ? 127

Conclusion* *129

Références bibliographiques* *131

Annexes* *148

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Incidence de la maladie de Crohn selon le sexe et l'âge entre 1988 et 2008 dans le Nord de la France _ 14
Figure 2: Incidence des MICI dans le Monde _____ 15
Figure 3: Schéma récapitulatif concernant l'immunité innée et acquise_____ 20
Figure 4: Schéma de l'anatomie du tube digestif _____ 21
Figure 5: Erythème noueux _____ 34
Figure 6: Ulcération en carte de géographie à l'endoscopie _____ 38
Figure 7: Granulome épithélioïde gigantocellulaire _____ 39
Figure 8: Recommandations de prise en charge de la maladie de Crohn _____ 48
Figure 9: Métabolisme de l'azathioprine _____ 67
Figure 10: Représentation schématique d'une immunoglobuline_____ 73
Figure 11: Humanisation des anticorps monoclonaux _____ 74
Figure 12: Les fonctions du TNF-α_____ 75
Figure 13: Pharmacologie du védolizumab _____ 87
Figure 14: La migration lymphocytaire transendothéliale _____ 96
Figure 15: Les trois signaux nécessaires à l'activation des LT_____ 112

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Différences entre MC et RCH _____ 41
Tableau II: Dérivés aminosalicylés utilisés dans la maladie de Crohn _____ 53
Tableau III : Principales informations concernant les aminosalicylés _____ 56
Tableau IV: Corticoïdes systémiques utilisés dans la maladie de Crohn _____ 57
Tableau V: Principales informations concernant les corticoïdes administrés par voie orale _____ 62
Tableau VI: Principales informations concernant les corticoïdes rectaux _____ 64
Tableau VII: Principales informations concernant le budésonide _____ 66
Tableau VIII: Principales informations concernant l'azathioprine _____ 70
Tableau IX: Principales informations concernant les anti-TNF-α _____ 84
Tableau X: Principales informations concernant le védolizumab _____ 89
Tableau XI: Posologie d'induction de l'ustékinumab selon le poids du patient _____ 91
Tableau XII: Principales informations concernant l'ustékinumab _____ 94

ABRÉVIATIONS

ACTH : hormone adrénocorticotrope
ADCC : Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity
ADCP : Antibody Dependant Cellular Phagocytosis
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD : Affection de Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASCA : Anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*
ATG16L1 : Autophagy-related 16-like 1
BCR : B-Cell Receptor
CARD : Caspase Recruitment Domain
CARD15 : Caspase Recruitment Domain Family member 15
CDAI : Crohn's Disease Activity Index
CDC : Complement Dependant Cytotoxicity
CDR : Complementary Determining Region
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CRF : Corticotropin-Releasing Factor
CRP : Protéine C Réactive
CSH : Cellule Souche Hématopoïétique
CSM : Cellule Souche Mésenchymateuse
CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
DLG5 : Discs large homolog 5
DSS : Sulfate de Dextrane Sodique
ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation
EMA : European Medicines Agency
G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GLP-2 : Glucagon-like peptide-2
GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
GRE : Glucocorticoid Response Element
HGPRT : Hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase
HSP : Heat Shock Protein
IBD : Inflammatory bowel disease
ICAM : Intercellular Adhesion Molecules

IFN-ɣ : Interféron-ɣ

IFX : Infliximab

IL : Interleukine

IL-23R : Interleukin-23 Receptor

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KLH : Keyhole Limpet Hemocyanin

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

LTHS : Lymphome T Hépatosplénique

MAdCAM-1 : Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1

MAGUK : Membrane Associated Guanylate Kinase

MAM : Microbial Anti-inflammatory Molecule

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MMP-9 : Matrix Metalloprotease-9

NBD : Nucleotide-binding domain

NFS : Numération Formule Sanguine

NFκB : Nuclear Factor-Kappa B

NK : Natural Killer

NOD2 : Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2

OCTN : Organic Cation Transporter

OLS : Organes Lymphoïdes Secondaires

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns

pANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PNB : Polynucléaires Basophiles

PNE : Polynucléaires Eosinophiles

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PRR : Pathogen Recognition Receptor

RCH : Rectocolite Hémorragique

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SLC22A4 : Solute Carrier Family 22 Member 4

SLC22A5 : Solute Carrier Family 22 Member 5

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

sTNF-α : TNF-α soluble

TACE : TNF-α-converting enzyme

TCR : T-Cell Receptor

Th1 : T helper 1

Th17 : T helper 17

tm-TNF-α : TNF-α transmembranaire

TNBS : acide 2,4,6 Trinitrobenzène Sulfonique

TNF-α : Tumor Necrosis Factor-α

TNFSF15 : Tumor Necrosis Factor Super Family 15

TPMT : Thiopurine-S-Méthyltransférase

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VCE : Vidéocapsule Endoscopique

VS : Vitesse de Sédimentation

XO : Xanthine oxydase

6-MMP : 6-méthylmercaptopurine

6-MP : 6-mercaptopurine

6-TGN : 6-thioguanine nucléotide

6-TU : Acide 6-thiourique

INTRODUCTION

La Maladie de Crohn (MC) a été décrite et nommée pour la première fois en 1932 par Burrill Crohn, mais les premiers cas sont apparus au XVII^{ème} siècle. Elle fait partie des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), au même titre que la Rectocolite Hémorragique (RCH).

Ces deux pathologies sont des maladies auto-immunes provoquant une inflammation du tube digestif ainsi que des lésions de la muqueuse, évoluant par poussées. Les symptômes sont semblables dans les deux cas : diarrhées, douleurs abdominales, mais aussi symptômes plus généraux tels que fièvre et amaigrissement. La distinction entre MC et RCH n'est pas toujours aisée mais les deux pathologies ont des caractéristiques différentes, notamment en ce qui concerne la localisation de l'inflammation : elle peut toucher en théorie tout le tube digestif dans la MC, mais elle est limitée au côlon et au rectum dans la RCH. L'étiologie des MICI reste encore aujourd'hui inconnue, bien que de nombreuses hypothèses aient été formulées depuis la découverte de ces pathologies. Parmi elles, l'hypothèse la plus reconnue à l'heure actuelle est celle d'une réaction anormale du système immunitaire envers la flore commensale de l'hôte, résultant de modifications de la physiologie du tube digestif sous l'influence de facteurs environnementaux chez un individu génétiquement prédisposé.

La prévalence et l'incidence des MICI augmentent depuis plusieurs années, et ce dans toutes les régions du monde. C'est probablement la raison pour laquelle les recherches sur le sujet s'intensifient, permettant ainsi une meilleure compréhension de la physiopathologie et le développement de nouveaux traitements plus ciblés. En effet, les traitements conventionnels utilisés depuis de nombreuses années n'offrent plus une efficacité suffisante chez de nombreux patients, c'est pourquoi de nouveaux traitements sont nécessaires. Parmi ces nouveaux traitements, une classe particulière est en plein développement depuis quelques dizaines d'années et semble très prometteuse : ce sont les biothérapies.

La première partie de ce travail est destinée à présenter la maladie de Crohn et ses caractéristiques, avec une part importante de physiopathologie permettant de mieux comprendre le principe des traitements.

La seconde partie de ce travail est consacrée aux traitements actuels de la maladie de Crohn ainsi qu'aux recommandations les concernant, avec une revue détaillée de chaque classe médicamenteuse.

Enfin, la dernière partie concerne les biothérapies en développement dans le traitement de la maladie de Crohn. Diverses molécules en phase de développement y seront présentées.

PREMIERE PARTIE : LA MALADIE DE CROHN

EPIDEMIOLOGIE

1. *Prévalence et incidence*

Les MICI toucheraient actuellement 2,5 millions de personnes en Europe, et près de 200 000 personnes en France.

L'incidence de la Maladie de Crohn (MC) varie fortement selon les régions du monde : elle est élevée dans les pays riches et développés, notamment dans le Nord-Ouest de l'Europe et en Amérique du Nord, alors qu'elle est très faible dans les pays émergents. En Europe, la prévalence varie de 8 à 214 cas pour 100 000 habitants selon le pays concerné, et l'on estime à un million le nombre de personnes atteintes de la MC. Cette disparité concerne aussi l'incidence, qui est comprise entre 0,7 et 9,8 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants en Europe (Cosnes, Gower–Rousseau, Seksik, *et al.*, 2011 ; Mennecier, 2016 ; Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014).

La prévalence de la MC en France est estimée à 1 cas pour 1 000 habitants environ, soit par extrapolation près de 66 000 personnes atteintes de la maladie (Assurance Maladie, 2016 ; Beaugerie, 2005 ; Mennecier, 2016). Cependant, les données issues de l'étude du SNIIRAM et du PMSI rapportent un peu plus de 100 000 personnes atteintes de MC en France entre 2009 et 2013 ; et l'on dénombrait 78 410 cas de MC en ALD en 2013 (Kirchgesner, Lemaitre, Rudnichi, *et al.*, 2017 ; Observatoire National des MICI, 2017).

L'incidence est estimée à 6 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants en France, soit environ 4 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année (Vidal Ed., 2016 ; DigestScience, 2016 ; Beaugerie, 2005).

La MC touche préférentiellement les femmes avec un sex-ratio F/H de 1,3 qui est cependant inversé dans la population pédiatrique. Elle peut survenir à tout âge mais apparaît plutôt chez les adultes jeunes : la moyenne d'âge au diagnostic est de 25 ans, et on observe un pic de fréquence entre 20 et 30 ans (Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014 ; Cosnes, Gower–Rousseau, Seksik, *et al.*, 2011 ; Mennecier, 2016 ; Gower-Rousseau, Vasseur, Fumery, *et al.*, 2013).

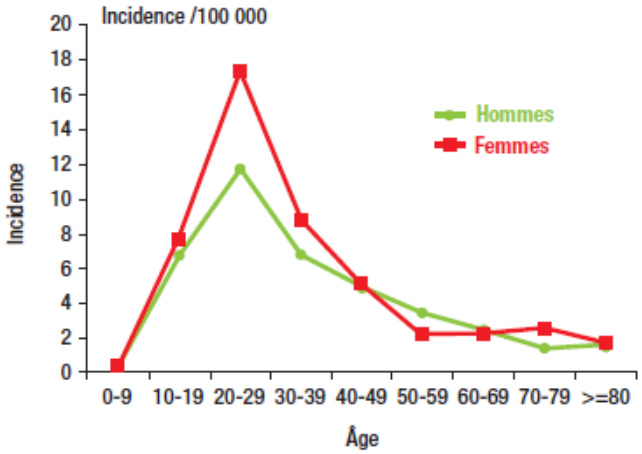


Figure 1: Incidence de la maladie de Crohn selon le sexe et l'âge entre 1988 et 2008 dans le Nord de la France (d'après Fumery *et al.*)

2. *Evolution*

Entre 1988 et 2000, l'incidence de la MC a fortement augmenté en France, passant ainsi de 5,3 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants en 1988 à plus de 7 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants en 1999 dans le Nord de la France. L'évolution la plus spectaculaire concerne la population pédiatrique, pour laquelle l'incidence a doublé entre 1988 et 2008, atteignant ainsi 12,9 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants.

L'augmentation de l'incidence dans la population générale est également retrouvée à l'échelle mondiale depuis une cinquantaine d'années. Plus récemment, ce sont les pays émergents en cours d'industrialisation tels que les pays d'Asie et d'Afrique du Sud, jusqu'alors peu concernés par la MC, qui ont vu leur incidence augmenter. Celle-ci est par exemple passée de 0,5 cas par an pour 100 000 habitants en 2001 à 1,3 cas pour 100 000 habitants par an en 2005 en Corée du Sud. Cette évolution suggère un rôle de l'industrialisation dans l'apparition de la MC (Gower-Rousseau, Vasseur, Fumery, *et al.*, 2013 ; Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014 ; Cosnes, Gower–Rousseau, Seksik, *et al.*, 2011).

3. *Gradient Nord-Sud*

La MC est caractérisée par un gradient de fréquence Nord-Sud à l'échelle mondiale : elle est plus fréquente dans les pays du Nord que dans les pays du Sud. Ce gradient de fréquence est également retrouvé au niveau régional en France, puisque le Nord de la France est particulièrement touché par la MC. Le registre EPIMAD, recensant depuis 1988 les données concernant les MICI dans les départements de la Seine-Maritime, de la Somme, du Pas-de-Calais et du Nord, permet d'évaluer l'épidémiologie des MICI dans ces régions : la prévalence de la MC y est de 1,4 cas

pour 1 000 habitants, et l'incidence est de 7,6 cas par an pour 100 000 habitants contre 6 par an pour 100 000 habitants au niveau national.

Ces différences de prévalence et d'incidence selon la latitude géographique plaident en faveur du rôle de l'environnement dans le développement de la MC, bien qu'aucun élément n'ait été identifié comme un facteur de risque majeur de développement de la maladie (Cosnes, Gower–Rousseau, Seksik, *et al.*, 2011 ; Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014 ; Gower-Rousseau, Vasseur, Fumery, *et al.*, 2013).

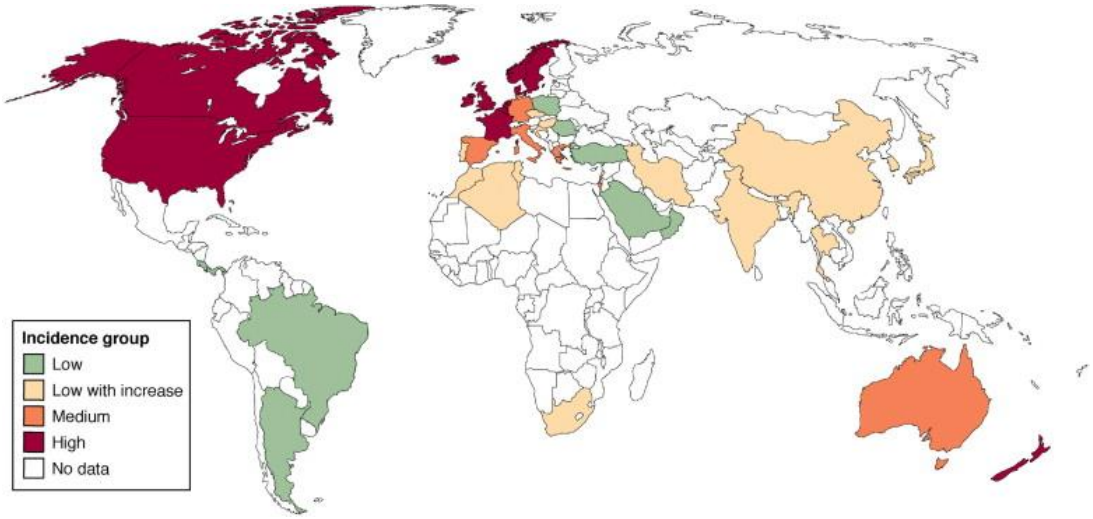


Figure 2: Incidence des MICI dans le Monde : En rouge, les pays dont l'incidence est supérieure à 10 cas/an/100 000 habitants ; En orange ceux dont l'incidence est comprise entre 5 et 10 cas/an/100 000 habitants ; En vert ceux dont l'incidence est inférieure à 4 cas/an/100 000 habitants ; Et en jaune ceux dont l'incidence est faible mais en augmentation. Les zones non colorées sont celles pour lesquelles aucune information n'est disponible (d'après Cosnes *et al.*).

PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie de Crohn est une maladie auto-immune : le système immunitaire, qui épargne normalement les cellules de l'hôte, réagit de manière anormale contre des antigènes du soi. Dans la MC, cette réaction immunitaire semble être dirigée contre les bactéries de la flore commensale et provoque une inflammation chronique du tube digestif, conduisant à des lésions histologiques avec un retentissement clinique invalidant (Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014 ; Baumgart et Carding, 2007).

1. *Physiologie de l'immunité*

La protection de l'organisme contre les agents pathogènes et cellules tumorales passe par deux types d'immunité : l'immunité innée et l'immunité acquise. L'immunité innée est rapide et non spécifique. Elle met en jeu des facteurs humoraux (cytokines, complément…) et cellulaires (Polynucléaires Neutrophiles, monocytes, macrophages, cellules Natural Killer), conduisant à l'apparition d'une réponse inflammatoire.

L'immunité acquise, quant à elle, est spécifique de l'antigène, plus tardive et repose sur les lymphocytes T et B.

De nombreuses interactions existent entre ces deux types de réponse immunitaire qui sont complémentaires, notamment par l'action des cellules Natural Killer, des cellules dendritiques et du système du complément (Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013).

a) L'immunité innée

Les principaux effecteurs de l'immunité innée sont :

- Les polynucléaires :
    - Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont des cellules phagocytaires responsables de la dégradation des agents pathogènes recrutées sur les sites infectieux ou inflammatoires par un gradient de facteurs chimio-attractants. Leur passage à travers l'endothélium vasculaire se fait par un phénomène d'adhésion, roulement et diapédèse, faisant intervenir des molécules d'adhérence exprimées par les PNN et les cellules endothéliales : les sélectines, ainsi que les β2-intégrines des PNN qui s'associent aux molécules ICAM exprimées par les cellules endothéliales activées. L'agent pathogène reconnu par le PRR (*Pattern Recognition Receptor*) du PNN est phagocyté puis détruit par le contenu des granules du PNN. La libération du contenu des granules du PNN dans le milieu extracellulaire est responsable de la régulation de la réponse immunitaire par recrutement d'autres effecteurs, mais aussi de l'apparition de lésions tissulaires provoquées par les espèces réactives de l'oxygène.
    - Les polynucléaires éosinophiles (PNE) sont des cellules pro-inflammatoires responsables de l'entretien et de l'amplification de la réponse inflammatoire, notamment par stockage et synthèse de cytokines (TNF-α, IL-1, IL-4, IL-6), médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes…) et médiateurs vaso-actifs. Les PNE sont mobilisés dans les tissus par les chimio-attractants et les molécules d'adhérence pour y exercer leur action anti-infectieuse et anti-tumorale.

    - Les Polynucléaires Basophiles (PNB) jouent surtout un rôle dans les manifestations allergiques et les parasitoses, mais ils produisent également de l'IL-4 et de l'IL-6 responsables de la différenciation des lymphocytes T naïfs en Th2 et de la stimulation des lymphocytes B lors de la réponse immunitaire secondaire.

- Les monocytes et macrophages : les monocytes migrent dans les tissus par diapédèse comme les PNN, où ils deviennent des macrophages. Ils jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie tissulaire et la résolution de l'inflammation par élimination des PNN apoptotiques, débris et cellules mortes. Ils ont également un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire puisqu'ils sécrètent des cytokines pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires en fonction de leur environnement cytokinique, et peuvent présenter les antigènes aux LT.
- Les cellules Natural Killer (NK) : ce sont des lymphocytes exerçant une cytotoxicité directe envers les cellules tumorales ou infectées et respectant les cellules saines. Les cellules NK sont également capables de produire des cytokines telles que le TNF-α, l'IFN-ɣ ou encore l'IL-10, leur conférant ainsi un rôle dans la polarisation des LT et dans la régulation de la réponse inflammatoire par recrutement et activation des macrophages et cellules dendritiques. De ce fait, les cellules NK sont une interface importante entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.
- Les cellules dendritiques : ce sont des cellules phagocytaires ayant un rôle de Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA) capables d'activer les LT naïfs. Elles sont recrutées sur le site inflammatoire par des chimiokines pour y capter l'antigène, puis elles migrent dans les Organes Lymphoïdes Secondaires (OLS) pour activer et polariser les LT. Les cellules dendritiques sont ainsi à l'interface entre immunité innée et adaptative.
- Le complément : son rôle principal est celui de la défense contre les agents infectieux par lyse osmotique. Il intervient également dans la régulation de la réponse immunitaire adaptative par l'interaction du C3b avec les lymphocytes T et B, et joue un rôle important dans l'inflammation et la création de lésions tissulaires par la formation des anaphylatoxines C3a et C5a (Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013).

b) *L'immunité adaptative*

L'immunité adaptative ou spécifique repose sur les lymphocytes T et B qui reconnaissent spécifiquement un antigène donné.

Lors de la rencontre de l'antigène avec le BCR (*B-Cell Receptor*), les LB sont activés et reçoivent un signal d'apoptose, de prolifération ou de différenciation selon le stade de développement du LB et les signaux associés. Les LB ayant rencontré leur antigène forment des centres germinatifs dans les Organes Lymphoïdes Secondaires (OLS) où ils prolifèrent et se différencient en LB mémoires ou en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines de même spécificité que leur BCR, responsables de l'élimination de l'antigène. La production d'Immunoglobulines de type A sécrétoires tapissant la muqueuse digestive permet l'élimination des antigènes pathogènes de la lumière intestinale avant leur passage à travers l'épithélium, empêchant ainsi la mise en place d'une réponse inflammatoire tissulaire. Les LB peuvent également présenter l'antigène à un LT activé et recevoir des signaux de prolifération et de maturation transmis par ce LT à la suite des interactions entre le CD40 du LB et le CD40L du LT activé, et entre CD80/CD86 du LB et le CD28 du LT.

Les LT reconnaissent *via* leur TCR (*T-Cell Receptor*) des antigènes présentés par le CMH des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les LT CD4+ reconnaissent les peptides présentés par les molécules du CMH de classe II et deviennent des lymphocytes auxiliaires, alors que les LT CD8+ reconnaissent les peptides présentés par les molécules du CMH de classe I et deviennent des LT cytotoxiques. Le signal intracellulaire de reconnaissance de l'antigène est transmis par le complexe CD3 associé au TCR. En présence d'un signal de costimulation apporté par les interactions de CD40 (CPA) avec CD40-L (LT) et de CD80/CD86 (CPA) avec CD28 (LT), le LT est activé et prolifère. Les LT CD4+ subissent ensuite une différenciation en LT régulateurs (lymphocytes Th3 ou Tr1) ou en LT effecteurs (Th1, Th2 ou Th17) selon leur environnement cytokinique. Les LT régulateurs ont pour rôle d'éviter les réactions auto-immunes : les Tr1 sécrètent des cytokines inhibitrices dont l'IL-10, et les Th3 contiennent ou suppriment la réponse immunitaire dirigée contre les antigènes de la flore microbienne muqueuse.

Les LT effecteurs peuvent recruter et activer les cellules de l'immunité innée, et favorisent l'activation des LT cytotoxiques et des LB :

- Les lymphocytes Th1 produisent de l'IFN-ɣ qui augmente la présentation des antigènes ainsi que l'adhésion et la migration des leucocytes ; et du TNF-α, facteur pro-inflammatoire responsable de lésions tissulaires s'il est

présent en quantité excessive. Les LT se polarisent en Th1 sous l'influence de l'IL-12 produite par les cellules dendritiques, macrophages activés et LB.

- Les lymphocytes Th2 produisent de l'IL-4, IL-5 et IL-13. Ils sont impliqués dans les réactions allergiques, la défense contre les parasites et la production d'anticorps par les LB. La sous-population Th2 ne peut pas coexister avec la sous-population Th1 car elles sont mutuellement antagonistes.
- Les lymphocytes Th17 peuvent recruter et activer des cellules de l'immunité innée et jouent un rôle dans le maintien de l'homéostasie intestinale et la défense contre les pathogènes. Ils sont produits sous l'influence de l'IL-23 et de l'IL-21 et sécrètent de l'IL-22, IL-17 et IL-21 (Louis et Marteau, 2010 ; Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013).

c) *La tolérance immunitaire*

Dans le système immunitaire d'une personne saine, il existe un phénomène appelé tolérance immunitaire qui permet d'éviter la réaction du système immunitaire contre les antigènes du soi. Cette tolérance est le fait de plusieurs mécanismes :

- La tolérance centrale qui a lieu pendant la différenciation des LT dans le thymus et des LB dans la moelle osseuse. Elle a pour but d'empêcher les lymphocytes auto-réactifs de gagner la circulation sanguine, par des phénomènes de sélection positive et négative, délétion clonale, anergie et réédition du récepteur à l'antigène;
- La tolérance périphérique fait intervenir de nombreux mécanismes dont le contrôle ou la suppression de la réponse immunitaire par les lymphocytes T régulateurs naturels ou induits. Les LT naturels appelés nTreg se développent dans le thymus et expriment le facteur de transcription FoxP3. Ils sont activés selon l'environnement cytokinique dans lequel ils se trouvent et la force du signal TCR qu'ils reçoivent. Les LT induits appelés iTreg se développent quant à eux en périphérie à partir des LT CD4+. Ils ont pour rôle de contrôler les lymphocytes autoréactifs ayant échappé aux phénomènes de tolérance centrale. Les LTreg sont majoritairement de type Tr1 sécrétant des cytokines inhibitrices telles que l'IL-10, et de type Th3 produisant du TGF-β et contrôlant la réponse immunitaire envers la flore

microbienne muqueuse (Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013).

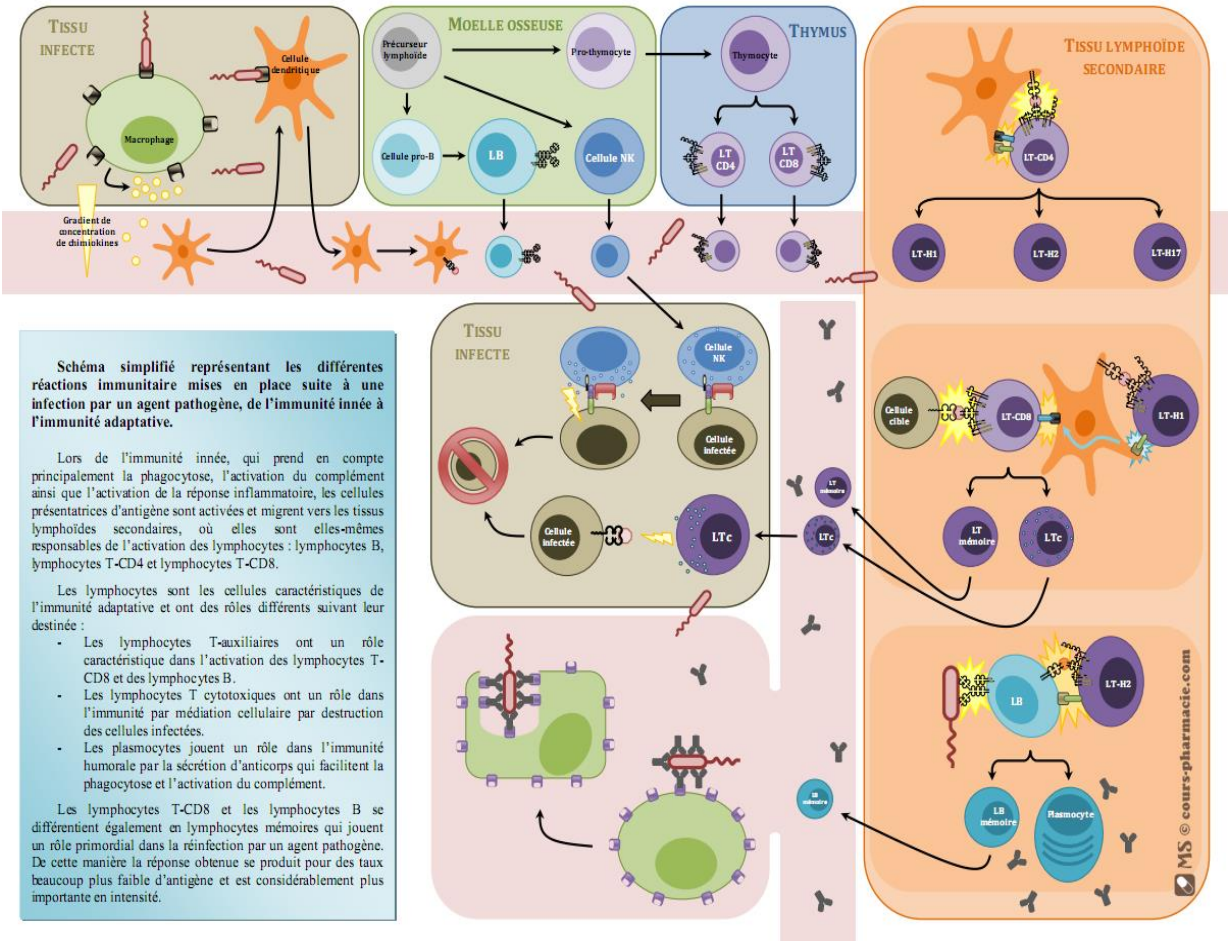


Figure 3: Schéma récapitulatif concernant l'immunité innée et acquise (d'après cours-pharmacie.com)

2. *Immunopathologie et maladie de Crohn*

Dans la MC, la tolérance immunitaire est rompue et aboutit à une réaction immunitaire inappropriée, notamment contre les bactéries de la flore commensale. Cette perte de tolérance semble surtout liée à une augmentation du nombre de lymphocytes Th1 et Th17 au détriment des LT régulateurs Tr1 et Th3, créant un déséquilibre dans la réponse immunitaire. On sait également que les patients atteints de MC ont un endothélium activé qui surexprime les molécules d'adhésion, facilitant ainsi le passage trans-endothélial des cellules immunitaires vers le site de l'agression, ce qui provoque une amplification de l'inflammation (Louis et Marteau, 2010).

Les causes de cette dérégulation du système immunitaire ne sont à ce jour pas clairement identifiées et plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ce phénomène : la présence d'une susceptibilité génétique pour la maladie, mais aussi des facteurs influencés par l'environnement de l'individu tels que la variation de

composition du microbiote intestinal ou encore une perturbation de la barrière intestinale (*voir le paragraphe suivant : « Les causes probables du dysfonctionnement immunitaire »*) (de Mattos, Garcia, Nogueira, *et al.*, 2015 ; Beaugerie, 2005 ; Baumgart et Carding, 2007 ; Boyapati, Satsangi, et Tzer Ho, 2015).

Dans la MC, la perte de tolérance au sein du système immunitaire muqueux conduit à une inflammation chronique intermittente ou permanente, qui peut toucher en théorie tout le tube digestif, mais touche préférentiellement 3 localisations :

- Le côlon, dans 35% des cas de MC ;
- L'iléon, qui est la partie terminale de l'intestin grêle, dans 25% des cas de MC ;
- L'iléon et la première partie du côlon, dans 20% des cas de MC : on parle d'atteinte iléo-colique.

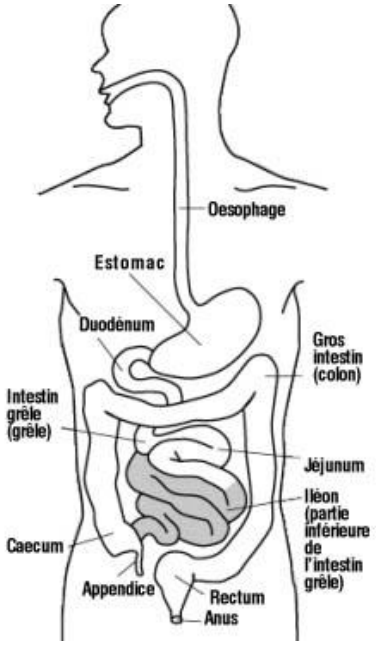


Figure 4: Schéma de l'anatomie du tube digestif (d'après maladiedecrohn.eu)

L'inflammation est discontinue : on peut ainsi retrouver une atteinte iléale et rectale sans atteinte du côlon. Elle provoque des lésions histologiques se traduisant par des pertes de substance au niveau de la muqueuse, de forme et de profondeur variables. On en distingue deux types :

- Les pertes de substance plates, c'est-à-dire larges mais peu profondes. Par ordre de profondeur croissante, on retrouve les érosions, les ulcérations et les ulcères ;
- Les pertes de substance étroites et profondes : les fissures et fistules. Les fistules sont des fissures qui traversent la paroi intestinale et font communiquer plusieurs organes entre eux.

Lors de la cicatrisation de ces lésions inflammatoires, une cicatrice fibreuse peut se former, diminuant le diamètre de l'intestin et gênant alors la progression du bol alimentaire : c'est la sténose (Beaugerie, 2005).

3. *Les causes probables du dysfonctionnement immunitaire*

Les mécanismes aboutissant au développement d'une maladie de Crohn ne sont à ce jour pas parfaitement élucidés, même si la recherche sur ce sujet ne cesse de progresser. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'origine de cette réaction immunitaire inappropriée, sans qu'aucune ne soit clairement identifiée comme étant une cause nécessaire ou suffisante pour provoquer à elle seule la MC.

La maladie résulterait en fait de l'accumulation de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux qui apportent un terrain à risque, ainsi que de facteurs plus locaux tels qu'une anomalie de fonctionnement du système immunitaire digestif ou encore une modification de la flore intestinale. Ces facteurs locaux exprimés chez un sujet sain ne suffisent pas à déclencher une MC, il est nécessaire que d'autres facteurs plus lointains tels que la génétique et l'environnement interviennent dans le processus pour aboutir au développement de la MC (Hugot et Viala, 2016 ; Beaugerie, 2005).

a) *La génétique et l'environnement comme facteurs de risque*

i. Rôle de la génétique

Le rôle de la génétique a été suggéré suite à l'observation de plusieurs facteurs:

- L'incidence de la MC est plus importante chez les apparentés d'un patient atteint de la maladie : selon les études, 2 à 22% des patients atteints de MC ont un membre apparenté au premier degré également atteint par la MC. Le risque de développer une MC pour un individu ayant un parent du premier degré atteint par la maladie est multiplié par 10 par rapport à la population générale (Lamoril, Deybach, et Bouizegarène, 2007). Si l'un des deux parents est atteint de MICI, la probabilité de développer un jour une MICI pour l'enfant est de l'ordre de 1 à 3%. Celle-ci s'élève à 50% si les deux parents sont atteints de MICI, alors qu'elle est de 0,1% dans la population générale (Beaugerie, 2005) ;
- Des études effectuées chez des jumeaux montrent un taux de concordance bien supérieur chez les monozygotes comparés aux jumeaux dizygotes : le risque de développer une MC est de l'ordre de 4-5% si le jumeau dizygote est atteint, alors qu'il s'élève selon les études entre 35 et 58% chez les jumeaux monozygotes (Lamoril, Deybach, et Bouizegarène, 2007 ; Beaugerie, 2005 ; Desreumaux, 2005) ;

- Il existerait des formes familiales de MC, avec une fréquence de 8 à 40% selon les études (Desreumaux, 2005).

C'est pourquoi de nombreuses études génétiques ont été réalisées ces dernières années afin de déterminer les gènes en cause dans l'apparition de la MC. Il apparaît que la MC est une maladie polygénique puisque de nombreux gènes sont impliqués dans son apparition : au moins 160 sont identifiés actuellement, mais certainement plus en réalité, ce chiffre étant amené à évoluer au fil des recherches. Ces gènes de prédisposition sont situés dans des *loci* appelés IBD (pour « *inflammatory bowel disease* ») et peuvent être spécifiques de la MC ou de la RCH ou être communs aux deux pathologies (Desreumaux, 2005 ; Lamoril, Deybach, et Bouizegarène, 2007 ; Hugot et Viala, 2016).

Malgré l'influence de la génétique, la MC n'est pas pour autant une maladie héréditaire puisqu'il n'existe pas de gène unique conférant un risque important de développer la maladie s'il est muté (Hugot et Viala, 2016 ; Beaugerie, 2005).

Gène CARD15/NOD2 :

L'un des gènes les plus étudiés à ce jour dans la maladie de Crohn est le gène CARD15 (*Caspase Recruitment Domain Family member 15*, autrement appelé NOD2) sur le locus IBD1 du chromosome 16, pour lequel une trentaine de mutations ont été identifiées, dont 3 majeures. Ces mutations, lorsqu'elles sont présentes sur les deux chromosomes d'un même individu, multiplient la probabilité de développer une MC par 40. Les 3 mutations majeures de ce gène - les mutations R702W, G908R et Leu1007fslnsC – représentent environ 82% des mutations de CARD15 et sont actuellement considérées comme étant un facteur de risque important pour la MC, voire même le facteur de risque le plus important connu à ce jour. Ces mutations ne sont cependant pas retrouvées dans les populations afro-américaines et asiatiques (Beaugerie, 2005 ; Desreumaux, 2005 ; Lamoril, Deybach, et Bouizegarène, 2007 ; Tsianos, Katsanos, et Tsianos, 2011 ; Naser, Arce, Khaja, *et al.*, 2012).

Le gène CARD15 code pour la protéine NOD2 (*Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*), exprimée dans le cytoplasme de nombreuses cellules dont les cellules dendritiques, cellules de Paneth et cellules épithéliales. Les fonctions de cette protéine ne sont pas totalement identifiées à ce jour mais son rôle serait d'assurer l'élimination des bactéries intracellulaires en régulant la réponse immunitaire et l'inflammation, à travers la libération de NFκB et la sécrétion de défensines par les cellules de Paneth. D'autres études suggèrent également que la protéine NOD2 est nécessaire à la régulation du microbiote intestinal et au maintien de l'homéostasie entre

l'immunité innée et la flore intestinale (Tsianos, Katsanos, et Tsianos, 2011 ; Lamoril, Deybach, et Bouizegarène, 2007 ; Naser, Arce, Khaja, *et al.*, 2012).

Au vu des différentes fonctions de la protéine NOD2, on comprend aisément que des mutations sur le gène CARD15 puissent avoir des répercussions sur la fonction et la régulation du système immunitaire. Les 3 principales mutations du gène CARD15 retrouvées dans la MC perturbent la reconnaissance du motif bactérien par NOD2, et seraient responsables d'une diminution de l'élimination des agents infectieux intracellulaires de la muqueuse intestinale conduisant à une réponse inflammatoire chronique (Lamoril, Deybach, et Bouizegarène, 2007 ; Tsianos, Katsanos, et Tsianos, 2011 ; Naser, Arce, Khaja, *et al.*, 2012 ; de Mattos, Garcia, Nogueira, *et al.*, 2015).

De plus, les mutations CARD15 entraînent une forme clinique particulière de la MC : celle-ci débute plus précocement, atteint préférentiellement l'iléon, évolue plus fréquemment vers une sténose, et nécessite plus souvent une intervention chirurgicale chez l'enfant. Le gène CARD15 est donc un gène de susceptibilité pour la MC mais aussi un gène modifiant le cours de la pathologie (Desreumaux, 2005 ; Lamoril, Deybach, et Bouizegarène, 2007 ; Naser, Arce, Khaja, *et al.*, 2012).

Gène IL23R :

Le gène IL-23R (« *Interleukin-23 Receptor* ») sur le chromosome 1 est hautement exprimé sur certaines cellules immunitaires : lymphocytes T mémoire, monocytes, cellules dendritiques et cellules Natural Killer. L'IL-23, en se liant à son récepteur, régule l'activité inflammatoire en polarisant la différenciation des LT en lymphocytes Th17 responsables de l'inflammation *via* la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17 ou encore le TNF-α.

Plusieurs variants du gène IL23R sont associés à la MC, et un variant rare mais protecteur vis-à-vis de la MC a été identifié. Cette association entre le gène IL23R et la MC est probablement ethnie-dépendante puisqu'aucune étude portant sur la population Asiatique n'a retrouvé cette association (Naser, Arce, Khaja, *et al.*, 2012 ; Xu, Xie, Zhao, *et al.*, 2015).

Gène ATG16L :

Le gène ATG16L sur le chromosome 2 code pour la protéine ATG16L1 (« *Autophagy-related 16-like 1* ») impliquée dans l'autophagie et exprimée dans certaines cellules du côlon et de l'intestin grêle. L'autophagie est un processus qui permet à la cellule de détruire des composants intracellulaires endommagés ou étrangers et d'en extraire des nutriments cellulaires utiles à sa survie. D'après plusieurs études, la mutation Thr300Ala du gène ATG16L est plus fréquente chez les patients atteints de

MC que chez les patients sains ou atteints de RCH. Les conséquences de cette mutation sont pour l'heure inconnues mais plusieurs études supposent qu'elle perturberait le processus d'autophagie et induirait une diminution de la capacité à éliminer les bactéries intracellulaires, ainsi qu'une incapacité de la cellule à générer des nutriments. Or, une cellule infectée et/ou en manque de nutriments est programmée pour mourir et cause alors des dommages tissulaires. Un dysfonctionnement de l'autophagie pourrait également être responsable d'une modification de la flore intestinale favorisant la survenue de la MC (Naser, Arce, Khaja, *et al.*, 2012).

Autres gènes potentiellement impliqués dans la MC :

La recherche génétique concernant la MC ne cesse d'avancer, et il est certain que d'autres gènes impliqués dans la maladie seront identifiés dans les années à venir. Actuellement, plusieurs gènes ont un lien controversé avec la MC et nécessitent d'autres études afin de pouvoir conclure sur leur éventuelle implication:

- Les gènes SLC22A4 et SLC22A5 présents dans le locus IBD5 du chromosome 5 codent respectivement pour les protéines OCTN1 et OCTN2 (« *organic cation transporter* ») et seraient impliqués dans le développement de la MC. L'haplotype OCTN-CT est associé à la MC : les sujets hétérozygotes pour cet haplotype ont un risque de développer une MC multiplié par 2 environ, et les sujets homozygotes voient ce risque multiplié par 4. Ce risque est encore plus important si l'haplotype CT est associé à une mutation sur le gène CARD15, puisqu'il est alors multiplié par 7 à 10 selon les études. Certains auteurs affirment cependant que l'haplotype CT n'est associé avec la MC que s'il existe également une mutation CARD15, c'est pourquoi d'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure définitivement sur ce sujet.

  L'haplotype OCTN-CT semble être associé à une clinique particulière de la MC avec une maladie au début plus précoce, une atteinte majoritaire du côlon, une prévalence plus faible des fistules et sténoses et une diminution de la fréquence de recours à la chirurgie (Török, Glas, Tonenchi, *et al.*, 2005 ; Lamoril, Deybach, et Bouizegarène, 2007 ; Naser, Arce, Khaja, *et al.*, 2012).

- Le gène DLG5 (« *Discs large homologue 5* ») sur le chromosome 10 code pour une protéine de la famille des guanylate kinases associée à la membrane (MAGUK), qui interviendrait dans le maintien de l'intégrité épithéliale et la transduction de signaux cellulaires. Deux variants associés à la MC ont été identifiés dans certaines études mais d'autres études ne relèvent aucune association entre le gène DLG5 et la MC, sans que ces différences ne puissent être expliquées (Tsianos, Katsanos, et Tsianos, 2011 ; Stoll, Corneliussen, Costello, *et al.*, 2004 ;

Török, Glas, Tonenchi, *et al.*, 2005 ; Gazouli, Mantzaris, Archimandritis, *et al.*, 2005 ; Büning, Geerdts, Fiedler, *et al.*, 2006 ; Noble, Nimmo, Drummond, *et al.*, 2005).

- Le gène TNFSF15 (« *tumor necrosis factor super family 15* ») est impliqué dans la polarisation des lymphocytes Th1 et dans l'inflammation systémique. Il serait associé à la MC dans la population Japonaise, mais cette association n'a pas été retrouvée dans les études portant sur d'autres populations (Naser, Arce, Khaja, *et al.*, 2012).
- Le gène CTLA4 sur le chromosome 2 code pour une protéine impliquée dans la costimulation des LT et régulant l'immunité. Plusieurs variants ont été identifiés par certains auteurs comme étant associés à la MC, mais cela n'est pas retrouvé dans toutes les études portant sur ce gène (Naser, Arce, Khaja, *et al.*, 2012).

ii. Rôle de l'environnement

La génétique n'explique pas à elle seule l'apparition de la MC : si la MC était purement génétique, le taux de concordance chez des jumeaux monozygotes serait proche de 100% et celui des jumeaux dizygotes serait d'environ 50%, alors que ces taux sont respectivement de 20-50% et 0-7% en réalité. On remarque également que les personnes ayant migré d'une zone faiblement touchée par la MC vers une zone à forte prévalence voient leur probabilité de développer la maladie augmenter, pour rejoindre celle de la population du pays de destination. De plus, le gradient de fréquence Nord-Sud ainsi que la fréquence supérieure de la MC dans les pays développés par rapport aux pays en voie de développement suggèrent l'influence de l'environnement et d'un mode de vie différent sur le développement de la MC (Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014).

Influence du mode de vie :

L'augmentation d'incidence des MICI dans les pays où le mode de vie s'occidentalise suggère que le mode de vie occidental confère un risque plus important de développer une MC. En revanche, on en ignore les causes exactes : cela pourrait être lié à l'alimentation (plus riche en sucres et pauvre en fibres), mais aussi à l'amélioration des conditions d'hygiène, ou encore à la pollution environnante.

Certaines études suggèrent que la consommation importante de protéines animales augmenterait le risque de développer une MC (Jantchou, Morois, Clavel-Chapelon, *et al.*, 2010), ou encore que la consommation importante de fibres pourrait diminuer le risque de développer la maladie (Liu, Wu, Li, *et al.*, 2015). Les résultats de ces études sont toutefois controversés en raison de leur manque de méthodologie, et il

n'existe à ce jour aucune preuve affirmant qu'un régime alimentaire est plus délétère qu'un autre. Il n'est donc pas justifié de modifier ses habitudes alimentaires (Uranga, López-Miranda, Lombó, *et al.*, 2016 ; Hugot et Viala, 2016 ; Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014).

D'autres études ont également ciblé l'amélioration de l'hygiène comme cause potentielle du développement préférentiel de la MC dans les pays industrialisés. Deux mécanismes expliqueraient ce lien, même si ces hypothèses n'ont jamais été confirmées :

- D'une part, l'amélioration de l'hygiène diminue l'exposition à des pathogènes intestinaux régulant la réponse immunitaire. Cela aurait pour conséquence une perte de tolérance vis-à-vis de la flore intestinale donc une réaction immunitaire inappropriée et délétère à l'origine d'une inflammation chronique (Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014 ; Jantchou, Monnet, et Carbonnel, 2008 ; Rook, Adams, Hunt, *et al.*, 2004).
- D'autre part, l'apparition de la réfrigération entraînerait une exposition plus fréquente aux bactéries se multipliant à faible température (*Yersinia*, *Pseudomonas*), pouvant ainsi provoquer une inflammation intestinale chez les sujets à risque (Hugot, Alberti, Berrebi, *et al.*, 2003 ; Jantchou, Monnet, et Carbonnel, 2008).

Le rôle de la pollution atmosphérique a également été discuté. Une étude épidémiologique conduite au Royaume-Uni indique que les enfants et adolescents vivant dans des régions polluées ont plus de risque de développer une MICI que ceux vivant dans des zones non polluées, mais cette hypothèse reste à confirmer (Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014).

Influence du tabac :

Le tabac joue lui aussi un rôle dans les MICI, et il est même le facteur de risque de MC le plus important connu à ce jour : les fumeurs sont exposés à un risque deux fois plus important que la population générale de développer une MC. Le tabac influence également l'évolution de la maladie puisqu'un fumeur verra sa maladie être plus sévère et plus évolutive qu'un non-fumeur. L'arrêt du tabac a un effet bénéfique sur le cours de la maladie, c'est pourquoi un sevrage tabagique définitif est recommandé aux patients atteints de MC (Beaugerie, 2005 ; Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014).

Influence du stress :

Le stress pourrait déclencher les poussées inflammatoires et en aggraver les symptômes, mais ne semble pas associé à l'apparition d'une MICI. Le rôle du stress est difficile à évaluer car un même évènement engendre un niveau de

stress différent pour chaque personne, et est donc impossible à quantifier. C'est pourquoi aucune conclusion définitive ne peut être tirée actuellement sur ce sujet (Beaugerie, 2005 ; Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014).

Influence de la prise de contraceptifs oraux :

La prise de contraceptifs oraux augmenterait légèrement le risque de développer une MC mais n'affecterait toutefois pas le cours de la maladie. Cependant, il semblerait que cette augmentation du risque soit désormais presque inexistante en raison du développement des contraceptifs oraux faiblement dosés (Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014 ; Jantchou, Monnet, et Carbonnel, 2008).

Influence des antibiotiques :

Les antibiotiques déstabilisent la flore intestinale, créant ainsi une dysbiose pouvant conduire à une réaction immunitaire excessive envers le microbiote. Ce phénomène pourrait être à l'origine du déclenchement de la MC chez des personnes ayant un terrain à risque.

Certaines études suggèrent que la prise d'un traitement antibiotique est associée à l'apparition de la MC, puisque les patients atteints de MC auraient reçu un traitement antibiotique de manière plus fréquente que la population générale pendant les années précédant le diagnostic de la maladie. Ces données sont cependant à nuancer car il est possible que les antibiotiques soient prescrits à tort lors de l'apparition de la MC en raison d'une erreur de diagnostic, les symptômes étant proches de ceux retrouvés lors d'une infection intestinale. D'autres études sont encore nécessaires afin de pouvoir conclure sur l'effet des antibiotiques sur le développement de la MC (Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014 ; Jantchou, Monnet, et Carbonnel, 2008 ; Hugot et Viala, 2016).

Autres facteurs :

Certaines études anciennes suggèrent le rôle d'un agent infectieux dans le développement de la MC (notamment *Mycobacterium paratuberculosis*), mais cela n'a jamais été confirmé (Baumgart et Carding, 2007 ; Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014 ; Jantchou, Monnet, et Carbonnel, 2008).

De la même manière, d'autres hypothèses ont été avancées pour expliquer l'apparition des MICI mais finalement invalidées : la vaccination contre la rougeole et le BCG, l'infection par le virus de la rougeole pendant la grossesse… (Fumery, Dauchet, Vignal, *et al.*, 2014 ; Jantchou, Monnet, et Carbonnel, 2008)

b) Rôle de la flore intestinale

La flore intestinale, également appelée microbiote intestinal, est composée de 300 à 500 espèces bactériennes mais aussi de virus, champignons et archées. Elle exerce un rôle important dans le développement et la régulation du système immunitaire de l'hôte, la protection contre les agents pathogènes, la fermentation des sucres et protéines de l'alimentation, ainsi que dans le métabolisme des acides biliaires et des xénobiotiques. La composition de ce microbiote est propre à chaque individu et assez stable dans le temps grâce au phénomène de résilience (retour à l'équilibre après perturbation), mais peut être influencée par de nombreux facteurs tels que la génétique, l'alimentation et la prise d'antibiotiques (Landman et Quévrain, 2016 ; Boyapati, Satsangi, et Tzer Ho, 2015).

Le microbiote intestinal bactérien se compose de 4 *phylums* majeurs :

- Les bactéries du *phylum* des *Firmicutes* représentent 60 à 75% du microbiote ;
- Celles du *phylum* des *Bacteroidetes* représentent 30 à 40% de la composition du microbiote ;
- 2 autres *phylums* sont également représentés mais de manière plus minoritaires : les *Actinobacteria* et les *Proteobacteria*.

Les études laissent apparaître que la composition de la flore intestinale des patients atteints de MC diffère de celle de la population générale. Cette différence de composition tant qualitative que quantitative, appelée également dysbiose, pourrait expliquer la réponse immunitaire inadéquate envers le microbiote intestinal responsable de l'inflammation chronique dans la MC (Landman et Quévrain, 2016).

Dans la MC, on observe une diminution de la biodiversité bactérienne touchant principalement les bactéries du groupe de *Clostridium leptum*, appartenant au *phylum* des *Firmicutes* et ayant un rôle de régulateurs de la réponse immunitaire. *Faecalibacterium prausnitzii*, une espèce bactérienne majoritaire de ce groupe, est ainsi beaucoup moins abondante dans la flore intestinale des patients atteints de MC. Cette bactérie exerce une activité anti-inflammatoire au niveau de la muqueuse intestinale, médiée par le butyrate et la protéine MAM qui pourraient devenir des armes thérapeutiques dans les années à venir.

Si la diminution des *Firmicutes* et notamment de *F. prausnitzii* semble être un élément important de la dysbiose, d'autres différences ont également été identifiées : la proportion de *Proteobacteria* est augmentée en cas de MC, certains agents pathogènes tels que *Mycobacterium avium paratuberculosis* ou *Escherichia Coli AIEC* sont présents de manière plus importante chez les patients atteints de MC par rapport aux sujets sains,

et le microbiote est très instable dans le temps. La dysbiose bactérienne est également plus marquée chez les patients en poussée par rapport à ceux en rémission (Sokol, Pigneur, Watterlot, *et al.*, 2008 ; Jia, Whitehead, Griffiths, *et al.*, 2010 ; Landman et Quévrain, 2016).

Récemment, des recherches se sont concentrées sur la composition du microbiote fongique, jusqu'ici peu étudié. Il est majoritairement constitué de champignons appartenant aux *phylums* des *Basidiomycota* et des *Ascomycota*, avec comme espèce dominante *Saccharomyces cerevisiae*. De la même manière que pour le microbiote bactérien, des différences de composition du microbiote fongique entre les sujets sains et les sujets atteints de MICI ont été mises en évidence :

- Le ratio *Basidiomycota/Ascomycota* est augmenté chez les patients atteints de MICI en période d'activité ;
- *Saccharomyces cerevisiae*, le composant majeur du microbiote fongique normal, est moins abondant chez les patients atteints de MICI ;
- La proportion de *Candida albicans* est supérieure chez les patients atteints de MICI, surtout lors d'une rechute, par rapport aux sujets sains ;
- Le ratio champignons/bactéries est augmenté dans les cas de MC par rapport aux sujets sains.

A l'inverse du microbiote bactérien, la diversité d'espèces fongiques n'est pas modifiée (Sokol, Leducq, Aschard, *et al.*, 2016).

Concernant le virome, des études récentes supposent qu'il serait composé de manière plus importante de *Caudovirales bacteriophages* dans la MC. Cependant, peu de données sont actuellement disponibles concernant le virome et son implication dans la maladie, c'est pourquoi d'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure sur le sujet (Boyapati, Satsangi, et Tzer Ho, 2015).

Actuellement, rien ne prouve que la dysbiose déclenche la MC mais il est possible qu'elle contribue au maintien de l'inflammation. Au vu des nombreux facteurs ayant une influence sur la flore intestinale, il est difficile de déterminer si les modifications de la flore décrites dans la MC sont une conséquence ou une cause de la maladie. D'autres études sont nécessaires afin d'identifier l'origine de la dysbiose pour pouvoir conclure quant à une éventuelle relation avec l'apparition de la MC. Une étude conduite par Sokol *et al.* en 2008 sur des patients ayant subi une résection iléale a révélé qu'un microbiote composé d'une plus faible proportion de *F. prausnitzii* conférait un risque plus important de rechute à 6 mois. Cela laisse penser que le microbiote a une influence sur les manifestations cliniques de la maladie et qu'il pourrait être une cible

thérapeutique intéressante (Jia, Whitehead, Griffiths, *et al.*, 2010 ; Sokol, Pigneur, Watterlot, *et al.*, 2008 ; Quévrain, Maubert, Michon, *et al.*, 2015).

c) Rôle de la perméabilité membranaire

La muqueuse intestinale, composée de cellules épithéliales recouvertes par du mucus, constitue une barrière physique de protection du système immunitaire muqueux vis-à-vis de l'extérieur : le passage des antigènes de la lumière intestinale à travers l'épithélium se fait de manière contrôlée par les jonctions serrées et les cellules gliales entériques.

Pour plusieurs raisons, cette barrière peut ne plus assurer correctement ses fonctions et laisser passer de manière anormale des molécules à travers l'épithélium, dont des antigènes capables de stimuler les cellules immunitaires sous-jacentes. Ce phénomène appelé hyperperméabilité intestinale peut toucher un grand nombre de personnes sans pour autant avoir de conséquences graves, mais il serait le précurseur de l'apparition de la MC chez des personnes prédisposées et apparaîtrait bien avant le début de la maladie.

Les causes de cette hyperperméabilité ne sont à ce jour pas totalement connues, mais plusieurs facteurs peuvent en être responsables, comme un défaut des protéines intervenant dans les jonctions serrées (claudines et occludines), ou encore un dysfonctionnement des cellules gliales entériques qui produisent moins de 15-HETE, un acide gras impliqué dans le contrôle de la perméabilité intestinale (Baumgart et Carding, 2007 ; Pochard, Coquenlorge, Jaulin, *et al.*, 2016).

d) Anomalies de fonction des cellules immunitaires

De nombreuses cellules sont impliquées dans les réactions immunitaires, et peuvent donc être incriminées dans la MC. Deux types cellulaires ont récemment été mis en cause : il s'agit des cellules de Paneth et des cellules dendritiques.

Les cellules de Paneth sont des cellules épithéliales spécialisées présentes dans l'intestin grêle, majoritairement dans l'iléon. Elles sont responsables du contrôle de la prolifération microbienne et de la réponse immunitaire innée *via* la production de peptides antimicrobiens : les défensines. Certaines études ont mis en évidence une diminution de la production de ces défensines dans la MC, ce qui suggère un lien entre les cellules de Paneth et la maladie. Cela pourrait favoriser la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle et ainsi induire une réponse immunitaire et inflammatoire conduisant aux lésions muqueuses. Cette hypothèse est encore controversée, mais il est possible que la physiologie des cellules de Paneth soit modifiée par des mutations

génétiques, notamment les mutations des gènes CARD15 ou ATG16L1 (Hugot et Viala, 2016 ; Baumgart et Carding, 2007 ; Boyapati, Satsangi, et Tzer Ho, 2015).

Les cellules dendritiques constituent le deuxième type cellulaire probablement lié à la MC. Ce sont des cellules présentatrices d'antigène qui induisent une réponse immunitaire en présence d'antigènes pathogènes, alors qu'elles induisent une tolérance immunitaire en présence d'antigènes du soi. Dans la MC, les cellules dendritiques seraient un des facteurs responsables du déséquilibre du système immunitaire puisqu'elles reconnaîtraient les antigènes commensaux comme étant des pathogènes. Au lieu d'induire l'anergie des cellules T en présence de ces antigènes, les cellules dendritiques provoqueraient la différenciation des cellules T naïves en cellules T effectrices (notamment Th1) et activeraient indirectement les macrophages, provoquant ainsi une réponse immunitaire envers des agents non pathogènes (Baumgart et Carding, 2007).

CLINIQUE

La Maladie de Crohn comporte des symptômes hétérogènes, à la fois intestinaux et extra-digestifs. La clinique varie selon les patients (Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010).

1. *Manifestations intestinales*

Les symptômes intestinaux de la MC sont majoritairement une diarrhée chronique et des douleurs abdominales, dont le type et l'intensité sont fonction de la nature et de la localisation des lésions inflammatoires.

La diarrhée est liquidienne en cas d'atteinte iléale ou iléocolique droite, alors que l'on retrouve plutôt des émissions glairo-sanglantes en cas d'atteinte colique gauche ou rectocolique.

Les douleurs abdominales sont présentes chez environ 70% des patients au diagnostic, et apparaissent généralement progressivement. La douleur peut être causée par un syndrome de König, résultant d'une sténose incomplète de l'intestin grêle. Des douleurs à type de coliques sont retrouvées lors d'atteintes rectales (ténesmes et épreintes).

A ces deux symptômes majeurs peuvent s'ajouter d'autres manifestations digestives :

- Fissures, fistules et abcès abdominaux ou anopérinéaux;
- Rectorragies en cas d'atteinte colique gauche ou rectale ;

- Sténoses pouvant être responsables de syndrome occlusif ;
- Aphtose buccale récidivante ;
- Impériosités et faux besoins lors d'atteinte rectale ;
- Rarement, des symptômes digestifs hauts à type d'épigastralgies peuvent être décrits, majoritairement chez les enfants et adolescents (Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010 ; Beaugerie, 2005 ; Deroux et Alexeline, 2013 ; Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 2015).

2. *Manifestations extra-intestinales*

Les symptômes extradigestifs accompagnent un tiers des cas de MC et semblent être liés à la sécrétion de cytokines inflammatoires. Leur apparition suit généralement l'évolution des manifestations digestives, sauf pour la cholangite sclérosante primitive et les spondylarthropathies axiales.

Ces manifestations extra-intestinales sont de plusieurs types :

- Signes généraux : asthénie, perte de poids chez 60% des patients, anorexie, anémie, retard de croissance chez l'enfant, retard pubertaire chez l'adolescent, voire fièvre en cas de complication ;
- Manifestations ostéoarticulaires : Arthralgies, arthrites périphériques et axiales, sacro-iliite, spondylarthrite ankylosante (dans 4 à 10% des cas de MC), ostéopénie et ostéoporose ;
- Manifestations cutanées : il s'agit surtout de l'érythème noueux (Figure 5), mais il est également possible de rencontrer un Pyoderma gangrenosum, plus grave ;
- Manifestations oculaires : uvéite, voire sclérite ou épisclérite ;
- Manifestations hépatobiliaires : plus rares, elles sont présentes dans 2% des cas de MC, avec notamment la cholangite sclérosante primitive ;
- Manifestations thrombo-emboliques : le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire est augmenté lors des poussées de MC. Des évènements thrombo-emboliques artériels sont également possibles mais le risque est moindre (Deroux et Alexeline, 2013 ; Louis et Marteau, 2010 ; Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Beaugerie, 2005 ; Vidal Ed., 2016).



Figure 5: Erythème noueux (d'après Smartfiches.fr)

DIAGNOSTIC

Il n'existe pas de marqueur spécifique de la MC. Le diagnostic, effectué par un gastro-entérologue, repose donc sur une combinaison d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et d'imagerie. Les tests génétiques ne sont pas recommandés en routine car la seule présence d'un gène muté ne suffit pas au développement de la maladie.

Le diagnostic de MC doit être évoqué devant deux situations :

- Une diarrhée durant plus d'une semaine sans agent infectieux responsable, notamment si elle est hémorragique ;
- Une douleur abdominale chronique inexpliquée associée à :
    - Des anomalies biologiques : syndrome inflammatoire et signes de malabsorption (anémie, carence martiale…)
    - Des symptômes non digestifs de la MC : douleurs articulaires, lésions dermatologiques…
    - Une altération de l'état général : fatigue importante, fièvre, perte d'appétit et perte de poids inexpliquée
    - Un retard de croissance chez les enfants et adolescents (Beaugerie, 2005 ; Deroux et Alexeline, 2013 ; Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010).

1. *Diagnostic clinique*

Le diagnostic clinique repose sur un examen clinique comprenant :

- Mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ;
- Mesure de la température corporelle ;
- Palpation abdominale à la recherche de distension, de masses, de sensibilité et/ou de douleurs ;

- Examen oral, anal et périnéal ;
- Pesée et mesure de l'Indice de Masse Corporelle.

Cet examen clinique est complété par un questionnement minutieux du patient en vue d'obtenir des arguments en faveur ou en défaveur d'une MC. Le questionnement porte sur :

- Les symptômes :
    - leur type : digestifs (diarrhée et douleurs abdominales sont les symptômes les plus fréquents), systémiques (altération de l'état général, perte de poids…), extra-digestifs (cutanés, articulaires…)
    - leur ancienneté
    - leur mode d'évolution (l'évolution par poussées plaide en faveur d'une MC)
    - leur moment de survenue (les douleurs nocturnes ont une origine inflammatoire) ;
- Les éventuelles intolérances alimentaires ;
- Les antécédents de fissure anale ou d'abcès périanal ;
- L'éventualité d'un voyage récent à l'étranger qui doit faire rechercher une origine infectieuse ;
- La prise récente de médicaments tels que les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui peuvent provoquer des colites ;
- La recherche de facteurs de risque de MC : antécédents familiaux, tabagisme actif… (Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010)

2. *Diagnostic biologique*

Plusieurs anomalies biologiques peuvent être rencontrées dans une MC, mais elles ne sont pas constantes ni spécifiques (Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 2015).

a) Recherche d'un syndrome inflammatoire

Le bilan biologique de l'inflammation comprend la mesure de la Protéine C Réactive (CRP) et de la Vitesse de Sédimentation (VS), ainsi qu'une Numération de la Formule Sanguine (NFS).

Une inflammation aigüe se traduit généralement par une augmentation de la CRP et de la VS, mais ces paramètres peuvent être normaux dans les formes peu sévères de MC. La CRP est préférée à la VS car elle est plus spécifique, la VS étant affectée par de nombreux autres facteurs tels que l'anémie ou l'obésité.

Lorsque l'inflammation est prolongée, il est possible de retrouver une thrombocytose, une hyperleucocytose à Polynucléaires Neutrophiles (PNN) ou une anémie inflammatoire.

Les marqueurs fécaux de l'inflammation pourraient également être utilisés pour le diagnostic de MC mais ils ne sont pas spécifiques de la MC et ne font actuellement pas partie des examens de routine pour son diagnostic. L'un de ces marqueurs, la calprotectine fécale, semble avoir une forte corrélation avec l'inflammation intestinale retrouvée dans la MC, mais cela reste à confirmer sur de plus larges études (Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Blétry, Kahn, et Somogyi, 2006 ; Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 2015).

b) Bilan nutritionnel

Le bilan de l'état nutritionnel sert à mettre en évidence des carences qui ont pour origine une malabsorption induite par l'inflammation muqueuse. Ce bilan se réalise à partir d'une prise de sang et comprend plusieurs paramètres :

- Bilan martial : le fer sérique et la ferritine sont diminués alors que la transferrine est augmentée. Cela traduit une carence en fer, qui a pour origine une malabsorption intestinale due à la MC. Il faut cependant noter qu'une inflammation peut perturber le bilan martial, provoquant une diminution de la transferrine et une hyperferritinémie ;
- Ionogramme : recherche d'hypocalcémie, hypophosphorémie et hypomagnésémie par défaut d'absorption ;
- Dosage des vitamines B9 et B12 : en raison de leur absorption par l'intestin grêle (jéjunum et iléon respectivement), ces deux vitamines peuvent être déficitaires lors d'une inflammation intestinale chronique ;
- Albuminémie : sa diminution est un signe de dénutrition, mais peut aussi être causée par l'inflammation chronique ;
- NFS : recherche d'une anémie, caractérisée par une diminution de l'hémoglobine. Fréquente dans la MC, elle peut avoir plusieurs origines : l'inflammation, la carence martiale (on parle alors d'anémie ferriprive), ou encore la carence en vitamine B9 et/ou B12 (Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 2015 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Deroux et Alexeline, 2013).

c) Bilan infectieux

La réalisation du bilan infectieux est recommandée par l'*European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO). Elle sert à éliminer une diarrhée d'origine infectieuse, notamment liée à *Clostridium difficile*, et repose sur une coproculture et un examen parasitologique des selles (Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010 ; Deroux et Alexeline, 2013 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Blétry, Kahn, et Somogyi, 2006).

Les sérologies bactériennes concernant *Yersinia* et *Campylobacter* peuvent également être réalisées, car ces deux bactéries peuvent provoquer une iléite non liée à une MC (Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012).

d) Sérologies

La recherche sérique de la présence d'anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA) et d'anticorps anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) ne fait pas partie des examens de routine mais peut parfois être utile pour orienter le diagnostic vers une MC ou une RCH lorsque celui-ci est difficile. En effet, dans la MC, on retrouve généralement des ASCA positifs et pANCA négatifs, mais ce caractère est inconstant, non spécifique et peu sensible, c'est pourquoi il n'est pas utilisé systématiquement et doit être interprété prudemment en prenant en compte les résultats des autres examens (Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010 ; Blétry, Kahn, et Somogyi, 2006 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012).

3. Diagnostic endoscopique

Le diagnostic endoscopique est capital et repose principalement sur la réalisation d'une iléocoloscopie avec biopsies multiples réalisées sur zones macroscopiquement saines et sur zones atteintes. L'atteinte iléale est fréquente, mais l'iléocoloscopie peut être normale en cas de lésions isolées de l'intestin grêle.

Une endoscopie oeso-gastro-duodénale est généralement effectuée lors du diagnostic initial pour évaluer l'étendue des lésions, mais aussi pour aider au diagnostic en cas de difficultés à classer la MICI en MC ou en RCH.

Quelques fois, une entéroscopie avec biopsies sera réalisée pour visualiser les lésions de l'intestin grêle dans les situations diagnostiques douteuses.

Les lésions visualisées à l'endoscopie au cours d'une MC ne sont pas spécifiques de la maladie et sont généralement discontinues et séparées par des zones en apparence saines. On retrouve :

- Majoritairement des ulcérations de la muqueuse : les ulcérations aphtoïdes sont les plus fréquentes et les plus caractéristiques, mais il existe aussi des ulcérations en carte de géographie (Figure 6) ou en rails. Elles peuvent être superficielles ou profondes ;
- Des fissures, fistules ou sténoses, qui sont des complications de la MC ;
- Des pseudo-polypes inflammatoires, marqueurs d'une évolution cicatricielle (Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Deroux et Alexeline, 2013 ; Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 2015 ; SNFGE (Société Savante Française de Gastro-Entérologie), 2017 ; Beaugerie, 2005 ; Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, Beaugerie, et Sokol, 2014 ; CDU-HGE (Collégiale des Universitaires en Hépato-Gastro-Entérologie), 2017).



Figure 6: Ulcération en carte de géographie à l'endoscopie (d'après campus.cerimes.fr)

4. *Diagnostic histologique*

Le diagnostic histologique se fait le plus souvent à partir de biopsies prélevées lors d'une endoscopie, mais peut aussi se faire sur une pièce opératoire. Afin d'avoir un bon rendement diagnostique, il est recommandé d'effectuer de nombreuses biopsies tout au long du tube digestif, sur des zones lésées et sur des zones visuellement saines.

Plusieurs anomalies peuvent être détectées lors de l'examen microscopique d'une biopsie ou d'une pièce opératoire :

- Signes d'inflammation chronique focale et irrégulière : atrophie de la muqueuse et présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire sous-épithélial (au niveau de la *lamina propria*) voire d'amas lymphoïdes, distribués de manière discontinue le long de la muqueuse ;

- Désorganisation de l'architecture glandulaire et irrégularité des cryptes coliques et iléales qui sont déformées, raccourcies ou ramifiées ;
- Présence de granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires sans nécrose caséeuse (Figure 7) : ce sont des collections de monocytes et de macrophages qui constituent une lésion en faveur du diagnostic de MC. Cependant, ces granulomes ne sont présents que dans 40 à 50% des cas de MC, et ils ne sont pas spécifiques de la MC car ils sont aussi identifiés dans certaines colites infectieuses (tuberculose intestinale notamment) (Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010 ; Deroux et Alexeline, 2013 ; Vidal Ed., 2016 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 2015 ; Blétry, Kahn, et Somogyi, 2006).

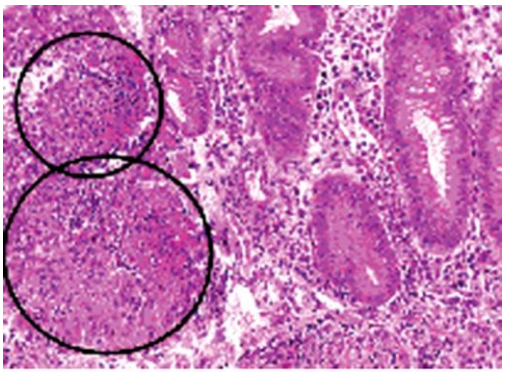


Figure 7: Granulome épithélioïde gigantocellulaire (d'après campus.cerimes.fr)

5. *Diagnostic radiologique*

Le diagnostic radiologique repose principalement sur des techniques de tomodensitométrie (scanner) et d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), car ce sont les techniques les plus précises pour détecter les lésions, notamment extraluminales. Elles sont complémentaires aux techniques d'endoscopie et permettent de visualiser l'étendue de la maladie et de rechercher la présence de complications (abcès, fistules et sténoses).

L'entéro-scanner et l'entéro-IRM sont les examens de référence pour caractériser l'atteinte de l'intestin grêle ; le scanner et l'IRM abdomino-pelviens permettent la visualisation d'abcès, fistules, occlusions, perforations et lésions ano-périnéales.

Le choix entre tomodensitométrie et IRM se fait en fonction du contexte et du patient. Par exemple, on aura plutôt recours à l'IRM chez un enfant en raison de l'irradiation entraînée par la tomodensitométrie.

Les anomalies visualisées au scanner et à l'IRM sont asymétriques par rapport à l'axe de l'intestin et discontinues. On remarque généralement une inflammation et un

épaississement de la muqueuse digestive et de la graisse mésentérique, pouvant être associés à des adénopathies de voisinage.

La vidéocapsule endoscopique (VCE) est parfois utilisée pour visualiser l'intestin grêle lorsque l'entéro-scanner et l'entéro-IRM n'ont pas relevé d'anomalie mais que la suspicion de MC reste forte. Cette technique a l'avantage d'être peu invasive puisqu'elle consiste en l'ingestion par le patient d'une capsule contenant un système d'enregistrement vidéo, mais il existe des risques de rétention, notamment en cas de sténose (Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 2015 ; Deroux et Alexeline, 2013).

6. *Diagnostic différentiel*

De nombreuses pathologies peuvent être confondues avec une MC, et il est important d'effectuer le bon diagnostic pour utiliser le traitement adéquat. La MC peut être confondue notamment avec la RCH ou avec des pathologies d'origine infectieuse ou médicamenteuse (AINS) (Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012).

a) Rectocolite hémorragique

Le principal diagnostic différentiel de la MC est celui de la RCH. Il existe plusieurs différences entre ces deux maladies (tableau I) mais la distinction entre les deux n'est pas toujours aisée, notamment lors d'une atteinte isolée du côlon. Il arrive parfois que la MICI initialement définie comme étant une MC se révèle être finalement une RCH après plusieurs années, et inversement. Dans 5 à 15% des cas, le classement initial de la MICI est impossible et l'on parle alors de colite indéterminée, le diagnostic étant affiné après quelques années d'évolution de la maladie. Cela ne pose pas fondamentalement de problème car la prise en charge est sensiblement identique pour une MC et pour une RCH, sauf pour le traitement chirurgical (Beaugerie, 2005 ; Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010 ; Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 2015 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Deroux et Alexeline, 2013).

Tableau I: Différences entre MC et RCH
(d'après Van Assche *et al.*, Aziz *et al.*, CDU-HGE, Deroux *et al.*)

		MC	RCH
Clinique		Diarrhée (hémorragique ou non) Douleurs abdominales	Diarrhée généralement hémorragique Syndrome dysentérique
Localisation de la maladie		Tout le tube digestif Iléon terminal, côlon et région ano-périnéale ++	Rectum et côlon uniquement Rectum toujours atteint Région périnéale, anus et iléon terminal toujours sains
Continuité des lésions		Non : atteinte segmentaire aux limites floues	Oui : elles partent du rectum puis s'étendent au côlon, limites nettes
Profondeur des lésions		Transmurale = toute l'épaisseur de la paroi digestive	Superficielle (muqueuse et sous-muqueuse uniquement)
Aspect endoscopique	**Muqueuse**	Erythémateuse	Granitée, congestive, saignant facilement
	Ulcérations	Sévérité variable : aphtoïdes, fistuleuses	Homogènes, non aphtoïdes
	Sténoses, fistules, abcès	Oui	Non
Histologie	**Inflammation muqueuse chronique**	Oui	Oui
	Granulome épithélioïde	Présent dans environ un tiers des cas	Non
Biologie	**Syndrome de malabsorption**	Oui	Non

b) Pathologies infectieuses

Les colites et iléites infectieuses peuvent avoir des manifestations cliniques proches de celles retrouvées dans la MC. Les agents responsables peuvent être :

- Des bactéries : *Yersinia*, *Salmonella*, *Clostridium difficile* (colite pseudo-membraneuse), *Campylobacter jejuni*, *Mycobacterium paratuberculosis* (tuberculose intestinale)…
- Des parasites : amibiase intestinale ;
- Le cytomégalovirus chez les immunodéprimés.

Le diagnostic différentiel est établi après interrogatoire précis (recherche de voyage récent en pays tropical, repas contaminant…), examen parasitologique des selles, coproculture et/ou sérologies selon les cas (Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Blétry, Kahn, et Somogyi, 2006 ; Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 2015).

c) Pathologies intestinales autres que les MICI

La MC peut être confondue avec une maladie cœliaque ou des troubles fonctionnels intestinaux. Le diagnostic différentiel repose principalement sur les données histologiques et endoscopiques (Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012).

d) Autres pathologies à retentissement intestinal

Certaines pathologies non intestinales peuvent causer des colites ou iléites. C'est le cas des vascularites, de la maladie de Behçet, ou encore de la granulomatose septique chronique (Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012).

7. Bilan d'extension

Une fois le diagnostic de MC posé par le gastro-entérologue, il est nécessaire d'effectuer un bilan d'extension afin de connaître l'étendue et la sévérité des lésions de la MC, et de déceler d'éventuelles complications. Ce bilan permet le choix de la stratégie thérapeutique. Il repose sur la complémentarité des techniques d'endoscopie et de radiologie (scanner et IRM), ainsi que sur les résultats du bilan biologique (dénutrition, malabsorption) (Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010 ; Deroux et Alexeline, 2013).

EVOLUTION

1. *Histoire naturelle*

La MC débute en général vers l'âge de 25-30 ans. Elle commence par un infiltrat inflammatoire localisé, puis apparaissent les lésions superficielles puis creusantes, et enfin les complications à type de sténoses et fistules (Louis et Marteau, 2010).

La MC évolue différemment chez chaque patient, et il est pratiquement impossible de prédire l'évolution future de la maladie. Elle évolue généralement par poussées entrecoupées de périodes de rémission où la maladie est dite « quiescente ». Il n'existe pas de guérison dans la MC, car on ne peut jamais affirmer qu'aucune poussée n'aura lieu. Dans certains cas (chez 10 à 15% des patients), il n'existe pas de période de rémission et la maladie évolue sur un mode continu (Beaugerie, 2005 ; Louis et Marteau, 2010).

Plusieurs facteurs prédictifs de sévérité ont été identifiés :

- Présence de lésions anopérinéales au diagnostic ;
- Jeune âge au diagnostic ;
- Nécessité de recours à un traitement corticoïde lors de la première poussée ;
- Maladie très active pendant les trois années suivant le diagnostic ;
- Une atteinte iléale, des ASCA positifs, la présence d'une mutation NOD2/CARD15 et le tabagisme augmentent le risque de recours à la chirurgie (Deroux et Alexeline, 2013 ; Louis et Marteau, 2010).

La localisation des lésions ne se modifie généralement pas avec le temps. Elle peut être iléale pure, colique pure ou iléo-colique ; chacune de ces localisations pouvant être associée à une localisation digestive haute (Deroux et Alexeline, 2013 ; Louis et Marteau, 2010).

A l'inverse, le phénotype de la maladie n'est pas constant chez un même individu. On dénombre trois formes de MC : pénétrante (également appelée perforante ou fistulisante), sténosante, ou inflammatoire (ni pénétrante ni sténosante). On note une augmentation de la proportion de formes perforantes avec la durée d'évolution de la maladie. Les formes pénétrantes sont les plus invalidantes, et les formes sténosantes sont les plus sujettes au recours à la chirurgie. Ces deux phénotypes peuvent coexister chez un même patient. Le phénotype est souvent associé à la localisation de la maladie : on retrouve ainsi des formes plutôt perforantes et sténosantes lors d'atteinte de l'IG, des formes inflammatoires lors d'une atteinte colique pure, et des formes perforantes

dans les atteintes iléocoliques et/ou anopérinéales (Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Deroux et Alexeline, 2013 ; Louis et Marteau, 2010).

Le recours à la chirurgie est fréquent et augmente avec la durée de la maladie : plus de 80% des patients ont subi au moins une intervention chirurgicale après 20 ans d'évolution. Cependant, la chirurgie ne permet pas la guérison puisque les lésions sont discontinues et peuvent toucher tout le tube digestif, et la récidive est presque constante (Beaugerie, 2005 ; Louis et Marteau, 2010).

Les données concernant l'espérance de vie sont discordantes : elle est considérée comme similaire à celle de la population générale par certains auteurs (Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Beaugerie, 2005), alors que l'on rapporte parfois une diminution de l'espérance de vie dont seule une petite partie serait directement imputable à la MC (Louis et Marteau, 2010 ; Deroux et Alexeline, 2013). Il semblerait que cette légère augmentation de mortalité chez les patients atteints de MC soit majoritairement due au cancer colorectal (Louis et Marteau, 2010).

2. *Poussées*

Les poussées de la MC sont le fait de la traduction clinique de lésions muqueuses étendues ou distales associées à une réaction inflammatoire systémique ou à une complication (sténose et/ou fistule). Les lésions sont responsables d'une diarrhée, d'un syndrome dysentérique et de douleurs abdominales ; la réaction inflammatoire provoque fièvre, asthénie, amaigrissement et manifestations extra-digestives. Les symptômes varient selon la localisation des lésions et l'intensité de la réponse inflammatoire : l'atteinte colique est généralement symptomatique et souvent associée à des manifestations extra-digestives alors que l'atteinte isolée du grêle peut être asymptomatique pendant plusieurs années.

L'apparition des poussées dans la MC ne peut être anticipée. Il semblerait cependant que certains facteurs puissent déclencher une poussée, comme la prise d'AINS, l'ingestion de certains aliments ou encore un évènement de vie majeur, bien que les données sur le sujet divergent (Beaugerie, 2005 ; Louis et Marteau, 2010).

3. *Rémission*

Les rémissions sont les périodes pendant lesquelles le patient n'éprouve aucun symptôme. La rémission peut parfois être incomplète, et exister malgré l'activité endoscopique et/ou histologique de la maladie (Farraye, Rubin, et Friedman, 2016 ; Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010 ; Vidal Ed., 2016).

4. *Complications*

Les complications de la MC sont nombreuses :

- Sténoses pouvant conduire à des subocclusions ou occlusions intestinales ;
- Fistules, abcès et péritonites dans les formes perforantes ;
- Colectasie et colite aiguë grave en cas d'atteinte colique ;
- Dénutrition ;
- Anémie inflammatoire et/ou carentielle ;
- Retard de croissance chez l'enfant ;
- Accidents thromboemboliques (causés par l'inflammation) ;
- Iatrogénie médicamenteuse ou chirurgicale ;
- Cancer colorectal : augmentation du risque en cas d'atteinte colique étendue évoluant depuis plus de 8 ans, ce qui justifie dans ce cas un dépistage par coloscopie tous les deux ans ;
- Dépression ;
- Rares hémorragies digestives (Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, 2015 ; Deroux et Alexeline, 2013 ; Farraye, Rubin, et Friedman, 2016 ; Vidal Ed., 2016).

CLASSIFICATION ET EVALUATION DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE

De nombreuses classifications de la MC existent, qu'elles soient phénotypiques, génétiques ou sérologiques. La classification la plus largement utilisée est la classification phénotypique de Montréal, qui repose sur trois critères : l'âge au diagnostic, la localisation de la maladie et le comportement de la maladie (Annexe 1). Cette classification est importante pour la prise en charge de la MC, car l'évolution et la réponse aux traitements varient selon le type de la maladie (Louis et Marteau, 2010).

L'évaluation de l'activité de la MC se fait principalement à l'aide du *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), également appelé Indice de Best. Ce score majoritairement clinique nécessite un recueil de données sur sept jours (Annexe 2). Il permet de classer la MC en maladie inactive (CDAI < 150), légèrement active (CDAI compris entre 150 et 220), modérément active (CDAI compris entre 220 et 450) ou sévère (CDAI > 450). Très peu utilisé en pratique, il permet surtout d'évaluer l'efficacité des traitements lors d'essais cliniques (Vidal Ed., 2016 ; CREGG (Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie), 2017 ; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID), 2017 ; Van Assche, Dignass, Panes, *et al.*, 2010).

DEUXIEME PARTIE : LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

1. *Objectifs de la prise en charge*

Il n'existe aucun traitement curatif pour la MC, mais de nouveaux traitements ont fait leur apparition ces dernières décennies modifiant ainsi les objectifs de prise en charge de la maladie. Alors que l'objectif principal au cours des années 1990 était la diminution des symptômes, le but est aujourd'hui d'obtenir une rémission clinique durable sans corticoïdes et de limiter l'apparition ou la progression de lésions responsables de rechutes et de complications, avec l'espoir de pouvoir changer le cours de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients. Dans cette optique, la cicatrisation muqueuse semble devenir un critère important car elle diminuerait le taux de rechute, le nombre d'hospitalisations et le recours à la chirurgie (Beaugerie, 2005 ; Louis et Marteau, 2010 ; Farraye, Rubin, et Friedman, 2016 ; Vidal Ed., 2016).

2. *Recommandations générales*

La prise en charge de la MC comprend des traitements d'attaque qui ont pour objectif de mettre un terme à la poussée, et des traitements de maintien dont le but est de prévenir l'apparition de nouvelles poussées et ainsi de prolonger la rémission. La chirurgie est plutôt utilisée en dernière ligne ou pour le traitement des complications, puisqu'elle ne permet pas la guérison définitive et expose à un risque de perte de fonction (Beaugerie, 2005).

La stratégie actuellement recommandée est celle de l'escalade thérapeutique, également appelée « step-up » : elle consiste en l'addition progressive de traitements en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux traitements de première ligne comportant moins de risques. Le premier traitement utilisé est une corticothérapie brève (budésonide en première intention pour les atteintes iléales ou iléocoliques, puis corticothérapie systémique en cas d'inefficacité). En cas d'inefficacité, un immunosuppresseur est ajouté à la corticothérapie. Les immunosuppresseurs ne doivent pas être utilisés seuls pour l'induction de la rémission en raison de leur latence d'efficacité (2 à 3 mois pour les thiopurines, 6 à 8 semaines pour le méthotrexate). Si la MC n'est pas suffisamment contrôlée avec ce traitement, un anti-TNF-α sera initié, en association ou non avec un

immunomodulateur et un corticoïde. Lorsqu'aucun de ces traitements n'est efficace, il faut recourir à la chirurgie (Vidal Ed., 2016 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Louis et Marteau, 2010 ; Beaugerie, 2005).

L'avantage de la stratégie « step-up » est qu'elle ne surtraite pas les patients et diminue le risque d'effets indésirables, permettant ainsi de garder une balance bénéfice/risque favorable. Cependant, elle ne modifie pas le cours de la maladie et peut retarder la mise en place de traitements agressifs plus efficaces chez des patients ayant une maladie très évolutive, permettant ainsi le développement de lésions irréversibles et de complications. C'est pourquoi une autre stratégie plus agressive, appelée « top-down » est parfois utilisée. Elle repose sur l'utilisation précoce d'immunomodulateurs et/ou d'anti-TNF-α (dès le diagnostic), puis l'arrêt du ou des traitements peut être envisagé en cas de rémission stable prolongée. En effet, les analyses post-hoc d'essais cliniques montrent que l'utilisation d'anti-TNF-α dans les deux ans suivant le diagnostic de MC est plus efficace que lors d'une introduction plus tardive, permettant ainsi d'augmenter les taux de rémission clinique. La stratégie « top-down » permet d'obtenir une rémission plus rapide et augmenterait le taux de cicatrisation muqueuse. En contrepartie, elle augmente le risque d'effets indésirables, surtraite les patients ayant une maladie légère à modérée et est plus couteuse que la stratégie « step-up » (Louis et Marteau, 2010 ; Martínez-Montiel, Casis-Herce, Gómez-Gómez, *et al.*, 2015 ; D'Haens, Baert, Assche, *et al.*, 2008 ; Farraye, Rubin, et Friedman, 2016 ; Sibilia, 2016).

Pour ces raisons, la stratégie « top-down » doit être réservée aux patients souffrant d'une MC à risque d'évolution rapide et péjorative. Les critères permettant l'identification de ces patients sont encore flous, mais plusieurs facteurs de risque d'évolution péjorative ont été proposés :

- Age au diagnostic <40 ans ;
- Nécessité d'une corticothérapie dès le diagnostic ;
- Présence de lésions ano-périnéales au diagnostic ;
- Maladie étendue de l'intestin grêle (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Beaugerie, Seksik, Nion-Larmurier, *et al.*, 2006 ; Farraye, Rubin, et Friedman, 2016).

Le choix de la stratégie thérapeutique est finalement faite au cas par cas selon plusieurs critères :

- l'activité, la localisation et le comportement de la maladie ;
- la présence de symptômes extra-digestifs ;
- la réponse et la tolérance aux traitements précédents ;

- le risque de complications (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Beaugerie, 2005).

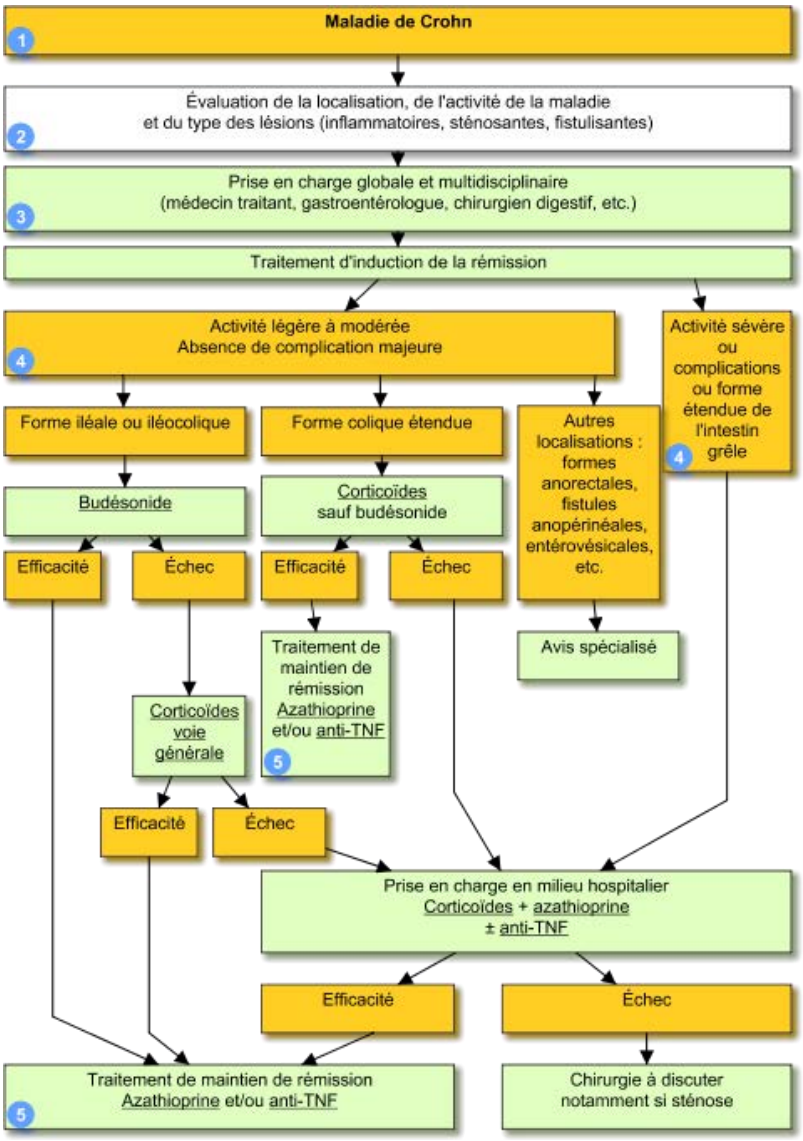


Figure 8: Recommandations de prise en charge de la maladie de Crohn (d'après eVidal)

3. *Maladie de Crohn iléale ou iléocolique*

L'abstention thérapeutique est possible dans le cas d'une MC iléale ou iléocolique légère peu symptomatique (Vidal Ed., 2016).

Le traitement de la MC iléale ou iléocolique légère à modérée repose en première intention sur l'utilisation de budésonide à 9mg/j, corticoïde d'action majoritairement iléale. Autrefois, le traitement reposait sur l'utilisation de la mésalazine, aujourd'hui pratiquement abandonnée puisque considérée comme non supérieure au placebo. En l'absence de réponse clinique après 4 à 8 semaines, le budésonide est remplacé par un corticoïde systémique – prednisolone en première intention - à 1mg/kg/j d'équivalent prednisone. En cas d'échec de cette corticothérapie systémique, l'ajout

d'immunosuppresseur doit être envisagé : l'azathioprine est préférée en première intention, mais peut être remplacée par la mercaptopurine hors AMM en cas d'inefficacité ou d'intolérance, voire par le méthotrexate hors AMM également, en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux thiopurines. L'ECCO recommande l'utilisation d'anti-TNF-α dans les formes de MC iléales ou iléocoliques modérées corticodépendantes ou corticorésistantes non contrôlées par l'azathioprine (Vidal Ed., 2016 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

Le traitement de la MC iléale ou iléocolique sévère repose sur l'utilisation de corticoïde systémique en association éventuelle avec l'azathioprine à 1,5mg/kg/j. En cas d'échec ou d'intolérance, l'utilisation d'anti-TNF-α est recommandée (avec ou sans immunomodulateur associé) (Vidal Ed., 2016 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

4. *Maladie de Crohn colique*

Dans le cas d'une MC purement colique d'activité légère, le recours à la sulfasalazine est possible, avec ou sans association aux corticoïdes systémiques (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Vidal Ed., 2016).

Les MC coliques modérées à sévères sont prises en charge par corticothérapie systémique avec adjonction éventuelle d'azathioprine en cas de rechute. Si cette stratégie est inefficace, il faut avoir recours aux anti-TNF-α (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Vidal Ed., 2016).

Le budésonide ne doit pas être utilisé dans les formes coliques puisqu'il n'est actif que localement sur l'iléon et le côlon ascendant (Vidal Ed., 2017c).

5. *Maladie de Crohn étendue de l'intestin grêle*

La MC est dite étendue lorsqu'elle touche au moins 100cm d'intestin grêle. Sa prise en charge repose sur l'utilisation d'un corticoïde systémique associé à un immunomodulateur (azathioprine de préférence, pouvant être remplacée par la mercaptopurine voire le méthotrexate hors AMM). En cas de rechute, il faut avoir recours aux anti-TNF-α (Vidal Ed., 2016 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

L'ECCO suggère que les patients souffrant d'une MC étendue de l'intestin grêle associée à des facteurs de mauvais pronostic puissent être traités en utilisant la stratégie « top-down » avec introduction précoce d'immunomodulateurs et/ou biothérapies. Cette stratégie permettrait notamment d'éviter ou de retarder le recours à la chirurgie, qui expose à un risque de syndrome du grêle court dans les formes étendues de MC (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

La MC étendue exposant d'avantage aux risques de dénutrition et de carences, un support nutritionnel est généralement associé au traitement médicamenteux, notamment chez les enfants (Vidal Ed., 2016 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

6. *Maladie de Crohn œso-gastro-duodénale*

La MC œso-gastro-duodénale est traitée en première intention par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), en association ou non avec des corticoïdes. En cas d'insuffisance de réponse, l'utilisation d'azathioprine voire de méthotrexate hors AMM est possible. Dans les cas sévères ou en cas de maladie ne répondant pas aux précédents traitements, l'utilisation d'infliximab est recommandée. Les sténoses sont traitées par dilatation endoscopique ou par chirurgie (Vidal Ed., 2016 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

7. *Maladie de Crohn corticorésistante*

La MC est dite corticorésistante lorsqu'elle reste active (CDAI>150) après 4 semaines de corticothérapie systémique à 0,75 mg/kg/j d'équivalent prednisone (Vidal Ed., 2016). Pour s'assurer de la corticorésistance, il convient d'éliminer la présence de complications locales par un bilan d'imagerie et de les traiter le cas échéant (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Martínez-Montiel, Casis-Herce, Gómez-Gómez, *et al.*, 2015).

La prise en charge repose sur l'utilisation d'anti-TNF-α en monothérapie ou en association avec un immunomodulateur en cas d'efficacité insuffisante (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Martínez-Montiel, Casis-Herce, Gómez-Gómez, *et al.*, 2015).

8. *Maladie de Crohn corticodépendante*

La corticodépendance survient dans 30% des cas, et correspond à deux situations cliniques :

- L'impossibilité de diminuer la corticothérapie en dessous d'une dose de 10mg/j d'équivalent prednisone ou de 3mg/j de budésonide dans les trois mois suivant l'induction du traitement ;
- Ou la survenue d'une rechute dans les trois mois suivant l'arrêt des corticoïdes (Vidal Ed., 2016 ; Martínez-Montiel, Casis-Herce, Gómez-Gómez, *et al.*, 2015).

Les patients corticodépendants reçoivent de l'azathioprine à 1,5mg/kg/j. En cas d'inefficacité, le changement de l'azathioprine pour la mercaptopurine ou le méthotrexate est possible hors AMM. Lorsque la corticodépendance n'est pas contrôlée par les immunosuppresseurs, il faut avoir recours aux anti-TNF-α (Vidal Ed., 2016 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Martínez-Montiel, Casis-Herce, Gómez-Gómez, *et al.*, 2015).

9. *Prise en charge des manifestations extra-intestinales*

L'arthropathie périphérique et l'érythème noueux survenant au cours de la MC répondent généralement au traitement de la poussée puisqu'ils évoluent de manière concomitante à la MC. Les arthropathies axiales (notamment la spondylarthrite ankylosante) peuvent être traitées par sulfasalazine ou méthotrexate (hors AMM) avec une efficacité modeste, ou par anti-TNF-α. Le Pyoderma gangrenosum est pris en charge par corticothérapie avec ou sans infliximab. Le traitement de l'uvéite repose sur l'utilisation de corticoïdes locaux. En cas de récidive, le recours à l'infliximab est possible (Vidal Ed., 2016 ; Louis et Marteau, 2010).

10. *Traitement de maintien de la rémission*

Les corticoïdes ne sont pas efficaces pour maintenir la rémission, tout comme les dérivés aminosalicylés qui montrent des résultats contradictoires dans cette indication. Le traitement de maintien de la rémission repose donc sur l'utilisation d'immunosuppresseurs et/ou d'anti-TNF-α (Vidal Ed., 2016).

Les immunosuppresseurs sont utilisés pour le maintien de la rémission des MC corticodépendantes ou lors d'une rechute précoce après induction de la rémission par la corticothérapie, c'est-à-dire survenant dans les trois mois après la fin de la poussée. Les anti-TNF-α sont utilisés d'emblée dans les MC corticorésistantes, ou en deuxième intention après échec des immunosuppresseurs pour le maintien de la rémission des formes corticodépendantes (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Vidal Ed., 2016).

Parfois, le recours à la combothérapie associant un immunosuppresseur et un anti-TNF-α est préféré à la monothérapie pour maintenir la rémission, et ce pour plusieurs raisons :

- Des études montrent que l'utilisation d'immunosuppresseur permet de diminuer l'immunogénicité de l'anti-TNF-α, c'est-à-dire la production d'anticorps anti-médicament. Cette immunogénicité peut être à l'origine d'une perte de réponse à l'anti-TNF-α par diminution de sa concentration

sérique et augmentation de sa clairance, ainsi que d'une augmentation des réactions à l'injection (Sibilia, 2016 ; Farraye, Rubin, et Friedman, 2016). Les études ACCENT I et II concernant l'infliximab (IFX) vont dans ce sens (Hanauer, Feagan, Lichtenstein, *et al.*, 2002 ; Sands, Anderson, Bernstein, *et al.*, 2004), mais pas celles concernant l'adalimumab (Sandborn, Hanauer, Rutgeerts, *et al.*, 2007 ; Vidal Ed., 2017c). Ces résultats sont cependant à nuancer car les méthodes de détection d'anticorps-anti-médicaments sont imparfaites (Farraye, Rubin, et Friedman, 2016 ; Vidal Ed., 2017c).

- L'étude SONIC qui a comparé l'utilisation d'azathioprine seule, d'infliximab seul ou l'association de ces deux traitements dans le traitement de la MC active chez des patients naïfs d'immunosuppresseurs et de biothérapies montre la supériorité de la combothérapie par rapport à la monothérapie pour induire une rémission sans corticoïdes et une cicatrisation muqueuse (Colombel, Sandborn, Reinisch, *et al.*, 2010).

Cependant, l'utilisation de la combothérapie expose à une augmentation du risque d'effets indésirables, notamment d'origine infectieuse et néoplasique (Sibilia, 2016 ; Farraye, Rubin, et Friedman, 2016 ; Vidal Ed., 2017c). Le risque de développement de Lymphome T HépatoSplénique (LTHS) sous combothérapie par anti-TNF-α et azathioprine ou mercaptopurine doit notamment être pris en compte. Ce risque étant supérieur chez les jeunes hommes, il convient d'éviter un tel traitement dans cette population de patients (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Louis et Marteau, 2010).

La combothérapie doit donc être réservée aux patients présentant une maladie très sévère à risque important de complications, en prenant en compte le risque individuel d'effets indésirables afin de s'assurer du bénéfice potentiel de cette stratégie thérapeutique (Louis et Marteau, 2010 ; Farraye, Rubin, et Friedman, 2016).

La durée du traitement de maintien de la rémission est décidée au cas par cas selon le rapport bénéfice/risque puisqu'il n'existe pas de recommandations. D'après l'ECCO, l'arrêt de l'azathioprine pourrait être envisagé après 4 ans de rémission, et la décision doit être prise après en avoir exposé les risques et bénéfices au patient (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010). L'arrêt d'un anti-TNF-α chez un patient stable ne semble pas être conseillé en raison du risque important de rechute à l'arrêt, et compte tenu du maintien d'un rapport bénéfice/risque favorable dans le temps (Farraye, Rubin, et Friedman, 2016). Une étude menée par le GETAID rapporte un taux de rechute d'environ 44% à un an après l'arrêt d'infliximab chez des patients en rémission stable sans corticoïdes traités depuis au moins 1 an par combothérapie. La

reprise du traitement en cas de rechute est cependant efficace et ne semble pas associée à une augmentation des effets indésirables. Cette étude a permis l'identification de facteurs de risque de rechute, tels que l'absence de résection chirurgicale ou encore une augmentation de la CRP et/ou de la calprotectine fécale (Louis, Mary, Vernier-Massouille, *et al.*, 2012).

A ces traitements médicamenteux s'ajoute la nécessité du sevrage tabagique le cas échéant. En effet, le tabac modifie le cours de la maladie notamment en augmentant le risque de récidive post-opératoire, et augmente le recours aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et à la chirurgie (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

1. *Aminosalicylés*

a) Indications dans la maladie de Crohn et posologies

Les dérivés aminosalicylés sont indiqués en traitement d'attaque des poussées légères à modérées de MC et/ou en traitement d'entretien. Deux molécules sont utilisées dans ce cadre : la mésalazine et la sulfasalazine. Les spécialités correspondantes avec leurs indications et posologies sont répertoriées dans le tableau II. La mésalazine doit être prise au cours des repas ; la prise de sulfasalazine se fera de préférence après le repas (Vidal Ed., 2017c).

Tableau II: Dérivés aminosalicylés utilisés dans la maladie de Crohn (d'après Vidal)

DCI	Spécialités et présentations	Indications	Posologies
Mésalazine	**Pentasa®** cp à 500mg et 1g ; sachets à 1 et 2g	Traitement d'attaque	4 g par jour en 2 à 4 prises pendant 4 à 16 semaines
		Traitement d'entretien	2 g par jour en 1 ou 2 prises
	Fivasa® cp à 400 et 800mg	Traitement d'entretien	2,4 g par jour en une ou plusieurs prises
	Rowasa® cp à 250 et 500mg	Traitement d'entretien	1,5 à 2 g par jour en 3 à 4 prises pendant maximum 2 ans
Sulfasalazine	**Salazopyrine®** cp à 500mg	Traitement d'attaque	4 à 6 g par jour en 3 ou 6 prises
		Traitement d'entretien	2 g par jour en 2 prises

b) *Effets et mécanisme d'action*

Les dérivés aminosalicylés possèdent un effet anti-inflammatoire local direct, toutefois insuffisant dans les poussées sévères de MC (Vidal Ed., 2016).

La mésalazine est formulée de manière gastro-résistante et est libérée dans l'iléon distal et le côlon ascendant, où elle exerce son activité (Vidal Ed., 2017c).

La sulfasalazine est composée d'une molécule de mésalazine reliée à une molécule de sulfapyridine par un pont azoïque. Elle est également formulée de manière gastro-résistante mais se libère majoritairement dans le côlon, où les bactéries de la flore dégradent le pont azoïque pour séparer la mésalazine de la sulfapyridine. La sulfasalazine n'est donc efficace que dans le côlon mais possède également une efficacité sur les spondylarthropathies associées à la MC (Vidal Ed., 2017c ; Vidal Ed., 2016).

c) *Principaux effets indésirables*

Les dérivés aminosalicylés sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables sont plus fréquents avec la sulfasalazine que la mésalazine. Les principaux effets indésirables sont des maux de tête, des rashs cutanés, de la fièvre et des troubles digestifs (dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhées). La sulfasalazine peut également être responsable d'acouphènes, de toux ou encore d'atteinte des lignées sanguines.

D'autres effets indésirables plus rares mais potentiellement graves peuvent survenir, touchant les reins, les poumons ou encore le foie. La survenue de réactions allergiques conduisant à une nécrolyse épidermique toxique ou au syndrome d'hypersensibilité DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) est possible, notamment avec la sulfasalazine, et justifie l'arrêt du traitement et la contre-indication définitive de tous les traitements apparentés. Des réactions croisées concernant les réactions d'hypersensibilité et les atteintes hépatiques sont possibles entre la mésalazine et la sulfasalazine (Vidal Ed., 2016 ; Vidal Ed., 2017c).

d) *Précautions et surveillance*

La NFS et la fonction hépatique doivent être contrôlées avant l'instauration du traitement. Ensuite, une surveillance régulière est nécessaire, avec une fréquence plus rapprochée lors du traitement par sulfasalazine.

Il est recommandé d'effectuer un dosage de la créatinine plasmatique et une recherche de protéinurie au moins deux fois par an pour dépister les éventuels effets indésirables rénaux liés à la prise de dérivés aminosalicylés.

Le traitement des patients souffrant d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique et/ou de maladie pulmonaire (asthme notamment) doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance.

La sulfasalazine peut être responsable d'une myélosuppression, et des cas d'infections graves ont été recensés dans ce contexte. Il convient donc de renforcer la surveillance du patient en cas de nouvelle infection ou d'antécédent d'infection chronique ou récurrente (Vidal Ed., 2017c ; Vidal Ed., 2016).

e) Contre-indications

La mésalazine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique sévère et d'hypersensibilité aux salicylés (Vidal Ed., 2017c).

L'utilisation de sulfasalazine est contre-indiquée en cas de porphyrie, de déficit en G6PD et d'hypersensibilité aux salicylés ou aux sulfamides (Vidal Ed., 2017c).

f) Interactions médicamenteuses

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse contre-indiquée ou déconseillée.

L'association des dérivés aminosalicylés avec l'azathioprine ou la mercaptopurine diminue leur métabolisme hépatique, augmentant ainsi le risque de myélosuppression surtout en cas de déficit partiel en TPMT (Thiopurine MéthylTransférase). La sulfasalazine agit également sur la digoxinémie qu'elle peut diminuer de moitié (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016b).

g) Limites des dérivés aminosalicylés

Les premières données publiées suggéraient une efficacité des aminosalicylés par voie orale dans le traitement des poussées de MC touchant l'iléon et/ou le côlon. Ces résultats sont maintenant controversés et l'on considère que les dérivés aminosalicylés ne sont pas plus efficaces que le placebo pour induire la rémission de la MC. Leur efficacité dans le maintien de la rémission est également controversée en raison des résultats divergents des méta-analyses. Ils ne font donc plus partie des recommandations, à l'exclusion de la sulfasalazine qui peut éventuellement être utilisée dans les poussées de MC colique légère ou dans le traitement des

spondylarthropathies associées à la MC (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Vidal Ed., 2016).

h) Résumé

Tableau III : Principales informations concernant les aminosalicylés

Aminosalicylés	
Molécules	Mésalazine et sulfasalazine
Indications	Induction et/ou maintien de la rémission des MC légères à modérées
Posologie	Variable selon la spécialité et l'indication : - 1,5 à 4 g de mésalazine par jour - 2 à 6 g de sulfasalazine par jour
Effets indésirables les plus fréquents	Troubles digestifs, rash cutané, fièvre, maux de tête
Précautions d'emploi	Surveillance hématologique, fonction rénale et hépatique
Contre-indications	Communes aux deux molécules : hypersensibilité aux salicylés Mésalazine : insuffisance hépatique et/ou rénale sévère Sulfasalazine : porphyrie, déficit en G6PD, hypersensibilité aux sulfamides
Interactions médicamenteuses	Diminution du métabolisme hépatique des thiopurines
Limites	Efficacité controversée

2. Corticoïdes systémiques

Les glucocorticoïdes sont synthétisés physiologiquement par les glandes surrénales en réponse à la sécrétion d'ACTH (hormone adrénocorticotrope) par l'hypophyse, elle-même sous la dépendance de la sécrétion de CRF (*Corticotropin-Releasing Factor*) par l'hypothalamus. L'un des rôles physiologiques des glucocorticoïdes est de réguler négativement l'inflammation après élimination de l'agent agresseur, afin d'éviter les effets délétères d'une inflammation persistante. Cela justifie l'utilisation de glucocorticoïdes de synthèse en thérapeutique depuis 1948, ayant des effets métaboliques moins prononcés que les glucocorticoïdes physiologiques (Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013).

a) Indications dans la maladie de Crohn et posologies

Les corticoïdes systémiques sont indiqués dans la MC pour l'induction de la rémission lors d'une poussée. Les spécialités disposant d'une AMM dans ce cadre sont répertoriées dans le tableau IV (Vidal Ed., 2017c).

Tableau IV: Corticoïdes systémiques utilisés dans la maladie de Crohn (d'après Vidal et Dorosz)

DCI	Spécialités	Présentations	Equivalences de doses
Bétaméthasone	**Célestène®** (et génériques)	Comprimés à 2 mg Solution buvable à 0,05%	0,75 mg
	Betnesol®	Comprimés effervescents à 0,5 mg	
Dexaméthasone	**Dectancyl®**	Comprimés à 0,5 mg	0,75 mg
Méthylprednisolone	**Médrol®**	Comprimés à 4 ou 16 mg	4 mg
Prednisolone	**Solupred®** (et génériques)	Comprimés orodispersibles ou effervescents à 5 ou 20 mg Solution buvable à 1mg/mL	5 mg
Prednisone	**Cortancyl®** (et génériques)	Comprimés à 1 ; 5 ou 20 mg	5 mg

La posologie utilisée pour un traitement d'attaque chez l'adulte est comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone, soit 0,075 à 0,15 mg/kg/j de dexaméthasone ou bétaméthasone, ou 0,4 à 0,8 mg/kg/j de méthylprednisolone. Le traitement doit être pris de préférence en une prise le matin au cours du repas (Vidal Ed., 2016).

La durée du traitement est en général de quelques semaines mais varie en fonction de la sévérité de la maladie, des effets indésirables éventuels et de la dénutrition associée. Le traitement au long cours est fortement déconseillé en raison du risque d'effets indésirables dépendant des doses journalières et cumulées (Vidal Ed., 2016 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Blétry, Kahn, et Somogyi, 2006).

L'arrêt des corticoïdes peut être envisagé lorsque la maladie est contrôlée durablement, mais l'arrêt doit toujours être progressif lors d'un traitement prolongé afin d'éviter une insuffisance surrénalienne aiguë. La décroissance des doses se fait de manière lente en fonction de la durée de la corticothérapie et de la dose de départ : en général, la dose est diminuée de 10% tous les 8 à 15 jours. Une fois la dose de 5mg

d'équivalent prednisone par jour atteinte, il est possible de remplacer le corticoïde par de l'hydrocortisone à 20mg/j jusqu'à reprise de la fonction corticotrope (Vidal Ed., 2017c).

b) *Effets et mécanisme d'action*

Les corticoïdes de synthèse sont utilisés dans la MC pour leur action anti-inflammatoire puissante (Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013).

L'action des corticoïdes passe majoritairement par leur interaction avec leur récepteur intracellulaire présent dans de nombreuses cellules, notamment celles du système immunitaire. En l'absence de glucocorticoïdes, le récepteur est inactif et associé à des protéines HSP (*Heat Shock Protein*). Les glucocorticoïdes, grâce à leur liposolubilité, passent la membrane plasmique par diffusion passive et se fixent sur leur récepteur qui s'active alors et libère les protéines HSP. Le complexe glucocorticoïde/récepteur migre ensuite dans le noyau où il interagit avec des facteurs de transcription ou avec des séquences d'ADN particulières promotrices de certains gènes appelées GRE (*Glucocorticoid Response Element*) (Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013 ; Blétry, Kahn, et Somogyi, 2006).

L'action sur les facteurs de transcription comme AP-1 et NF-κB est responsable de la majorité des effets anti-inflammatoires des corticoïdes. L'action sur les GRE aboutit quant à elle à la modification de la transcription de gènes. Il existe des GRE positifs induisant la transcription de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires ou immunosuppressives, et des GRE négatifs inhibant la transcription de gènes contrôlant la réponse immunitaire adaptative ou codant pour des protéines pro-inflammatoires.

Par ces interactions, le complexe glucocorticoïde/récepteur :

- Augmente la synthèse de I-κB, inhibiteur du facteur de transcription NF-κB régulant la synthèse de protéines pro-inflammatoires ;
- Augmente la production d'annexine-1, inhibiteur de la phospholipase A2 nécessaire à la synthèse des prostaglandines et leucotriènes ;
- Diminue la transcription de la cyclo-oxygénase de type 2 responsable de la synthèse de prostaglandines ;
- Diminue la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6…), chémokines recrutant les leucocytes dans les sites d'inflammation, et cytokines impliquées dans la réponse lymphocytaire (IFN-γ, IL-2 et IL-4) ;

- Augmente la transcription de certains gènes impliqués dans des processus métaboliques, aboutissant à l'apparition des effets indésirables endocriniens.

Ainsi, les glucocorticoïdes ont une action sur l'immunité innée et adaptative, en permettant notamment :

- La diminution de la phase vasculaire de l'inflammation par inhibition de la synthèse de prostaglandines ;
- La diminution de la phase cellulaire de l'inflammation par l'inhibition de la migration transendothéliale des leucocytes ;
- La contribution à la phase résolutive de l'inflammation, par l'inhibition de synthèse de médiateurs pro-inflammatoires et l'augmentation de synthèse de médiateurs anti-inflammatoires ;
- La diminution de la réponse Th1 et l'augmentation du développement des Treg, suite à la modification de synthèse de cytokines par les cellules dendritiques qui deviennent alors tolérogènes (Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013 ; Blétry, Kahn, et Somogyi, 2006).

En plus de ces actions génomiques qui nécessitent un certain délai d'action, les glucocorticoïdes auraient d'autres modes d'action leur permettant d'agir plus rapidement mais ceux-ci sont mal connus. Il pourrait s'agir d'interactions avec les mitochondries, ou encore de modifications du signal cellulaire (Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013).

c) *Principaux effets indésirables*

Les effets indésirables des corticoïdes sont dose-dépendants et apparaissent plutôt après plusieurs mois d'utilisation ou lors d'une utilisation à forte dose. Ils sont de plusieurs types :

- Hydro-électrolytiques : hypokaliémie, rétention hydrosodée, hypertension artérielle…
- Endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, intolérance au glucose et diabète, freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire…
- Musculo-squelettiques : ostéoporose, ostéonécrose des têtes fémorales, atrophie musculaire…

- Cutanés : acné, atrophie, hypertrichose, retard de cicatrisation…
- Digestifs : ulcère gastro-duodénal, ulcérations de l'intestin grêle, hémorragie digestive…
- Oculaires : glaucome et cataracte
- Neuropsychiques : euphorie, excitation et insomnie (Vidal Ed., 2017c).

d) Précautions et surveillance

La corticothérapie au long cours doit être associée à un régime hyperprotidique pour limiter le catabolisme protéique, et pauvre en sucres d'absorption rapide et en sel en raison respectivement de l'effet diabétogène et du risque de rétention hydrosodée. Des apports suffisants en calcium et vitamine D sont indispensables pour prévenir le risque d'ostéoporose, et une supplémentation pourra être mise en place le cas échéant.

La corticothérapie pouvant déséquilibrer une hypertension artérielle ou un diabète préexistant, il peut être nécessaire d'augmenter la fréquence du suivi de ces deux pathologies.

La corticothérapie augmente le risque d'infection, c'est pourquoi il convient de rechercher la présence d'un foyer infectieux avant mise en place du traitement, et d'éviter le contact avec des personnes atteintes de varicelle ou de rougeole.

Une corticothérapie au long cours doit s'accompagner d'un suivi adéquat : glycémie, kaliémie, signes d'infection, ostéodensitométrie après au moins 3 mois cumulés de traitement à plus de 7,5mg de prednisone par jour, surveillance clinique en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal et adjonction d'IPP si nécessaire, examen ophtalmologique après 5 mois de traitement cumulés, surveillance étroite en cas de colite ulcéreuse ou sigmoïdite diverticulaire en raison du risque de perforation… (Vidal Ed., 2017c ; Dorosz, Vital Durand, et Le Jeunne, 2014 ; Vidal Ed., 2016)

e) Contre-indications

La corticothérapie est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, d'état infectieux, de virose en évolution (varicelle, zona, herpès, hépatites), d'état psychotique non contrôlé ou d'association avec les vaccins vivants atténués. Cependant, lorsque la corticothérapie est d'indication vitale, aucune contre-indication n'est retenue (Vidal Ed., 2017c ; Dorosz, Vital Durand, et Le Jeunne, 2014).

f) Principales interactions médicamenteuses

L'administration de vaccins vivants atténués est contre-indiquée pendant et dans les trois mois suivant l'arrêt d'une corticothérapie de plus de deux semaines à au moins 10mg d'équivalent prednisone par jour, et lors de l'utilisation d'un bolus de corticoïde (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016b).

L'association d'un corticoïde est déconseillée avec les médicaments torsadogènes en raison du risque d'hypokaliémie induite par la corticothérapie, ainsi qu'avec l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (au moins 1g par prise et/ou au moins 3g par jour) en raison de l'augmentation du risque hémorragique qui en résulte (Vidal Ed., 2017c ; Dorosz, Vital Durand, et Le Jeunne, 2014).

g) Limites des corticoïdes systémiques

La corticothérapie est généralement rapidement efficace dans la prise en charge des poussées de MC. Cependant, les effets indésirables limitent son utilisation sur le long terme et à doses importantes (Louis et Marteau, 2010). De plus, la réponse au traitement n'est pas toujours totale : 16% des patients ne répondent à aucun corticoïde (Martínez-Montiel, Casis-Herce, Gómez-Gómez, *et al.*, 2015), et des études rapportent qu'environ 30% des patients deviennent corticodépendants après un an de traitement (Faubion, Loftus, Harmsen, *et al.*, 2001 ; Lichtenstein, Abreu, Cohen, *et al.*, 2006).

h) Résumé

Tableau V: Principales informations concernant les corticoïdes administrés par voie orale

Corticoïdes systémiques	
Molécules	Prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, bétaméthasone, dexaméthasone
Indication	Induction de la rémission
Posologie	0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, en prise unique au petit déjeuner
Effets indésirables	Nombreux et dose-dépendants : métaboliques, endocriniens, hydro-électrolytiques, cutanés, digestifs, oculaires et neuropsychiques
Précautions d'emploi	Recherche d'infection avant mise en place du traitement Surveillance accrue HTA et diabète préexistants Régime hyperprotidique, hyposodé et pauvre en sucres rapides en cas de traitement prolongé Surveillance kaliémie, glycémie, gastrique, ophtalmologique et osseuse si traitement prolongé Arrêt progressif si traitement long
Contre-indications	Infection en cours, trouble psychotique non contrôlé, hypersensibilité (sauf corticothérapie d'indication vitale)
Interactions médicamenteuses	Vaccins vivants atténués contre-indiqués pendant et dans les 3 mois suivant l'arrêt d'une corticothérapie de plus de 2 semaines ≥10mg d'équivalent prednisone par jour
Limites	Effets indésirables dose-dépendants, réponse parfois partielle, corticodépendance

3. *Corticoïdes locaux*

Les corticoïdes locaux utilisés dans la MC sont de deux types :

- les corticoïdes administrés par voie rectale pour traiter les formes rectales et/ou coliques gauches (Colofoam® mousse rectale et Betnesol® solution rectale) ;

- les corticoïdes en formulation gastro-résistante administrés par voie orale et efficaces sur l'iléon et le côlon ascendant (Entocort® et Mikicort®) (Vidal Ed., 2016).

Ils sont généralement préférés aux corticoïdes systémiques dans les formes locales de MC puisqu'ils exposent à un risque d'effets indésirables moins important en raison de leur faible absorption (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

a) Corticoïdes par voie rectale : bétaméthasone et hydrocortisone

Il existe deux spécialités administrées par voie rectale ayant une AMM dans la prise en charge de la MC colique mais ne faisant toutefois pas partie des recommandations de prise en charge : Colofoam® mousse rectale (hydrocortisone) et Betnesol® solution rectale (bétaméthasone) (Vidal Ed., 2016 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

La posologie pour le traitement des poussées est d'une administration par jour de préférence le soir au coucher pendant 2 à 3 semaines, puis éventuellement une administration tous les deux jours. Le traitement doit être le plus bref possible (généralement moins de 2 semaines) en raison du risque de passage systémique. Un traitement d'entretien est également possible avec Betnesol® à raison de 4 à 6 lavements par mois. Le patient doit être couché sur le côté au moment de l'administration (Vidal Ed., 2017c).

Le passage systémique des corticoïdes rectaux reste possible surtout avec la bétaméthasone en cas de lésions muqueuses, c'est pourquoi les contre-indications et interactions médicamenteuses de la corticothérapie générale s'appliquent à ces deux spécialités. En cas de traitement prolongé ou à fortes doses, il est nécessaire de respecter les précautions d'emplois de la corticothérapie générale (alimentation, arrêt progressif…). Le traitement est généralement bien toléré, bien qu'une gêne ou des douleurs puissent être ressenties à l'initiation du traitement. Pendant le traitement, il convient de surveiller les signes d'hypercorticisme ou de troubles hydro-électrolytiques (Vidal Ed., 2017c).

Tableau VI: Principales informations concernant les corticoïdes rectaux

Corticoïdes rectaux	
Molécules	Hydrocortisone et bétaméthasone
Indications	Induction et maintien de la rémission de la MC colique
Posologie	Selon l'indication, d'une administration par jour à une administration par semaine
Effets indésirables	Gêne et/ou douleur locale + effets indésirables de la corticothérapie systémique
Précautions, contre-indications et interactions médicamenteuses	Identiques à celles de la corticothérapie systémique

b) Corticoïde d'action majoritairement iléale : le budésonide

i. Indications et posologies

Il existe deux spécialités contenant du budésonide à 3mg sous forme gastro-résistante indiquées dans le traitement des poussées de MC colique ou iléocolique légères à modérées : Entocort® et Mikicort® (auparavant appelé Rafton®). Entocort® est également indiqué en prolongation de la rémission de la MC après traitement d'attaque, ainsi que dans le traitement d'entretien de la MC chez les patients corticodépendants à doses ≤30mg/j d'équivalent prednisolone en substitution de la prednisolone ou en attente de l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur (Vidal Ed., 2017c).

La posologie utilisée pour le traitement d'attaque des poussées est de 9mg par jour soit 3 gélules le matin (ou une gélule trois fois par jour pour Mikicort®) à avaler entières sans les croquer. L'alimentation retarde l'absorption de Mikicort®, c'est pourquoi les gélules doivent être prises 30 minutes avant le repas. Le traitement d'attaque dure généralement 8 semaines, et l'efficacité est atteinte en 2 à 4 semaines. En l'absence d'amélioration des symptômes après 4 à 8 semaines de traitement, il convient d'envisager de changer le budésonide par un corticoïde systémique. L'arrêt du traitement doit être progressif : la posologie doit être diminuée à 2 gélules par jour pendant une semaine puis à 1 gélule par jour pendant une semaine avant l'arrêt définitif (Vidal Ed., 2017c ; Vidal Ed., 2016).

La posologie du traitement d'entretien en cas de corticodépendance ou en traitement de maintien de la rémission est de 2 gélules le matin soit 6mg de budésonide, pendant 9 mois maximum. Comme pour le traitement d'attaque, l'arrêt doit être progressif (Vidal Ed., 2017c).

ii. Effets et mécanisme d'action

La formulation de Mikicort® et Entocort® assure une libération maximale de budésonide dans l'iléon et le caecum. Le mécanisme d'action n'est pas exactement connu mais le budésonide aurait une action anti-inflammatoire locale puissante (Vidal Ed., 2017c).

Les essais cliniques rapportent l'efficacité du budésonide et sa supériorité par rapport au placebo pour l'induction de la rémission, mais l'efficacité est toutefois moins marquée que celle de la prednisolone (qui présente en revanche plus d'effets indésirables). Le budésonide semble inefficace dans le traitement de maintien de la rémission et ne fait pas partie des recommandations dans ce cadre (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Vidal Ed., 2016).

iii. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables potentiels sont ceux de la corticothérapie systémique, bien que la fréquence soit moindre en raison du faible passage systémique (biodisponibilité systémique inférieure à 20%) (Vidal Ed., 2017c ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

iv. Précautions, contre-indications et interactions médicamenteuses

Les précautions et contre-indications sont les mêmes qu'avec les corticoïdes systémiques. Mikicort® est également contre-indiqué en cas de cirrhose hépatique avec signes d'hypertension portale.

Les interactions médicamenteuses sont celles des corticoïdes systémiques, auxquelles s'ajoutent les interactions avec la cholestyramine et les topiques antiacides qui sont susceptibles de fixer le budésonide : il convient de respecter un intervalle d'au moins deux heures entre la prise de budésonide et celle de cholestyramine ou d'antiacide topique (Vidal Ed., 2017c).

v. Résumé

Tableau VII: Principales informations concernant le budésonide

Budésonide à libération modifiée	
Indications	Induction et maintien de la rémission de la MC iléale ou iléocolique légère à modérée Traitement d'entretien de la MC corticodépendante
Posologie	Traitement d'attaque : 9 mg/j Traitement d'entretien : 6 mg/j
Effets indésirables	Identiques à ceux de la corticothérapie systémique mais moins fréquents
Précautions d'emploi	Identiques à celles de la corticothérapie générale
Contre-indications	Celles de la corticothérapie systémique + cirrhose hépatique avec hypertension portale pour Mikicort®
Interactions médicamenteuses	Identiques à celles rencontrés avec les corticoïdes par voie orale + interaction avec la cholestyramine et les topiques antiacides nécessitant une prise différée d'au moins 2 heures

c) *Limites des corticoïdes locaux*

Les corticoïdes d'action locale sont souvent préférés aux corticoïdes systémiques pour le traitement des formes locales de MC d'activité légère à modérée en raison de leur faible passage systémique. Cependant, ils exposent aux mêmes risques que les corticoïdes systémiques bien que la fréquence et la gravité des effets indésirables soit diminuée, limitant tout de même leur utilisation à forte dose et à long terme (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010). De plus, le budésonide ne semble pas efficace pour maintenir la rémission, en particulier après 12 mois d'utilisation (Kuenzig, Rezaie, Seow, *et al.*, 2014 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

4. *Azathioprine*

L'azathioprine est un immunosuppresseur de la famille des thiopurines commercialisé sous le nom Imurel®. Il existe deux formulations orales en comprimés à 25 et à 50 mg, et une forme injectable réservée à l'usage hospitalier (Vidal Ed., 2017c).

a) *Indication dans la maladie de Crohn et posologie*

L'azathioprine est indiquée dans la prise en charge de la MC modérée à sévère nécessitant l'utilisation de corticoïdes. La posologie est comprise entre 2 et 2,5 mg/kg/j sans dépasser 150 mg par jour, et doit être adaptée selon la réponse clinique et la

tolérance hématologique. La dose administrée doit être la plus faible possible, tout en maintenant l'effet thérapeutique. La prise au cours du repas permet de diminuer les troubles gastro-intestinaux (Vidal Ed., 2016 ; Vidal Ed., 2017c).

L'azathioprine n'est efficace qu'après plusieurs mois de traitement, c'est pourquoi elle n'est pas utilisée pour induire la rémission lors d'une poussée. Son efficacité ne peut donc être objectivée qu'après au moins 4 mois de traitement (Farraye, Rubin, et Friedman, 2016), et la décision de modification de traitement pour inefficacité ne sera prise qu'après 6 mois de traitement (Vidal Ed., 2017c).

b) *Effets et mécanisme d'action*

L'azathioprine est la prodrogue de la 6-mercaptopurine (6-MP). La 6-MP libérée *in vivo* traverse la membrane plasmique et subit l'action de plusieurs enzymes qui entrent en compétition :

- L'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (HGPRT) transforme la 6-MP en 6-thioguanine nucléotide (6-TGN) responsable de l'activité thérapeutique mais aussi d'une myélotoxicité à doses suprathérapeutiques ;
- La thiopurine-S-méthyltransférase (TPMT) transforme la 6-MP en 6-Méthylmercaptopurine (6-MMP) hépatotoxique à forte concentration ;
- La xanthine oxydase (XO) transforme la 6-MP en acide 6-thiourique (6-TU) inactif éliminé dans les urines (Farraye, Rubin, et Friedman, 2016 ; Louis et Marteau, 2010 ; Vidal Ed., 2017c).

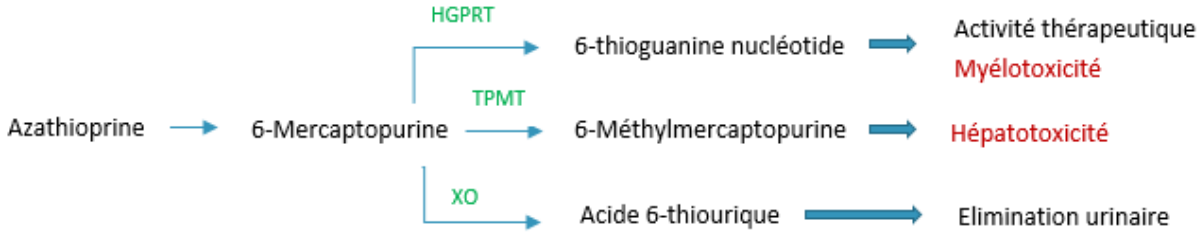


Figure 9: Métabolisme de l'azathioprine

Le mode d'action de l'azathioprine est mal connu mais passe par la 6-TGN, qui possède deux effets :

- La 6-TGN est un pseudo-nucléotide cytotoxique qui arrête le cycle cellulaire et induit l'apoptose des cellules lorsqu'il s'intègre dans l'ADN ;
- La 6-TGN est également responsable de l'apoptose des cellules T par inhibition de l'expression de gènes pro-inflammatoires et inhibition de

l'activation de la protéine de signalisation cellulaire Rac1 après costimulation par CD28 (Louis et Marteau, 2010 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

L'efficacité et la tolérance de l'azathioprine sont modifiées par l'activité enzymatique de la TPMT, sujette à des variations interindividuelles d'origine génétique. Dans la population caucasienne, environ 90% des individus ont une activité TPMT normale, 10% ont une activité intermédiaire et 0,3% ont une activité faible voire nulle. Les déficits en TPMT conduisent à une augmentation de la production de 6-TGN donc une augmentation d'efficacité mais aussi du risque de toxicité médullaire et d'intolérance digestive. La mesure de l'activité de la TPMT avant l'induction du traitement n'est toutefois pas recommandée en routine, notamment car le polymorphisme génétique n'explique pas tous les effets indésirables, et qu'aucune étude portant sur l'influence de l'adaptation posologique selon le génotype TPMT n'a été effectuée (Louis et Marteau, 2010).

Cependant, en cas d'inefficacité, il est possible d'optimiser le traitement par azathioprine en mesurant les taux de 6-TGN et de 6-MMP :

- Dans 35% des cas, les taux de 6-TGN et de 6-MMP sont bas malgré une posologie conforme aux recommandations : il s'agit de patients métaboliseurs rapides pour lesquels la posologie peut être augmentée ;
- Dans 40% des cas, les taux de 6-TGN et de 6-MMP sont hauts : les patients sont réfractaires au traitement ;
- Dans 15% des cas, le taux de 6-TGN est bas et celui de 6-MMP est élevé avec un rapport 6-MMP/6-TGN supérieur à 20, induisant un risque d'hépatotoxicité. Certains auteurs recommandent alors de diminuer la posologie d'azathioprine de 25% et d'ajouter de l'allopurinol à 100mg/j, inhibiteur de la XO. Cependant, aucune étude n'a montré l'efficacité de cette stratégie et l'association d'allopurinol avec l'azathioprine est contre-indiquée en raison du risque d'insuffisance médullaire grave qu'elle entraîne (Farraye, Rubin, et Friedman, 2016 ; Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016b).

c) *Principaux effets indésirables*

La toxicité hématopoïétique (leucopénie, myélosuppression et thrombopénie) et les nausées (plus fréquentes en début de traitement) sont les effets indésirables les plus fréquents de l'azathioprine. Ils sont dose-dépendants et cèdent à l'arrêt du traitement (Vidal Ed., 2017c).

D'autres effets indésirables plus rares sont possibles : atteinte hépatique, cholestase, pancréatite… L'azathioprine augmente le risque d'infections, de cancers cutanés et utérins et de syndromes lymphoprolifératifs, bien que le risque de lymphome reste faible (Louis et Marteau, 2010 ; Vidal Ed., 2016 ; Vidal Ed., 2017c).

d) Précautions et surveillance

En raison de la toxicité hématologique de l'azathioprine, une NFS doit être réalisée régulièrement avec un suivi plus rapproché en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, de déficit en TPMT ou chez les personnes âgées.

L'apparition de signes de myélosuppression tels qu'une infection ou des saignements inexpliqués doit être surveillée.

En raison de l'augmentation du risque de cancer cutané, il est nécessaire de limiter l'exposition aux UV par le port de vêtements protecteurs et l'application de crème solaire à indice de protection élevé.

Il est préférable de ne pas utiliser l'azathioprine pendant une grossesse et d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute la durée du traitement. Les données résultant de l'exposition des femmes enceintes ne montrent pas d'effet malformatif bien que l'azathioprine et ses métabolites traversent le placenta, mais la durée de suivi est insuffisante. La naissance de prématurés et d'enfants avec un faible poids de naissance est plus fréquente chez les femmes traitées par azathioprine pendant la grossesse que dans la population générale, et des cas de leucopénie et de thrombopénie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mère traitée pendant la grossesse.

L'utilisation d'azathioprine est déconseillée en cas de déficit en HGPRT (Vidal Ed., 2016 ; Vidal Ed., 2017c).

e) Contre-indications

L'azathioprine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'azathioprine ou à la 6-mercaptopurine, ainsi qu'en association à l'allopurinol ou avec les vaccins vivants atténués (Vidal Ed., 2017c).

f) Principales interactions médicamenteuses

L'administration de vaccins vivants atténués pendant ou dans les 6 mois suivant l'arrêt de l'azathioprine est contre-indiquée, tout comme l'administration concomitante d'allopurinol.

Il existe également une interaction médicamenteuse avec les dérivés aminosalicylés, qui peuvent diminuer le métabolisme hépatique de l'azathioprine et ainsi augmenter le risque de myélosuppression (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016b).

g) *Limites de l'azathioprine*

Jusqu'à 60% des patients sont non répondeurs aux posologies recommandées (Farraye, Rubin, et Friedman, 2016), et l'azathioprine ne stabilise la MC que chez 30 à 40% des patients (Louis et Marteau, 2010). De plus, elle n'est pas efficace pour induire la rémission et le risque de lymphome limite son utilisation (Louis et Marteau, 2010).

h) *Résumé*

Tableau VIII: Principales informations concernant l'azathioprine

Azathioprine	
Indication	Traitement d'entretien de la MC modérée à sévère nécessitant une corticothérapie
Posologie	2 à 2,5 mg/kg/j aux repas (max 150 mg/j), à adapter selon tolérance et réponse (efficacité retardée de plusieurs mois)
Effets indésirables	Majoritairement nausées et toxicité hématologique (dose-dépendants) Augmentation du risque de lymphome, cancer cutané et cancer du col de l'utérus
Précautions	Surveillance NFS Contraception recommandée pendant le traitement Limitation de l'exposition cutanée aux UV
Contre-indications	Hypersensibilité à la mercaptopurine ou à l'azathioprine
Interactions médicamenteuses	Administration concomitante d'allopurinol contre-indiquée, de même que l'administration de vaccins vivants atténués pendant et dans les six mois suivant l'arrêt du traitement Diminution de l'élimination de l'azathioprine en cas d'association avec les aminosalicylés
Limites	Efficacité limitée et retardée, n'induit pas la rémission, risque de lymphome

5. *Autres traitements conventionnels ne disposant pas d'une AMM dans la MC*

a) Mercaptopurine

La mercaptopurine (Purinethol®) est parfois utilisée hors AMM à la posologie de 0,75 à 1,5 mg/kg/j lors d'intolérance ou d'inefficacité de l'azathioprine. Elle présente les mêmes caractéristiques que celles de l'azathioprine (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Louis et Marteau, 2010 ; Farraye, Rubin, et Friedman, 2016 ; Vidal Ed., 2017c).

b) Méthotrexate

Le méthotrexate est un immunosuppresseur qui peut être utilisé hors AMM dans la MC lors d'intolérance ou d'inefficacité des thiopurines (azathioprine et mercaptopurine). On l'utilise alors à la posologie de 25 mg par semaine par voie intramusculaire ou sous-cutanée (Vidal Ed., 2016).

Les troubles digestifs sont les effets indésirables les plus fréquents du méthotrexate, et peuvent être diminués par la prise d'acide folinique (Vidal Ed., 2016). D'autres effets indésirables nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement : ce sont les troubles hématopoïétiques (leucopénie, thrombopénie, anémie), les affections pulmonaires (risque de pneumopathie interstitielle) et la toxicité hépatique. La prise de méthotrexate nécessite donc un suivi régulier de la NFS, de la fonction hépatique et de la fonction respiratoire.

Le méthotrexate est tératogène, c'est pourquoi l'utilisation d'une contraception efficace est obligatoire pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt.

L'administration de méthotrexate est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au médicament, de troubles graves de la fonction rénale ou hépatique, d'alcoolisme, d'infection grave, de grossesse ou d'allaitement, de troubles de la lignée sanguine, d'ulcères du tractus gastro-intestinal, et en association avec les vaccins vivants atténués (Vidal Ed., 2017c).

c) Thalidomide

Le thalidomide dispose d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) chez les enfants de plus de 6 ans souffrant d'une MC active sévère réfractaire aux corticoïdes, immunosuppresseurs ou anti-TNF-α ou lorsque ces thérapeutiques sont

contre-indiquées ou mal tolérées (Vidal Ed., 2016). La posologie recommandée dans ce cadre est de 1,5 à 2,5 mg/kg/j (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016a).

D'après les études menées dans cette population de patients, le thalidomide semble permettre une amélioration clinique et serait efficace pour induire la rémission (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016a).

Ses principaux effets indésirables sont les neuropathies périphériques, les vertiges et les anomalies hématologiques. Le thalidomide expose également à un risque de réactivation virale, de thrombo-embolie veineuse et artérielle et une hypertension artérielle pulmonaire. C'est également un puissant tératogène qui nécessite de nombreuses précautions d'emploi (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016a ; Vidal Ed., 2017c).

BIOTHERAPIES

1. *Généralités sur les biothérapies*

Les biothérapies englobent plusieurs entités dont la thérapie cellulaire, la thérapie génique ou encore les biomédicaments. Les biomédicaments sont des médicaments produits par biotechnologie à partir d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires. Ce sont les cellules animales qui sont le plus souvent utilisées, puis les bactéries (*Escherichia coli*) et levures (*Saccharomyces cerevisiae*), et enfin les organismes entiers tels que les animaux transgéniques. Les biomédicaments sont des molécules complexes ayant une action ciblée, qui peuvent pallier le manque de spécificité des immunosuppresseurs classiques responsable de leurs effets indésirables. Ils présentent cependant quelques inconvénients : ce sont des molécules de grande taille et fragiles nécessitant une administration parentérale, leur demi-vie est souvent limitée, leur diffusion tissulaire est faible et leur coût est souvent élevé.

Les biomédicaments les plus utilisés dans les maladies inflammatoires sont les biomédicaments exerçant une activité de type anticorps, notamment les anticorps monoclonaux. Leur développement s'est accéléré dans les années 80 suite à la découverte des hybridomes en 1975, permettant de produire les anticorps monoclonaux en grande quantité. Au départ purement murins, les anticorps monoclonaux ont été améliorés pour être plus proches des anticorps humains et être ainsi moins immunogènes et mieux tolérés (Sibilia, 2016).

Caractéristiques des anticorps monoclonaux :

Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines, majoritairement d'isotype IgG. Schématiquement, elles comportent deux régions (Figure 10) :

- Une région Fab reconnaissant l'antigène. Elle est constituée de domaines variables et constants d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde. A l'extrémité des chaînes variables se trouvent des régions hypervariables appelées CDR (*Complementary Determining Region*) responsables de la reconnaissance de l'antigène. La fixation de l'anticorps monoclonal sur l'antigène permet de neutraliser ce dernier, l'empêchant ainsi d'interagir avec ses récepteurs et/ou ligands, mais peut aussi déclencher un signal cellulaire si l'antigène est situé sur la membrane plasmique d'une cellule.
- Un fragment Fc constitué des domaines constants des chaînes lourdes CH2 et CH3. Ce fragment joue plusieurs rôles :
    - La liaison à son récepteur FcγR provoque la cytotoxicité dépendante de l'anticorps (ADCC pour *Antibody Dependant Cellular mediated Cytotoxicity*) et la phagocytose dépendante de l'anticorps (ADCP pour *Antibody Dependant Cellular Phagocytosis*) ;
    - Son interaction avec le récepteur FcRn responsable du recyclage des immunoglobulines conditionne la pharmacocinétique de l'anticorps monoclonal ;
    - L'interaction avec le facteur du complément C1q provoque la cytotoxicité dépendante du complément (CDC).

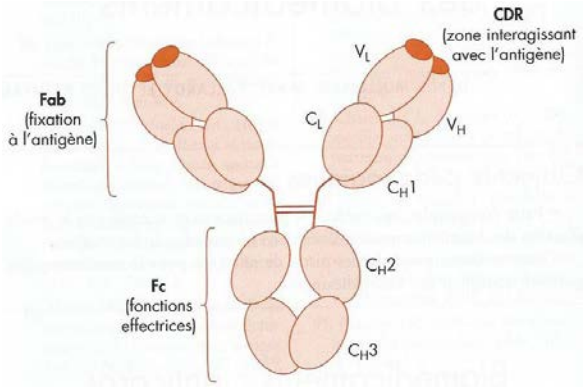


Figure 10: Représentation schématique d'une immunoglobuline (d'après Sibilia)

Les anticorps monoclonaux commercialisés en France ont 4 origines possibles (Figure 11) : ils peuvent être murins, chimériques, humanisés ou humains. Plus ils sont humains, mieux les anticorps sont tolérés et plus ils sont efficaces. Les anticorps chimériques sont humains à 80% et sont constitués des parties constantes d'un anticorps humain greffées sur les parties variables d'un anticorps murin. Les anticorps humanisés sont humains à 95% : les régions hypervariables (CDR) d'anticorps murin sont greffées sur une immunoglobuline humaine. Les anticorps humains sont quant à

eux produits par des systèmes biologiques modifiés qui ne sont pas humains, c'est pourquoi il subsiste un risque d'immunogénicité (Sibilia, 2016).

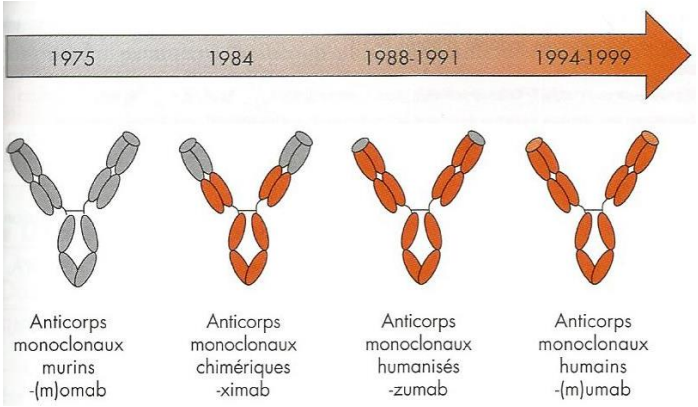


Figure 11: Humanisation des anticorps monoclonaux (d'après Sibilia)

2. *Les anti-TNF-α*

Deux anticorps monoclonaux ciblant le TNF-α sont actuellement commercialisés dans la prise en charge de la MC active modérée à sévère : Infliximab (Remicade® et ses biosimilaires Remsima®, Inflectra® et Flixabi®) et Adalimumab (Humira®). Ils sont indiqués en deuxième ligne de traitement, lors d'intolérance ou d'inefficacité des traitements conventionnels (Vidal Ed., 2016).

a) Rôles physiologiques du TNF-α

Le TNF-α est une cytokine responsable de l'initiation des réactions de défense de l'organisme. Elle joue un rôle dans les réponses immunitaires innée et adaptative, et est produite en excès dans les maladies auto-immunes où elle est responsable de lésions tissulaires.

Le TNF-α est synthétisé par les cellules en fonction de leur type, de leur état d'activation et des stimuli environnants. Sa synthèse est régulée par des mécanismes de régulation transcriptionnelle dépendant notamment de NF-κB, et translationnelle. Il existe également des boucles de régulation positives et négatives : le TNF-α induit la sécrétion de cytokines inductrices de TNF-α telles que l'IFN-γ et l'IL-2, mais aussi de protéines inhibitrices de sa synthèse comme l'IL-10 et les prostaglandines. De plus, des récepteurs solubles au TNF-α fixent ce dernier et le neutralisent.

Le TNF-α synthétisé est initialement membranaire (tmTNF-α) et peut être clivé par la TACE (*TNF-a-converting enzyme*) en TNF-α soluble (sTNF-α).

Le tmTNF-α se lie préférentiellement au récepteur TNF-R2 également appelé p75 ou CD120b, exprimé majoritairement sur les cellules endothéliales et hématopoïétiques.

Il induit alors un signal d'activation et de survie cellulaire, ainsi que la synthèse de protéines inflammatoires. Le tmTNF-α peut également induire un signal inverse d'apoptose et d'inhibition de synthèse de cytokines s'il se lie à un inhibiteur du TNF-α ou à un récepteur soluble.

Le sTNF-α est actif sous forme d'homotrimère. Il se lie alors au récepteur TNF-R1 également appelé p55 ou CD120a présent sur toutes les cellules sauf les hématies, mais aussi au récepteur TNF-R2 comme le tmTNF-α. L'activation de TNF-R1 peut avoir deux conséquences opposées :

- La libération et la translocation de NF-κB qui active la transcription de gènes de protéines inflammatoires et antiapoptotiques, produisant un signal de survie cellulaire ;
- Si l'action sur NF-κB est impossible, c'est la procaspase-8 qui est recrutée et qui envoie un signal de mort cellulaire par apoptose (Sibilia, 2016).

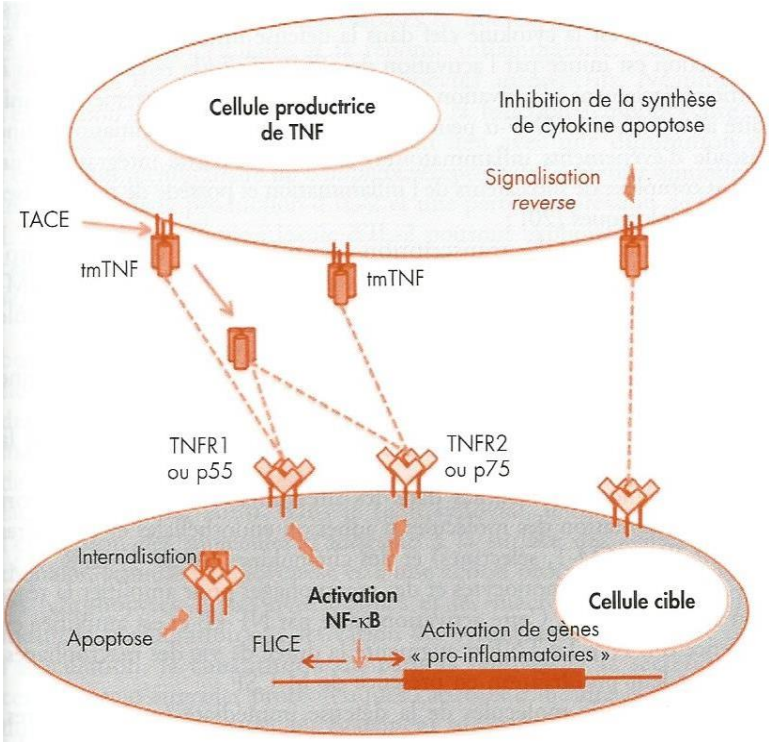


Figure 12: Les fonctions du TNF-α (d'après Sibilia)

b) *Infliximab*

L'infliximab, commercialisé en France en 1999 sous le nom Remicade®, est un anticorps chimérique de type IgG1 dirigé contre le TNF-α. Il est le premier anti-TNF-α disposant d'une AMM dans le traitement de la MC : d'abord approuvé dans le traitement d'attaque de la MC sévère en 2000, l'AMM a été étendue au traitement d'entretien de la MC sévère en 2004, puis aux MC modérées en 2012. Les biosimilaires Inflectra® et Remsima® ont été commercialisés en 2015 ; Flixabi® en 2016. Ces

spécialités sont disponibles uniquement en milieu hospitalier, sous la forme d'un flacon de poudre pour perfusion à reconstituer contenant 100 mg d'infliximab (Martínez-Montiel, Casis-Herce, Gómez-Gómez, *et al.*, 2015 ; Sibilia, 2016 ; Vidal Ed., 2017c).

i. Indications

En plus de ses indications dans les autres maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, rectocolite hémorragique…), l'infliximab est indiqué dans :

- le traitement de la MC active modérée à sévère chez l'adulte n'ayant pas répondu à un traitement par corticothérapie et/ou immunosuppresseur, ou chez qui ces traitements sont contre-indiqués ou non tolérés ;
- le traitement de la MC active fistulisée chez l'adulte n'ayant pas répondu au traitement conventionnel par antibiotiques, drainage et immunosuppresseurs ;
- le traitement de la MC active sévère chez les enfants de 6 à 17 ans n'ayant pas répondu au traitement conventionnel ou en cas de contre-indication ou intolérance à ces traitements (Vidal Ed., 2017c).

ii. Posologie et administration

Le schéma thérapeutique d'induction de l'infliximab correspond à une perfusion intraveineuse de 2h à la dose 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Pour le traitement de la MC active modérée à sévère chez l'adulte, l'absence de réponse dans les 6 premières semaines de traitement doit conduire à l'arrêt du traitement avant l'administration de la troisième perfusion. Dans la MC fistulisée, le traitement ne doit pas être poursuivi en cas d'inefficacité après 3 perfusions. Dans la population pédiatrique, l'absence de réponse dans les dix premières semaines de traitement doit conduire à son arrêt (Vidal Ed., 2017c).

Le traitement d'entretien correspond à une perfusion intraveineuse de 5mg/kg toutes les 8 semaines. Chez les adultes, il est également possible de ne pas mettre en place de traitement d'entretien systématique après le traitement d'induction, et de réadministrer l'infliximab à la demande lors de la réapparition des symptômes (Vidal Ed., 2017c). Cependant, l'utilisation d'infliximab à la demande augmente le risque d'immunogénicité et de réaction à la perfusion, et l'administration systématique d'infliximab toutes les huit semaines permet d'augmenter la cicatrisation muqueuse et de diminuer le taux d'hospitalisations et le recours à la chirurgie (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Sibilia, 2016 ; Martínez-Montiel, Casis-Herce, Gómez-Gómez, *et al.*, 2015).

L'administration d'infliximab doit se faire en milieu médical équipé d'un chariot d'urgence, sous contrôle médical strict pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à 2 heures après la fin de l'administration en raison du risque de réactions à la perfusion. En cas d'apparition de réaction d'hypersensibilité immédiate, la perfusion doit être suspendue et le patient doit recevoir un antihistaminique ou un corticoïde. La reprise de l'administration est possible une fois les symptômes contrôlés, en diminuant la vitesse d'injection. Pour diminuer le risque de réactions à la perfusion, le débit d'administration peut être diminué, et un pré-traitement par antihistaminique, hydrocortisone et/ou paracétamol peut être instauré avant l'administration d'infliximab, surtout en cas de réaction à une précédente administration (Vidal Ed., 2017c ; Sibilia, 2016).

c) Adalimumab

L'utilisation d'adalimumab a été autorisée pour la prise en charge de la MC sévère réfractaire aux traitements conventionnels en 2007, puis l'indication a été élargie aux MC modérées en 2013 (Haute Autorité de Santé, 2017a). C'est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 dirigé contre le TNF-α.

L'adalimumab (Humira®) est un médicament d'exception disponible en officine nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle. Seuls les rhumatologues, pédiatres, hépato-gastro-entérologues, dermatologues, ophtalmologues et spécialistes en médecine interne sont habilités à le prescrire. Il existe plusieurs présentations d'adalimumab dosées à 40 mg : une solution injectable pédiatrique, une seringue pré-remplie ou un stylo pré-rempli (Vidal Ed., 2017c).

i. Indications

L'adalimumab est indiqué dans la prise en charge de nombreuses maladies auto-immunes, dont :

- La MC active modérée à sévère chez les adultes réfractaires aux traitements conventionnels (immunosuppresseurs et/ou corticoïdes) ou lorsque ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés (Vidal Ed., 2017c) ;
- La MC active modérée à sévère chez les enfants à partir de 6 ans et les adolescents n'ayant pas répondu au traitement conventionnel (traitement nutritionnel associé aux immunosuppresseurs et/ou corticoïdes) ou chez qui ces traitements ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués (Vidal Ed., 2017c).

ii. Posologie et administration

Chez les adultes et les enfants pesant au moins 40 kgs, le schéma classique d'induction du traitement repose sur une injection sous-cutanée à 80mg d'adalimumab suivie d'une injection à 40mg deux semaines plus tard. Dans les cas sévères nécessitant une action rapide, il est possible de doubler ces doses mais le risque d'effets indésirables est alors augmenté. Le patient recevra ainsi 160mg d'adalimumab lors de la première administration (soit 4 injections le même jour ou 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), puis 80mg à la deuxième semaine. Le traitement d'entretien repose sur une injection sous-cutanée de 40mg d'adalimumab toutes les deux semaines, voire toutes les semaines en cas de perte de réponse.

Chez les enfants de moins de 40 kgs, le traitement d'induction repose sur une injection sous-cutanée à 40mg suivie d'une injection à 20mg deux semaines plus tard. Comme pour les adultes et les enfants d'au moins 40 kgs, il est possible de doubler cette posologie si une action rapide est nécessaire. L'enfant recevra alors 80mg d'adalimumab lors de la première injection, puis 40mg deux semaines plus tard. La posologie de l'adalimumab en traitement d'entretien chez les enfants de moins de 40 kgs est de 20mg d'adalimumab toutes les deux semaines, voire toutes les semaines en cas de perte de réponse.

L'absence de réponse au traitement après 12 semaines nécessite sa réévaluation.

L'adalimumab s'administre par voie sous-cutanée, et l'auto-administration par le patient est possible après qu'il ait été formé (Vidal Ed., 2017c).

d) Caractéristiques communes à l'infliximab et l'adalimumab

i. Mécanisme d'action et conséquences biologiques

L'infliximab et l'adalimumab se lient spécifiquement au TNF-α, qu'il soit soluble ou transmembranaire, l'empêchant ainsi d'exercer son activité biologique par le biais de ses récepteurs TNF-R1 (p55) et TNF-R2 (p75) (Vidal Ed., 2017c).

La fixation de l'anti-TNF-α au tmTNF-α conduit à l'apparition d'un signal inverse d'apoptose et d'inhibition de la synthèse de cytokines.

Le fragment Fc de l'adalimumab et de l'infliximab leur permet d'interagir avec le FcγR et le complément pour induire l'apoptose et la phagocytose des leucocytes et réguler leur production de cytokines et d'immunoglobulines. Le fragment Fc permet également le recyclage des anticorps monoclonaux *via* le récepteur FcRn des cellules endothéliales, leur conférant ainsi une demi-vie suffisante.

L'infliximab et l'adalimumab sont des anticorps monoclonaux bivalents, c'est-à-dire qu'ils peuvent fixer deux molécules de TNF-α. Cela permet la création de complexes immuns éliminés par les cellules phagocytaires, responsables d'une augmentation de l'immunogénicité du médicament (Sibilia, 2016).

L'utilisation d'anti-TNF-α a ainsi plusieurs conséquences biologiques :

- La diminution de l'expression du TNF-α ;
- La diminution du nombre de cellules exprimant le TNF-α et l'IFN-γ dans la muqueuse digestive ;
- La diminution de l'infiltration de cellules et marqueurs inflammatoires dans les zones lésées ;
- La diminution de la CRP ;
- La cicatrisation muqueuse (Vidal Ed., 2017c).

ii. Efficacité dans la prise en charge de la maladie de Crohn

Chez les adultes, les anti-TNF-α sont efficaces pour induire et maintenir la rémission de la MC tout en améliorant leur qualité de vie et en diminuant le nombre d'hospitalisations et le recours à la chirurgie. L'infliximab est également efficace pour fermer les fistules et maintenir cette réponse dans la MC active fistulisée de l'adulte.

Dans la population pédiatrique, les anti-TNF-α permettent d'induire et de maintenir la rémission clinique, de fermer les fistules si elles existent, mais aussi de diminuer le recours aux corticoïdes et d'améliorer la qualité de vie et la croissance des patients (Vidal Ed., 2017c ; Martínez-Montiel, Casis-Herce, Gómez-Gómez, *et al.*, 2015).

Seul l'infliximab dispose d'une AMM pour la prise en charge de la MC fistulisée car aucune étude n'a été spécifiquement effectuée dans cette indication avec l'adalimumab. D'après les résultats de l'étude CHARM, il semble toutefois que l'utilisation de ce dernier permette également la fermeture des fistules, mais de manière moins fréquente que l'infliximab (Zenlea et Peppercorn, 2014 ; Sibilia, 2016 ; Colombel, Sandborn, Rutgeerts, *et al.*, 2007).

D'après l'étude SONIC, l'infliximab est plus efficace lorsqu'il est associé à l'azathioprine chez les patients naïfs d'immunosuppresseur et d'anti-TNF-α, augmentant ainsi les taux de cicatrisation muqueuse et de rémission clinique sans corticoïdes. Cette association expose cependant à une augmentation du risque d'effets indésirables notamment lymphoprolifératifs, et doit donc être réservée aux patients dont la maladie est sévère ou risque d'évoluer péjorativement (Vidal Ed., 2017c).

D'après plusieurs études, les anti-TNF-α seraient plus efficaces lorsqu'ils seraient introduits pendant les deux premières années de la MC (Farraye, Rubin, et Friedman, 2016 ; Louis, Reenaers, Meuwis, *et al.*, 2012).

Les anti-TNF-α seraient également efficaces pour prévenir la rechute endoscopique et clinique après un traitement chirurgical (Louis, Reenaers, Meuwis, *et al.*, 2012).

Aucune étude comparative n'a été menée entre l'infliximab et l'adalimumab mais leur efficacité et leur sécurité semblent identiques pour induire et maintenir la rémission de la MC luminale active (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Stidham, Lee, Higgins, *et al.*, 2014).

iii. Perte de réponse et optimisation du traitement

La perte de réponse aux anti-TNF-α est fréquente et concernerait un tiers des patients après la première année de traitement. Le mécanisme de la perte de réponse n'est à ce jour par connu. Lors d'une rechute de la maladie sous anti-TNF-α, il convient de rechercher la présence de complications qui pourraient être la cause des symptômes telles que les sténoses ou fistules, et d'envisager la chirurgie. En l'absence de complications, il est important d'essayer d'optimiser le traitement en cours pour retrouver une réponse clinique avant d'envisager le changement de traitement qui diminue par la suite les possibilités thérapeutiques (Sibilia, 2016 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010).

Lors d'un traitement par infliximab, il est possible de diminuer l'intervalle d'administration à 6 voire 4 semaines au lieu des 8 semaines habituelles. L'augmentation de la dose administrée jusqu'à 10mg/kg est également possible (Sibilia, 2016 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Vidal Ed., 2017c). Lors d'une perte de réponse avec l'adalimumab, l'administration hebdomadaire pourrait permettre d'augmenter le taux de réponse (Sibilia, 2016).

iv. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents des anti-TNF-α sont les infections (notamment des voies respiratoires), les céphalées et les réactions liées à l'injection (réactions générales pour l'infliximab ; réactions locales pour l'adalimumab).

Les réactions à la perfusion rencontrées avec l'infliximab sont plus fréquentes lors de la présence d'anticorps anti-IFX. Elles sont majoritairement immédiates (survenue dans les deux heures suivant la fin de la perfusion) et modérées, répondant à la diminution du débit d'administration ou au traitement par antihistaminique, paracétamol ou corticoïde. Des réactions d'hypersensibilité retardée sont possibles

mais plus rares, provoquant douleurs, fièvre, rigidité, myalgie ou encore malaise. Ces réactions surviennent surtout lorsque la dernière administration d'infliximab a été effectuée plus d'un an auparavant, et le risque peut être diminué par l'injection préalable d'hydrocortisone.

Les réactions à l'injection rencontrées avec l'adalimumab sont surtout d'ordre local : érythème, douleur, prurit, tuméfaction et gonflement du site d'injection.

L'administration d'anti-TNF-α peut également conduire à la survenue d'une augmentation des enzymes hépatiques (généralement transitoire et asymptomatique), d'anomalies de la numération des cellules sanguines, de manifestations auto-immunes paradoxales, de démyélinisation et de douleurs musculosquelettiques.

Les anti-TNF-α augmentent le risque de survenue d'infections, notamment sévères (5% des patients) et opportunistes, surtout lors d'association avec un immunomodulateur. Cependant, d'après les données du registre TREAT, le risque d'infection sévère et de décès n'est pas plus important sous anti-TNF-α qu'avec les immunomodulateurs classiques.

Il existe également une augmentation théorique du risque de cancer mais les études à long terme sont encore peu nombreuses et discordantes. Le risque de développement de lymphome est augmenté chez les patients atteints de MC traités par anti-TNF-α, mais ce sur-risque est du même ordre que celui rencontré avec les thiopurines et reste faible à l'échelle individuelle. En revanche, l'utilisation d'une combothérapie associant une thiopurine et un anti-TNF-α augmente davantage le risque de lymphome. Quelques cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés sous anti-TNF-α associé aux thiopurines, majoritairement chez les jeunes hommes. Cette pathologie est presque toujours fatale, c'est pourquoi cette association doit être utilisée avec précaution dans cette population de patients.

L'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive et l'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante ont été rapportées avec l'infliximab. Ce risque a été étendu aux autres anti-TNF-α par précaution, justifiant une surveillance particulière pendant le traitement (Sibilia, 2016 ; Zenlea et Peppercorn, 2014 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Vidal Ed., 2017c ; Lemaitre, Kirchgesner, Rudnichi, *et al.*, 2017).

v. <u>Bilan pré-thérapeutique</u>

Avant la mise en place d'un traitement par anti-TNF-α, il convient de rechercher la présence d'une infection active et d'une tuberculose active ou latente. Le dépistage de la tuberculose repose sur un questionnement précis du patient, une radiographie pulmonaire et une intradermoréaction à la tuberculine. Parfois, le test à l'interféron-γ

est préféré à l'intradermoréaction qui peut générer des faux négatifs chez les patients sous immunosuppresseurs. En cas de tuberculose latente ou d'antécédent de tuberculose dont le traitement ne peut être confirmé de manière sure, un traitement prophylactique antituberculeux sera mis en place. Une tuberculose active contre-indique la prise d'anti-TNF-α.

La présence du virus de l'hépatite B doit être recherchée avant la mise en place de l'anti-TNF-α car des cas de réactivation ont été rapportés chez des porteurs chroniques du virus. Ces patients doivent donc être surveillés étroitement, et l'anti-TNF-α doit être arrêté en cas de réactivation virale.

La mise à jour des vaccinations selon les recommandations en vigueur est conseillée avant la mise en place de l'anti-TNF-α (Vidal Ed., 2017c).

vi. Précautions et surveillance

Le nom du médicament et le numéro de lot administré doivent être enregistrés dans le dossier du patient afin d'assurer la traçabilité en cas de retrait de lot ou de survenue d'évènement indésirable.

Les signes d'infection doivent être surveillés chez les patients recevant un anti-TNF-α et jusqu'à 4 mois après l'arrêt de l'adalimumab ou 6 mois pour l'infliximab. En effet, les anti-TNF-α peuvent masquer certains signes d'infection tels que la fièvre et modulent la réponse immunitaire, exposant ainsi au développement d'infections graves et/ou opportunistes. Le patient doit être prévenu des risques infectieux et éviter l'exposition aux facteurs de risque d'infections. Les patients présentant des antécédents d'infections récurrentes, une infection chronique ou recevant un traitement immunosuppresseur concomitant doivent être surveillés plus étroitement, tout comme les personnes âgées et les enfants chez qui les infections sont plus fréquentes.

L'utilisation d'anti-TNF-α chez des patients ayant présenté une tumeur maligne doit être faite avec précaution car aucune étude n'a été effectuée dans cette population, et l'augmentation du risque de lymphome ou de tumeur maligne liée aux anti-TNF-α ne peut être exclue. Une surveillance dermatologique régulière est recommandée car des cas de cancer cutanés ont été rapportés. Les femmes sous infliximab doivent effectuer un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus en raison d'une augmentation de leur incidence chez les femmes ayant une polyarthrite rhumatoïde traitée par infliximab.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque légère (NYHA II ou III) peuvent recevoir un anti-TNF-α mais doivent être étroitement surveillés, et le traitement sera arrêté en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Les signes de trouble de la numération sanguine tels que fièvre, pâleur, saignements ou ecchymoses nécessitent un avis médical rapide en raison de la possibilité de cytopénie ou de pancytopénie.

Dans de rares cas, les anti-TNF-α peuvent être responsables de la survenue d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central ou périphérique, ou exacerber les symptômes d'une maladie démyélinisante pré-existante. Le traitement doit alors être arrêté.

Le développement d'un syndrome lupique avec positivité des anticorps anti-ADN double brin doit conduire à l'arrêt définitif de l'anti-TNF-α.

L'utilisation d'anti-TNF-α pendant la grossesse est déconseillée en raison du manque de données disponibles. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 5 mois après la dernière administration d'adalimumab, 6 mois pour l'IFX. De la même manière, il n'existe pas de données concernant l'allaitement sous anti-TNF-α mais en raison du passage des Ig dans le lait maternel, celui-ci est déconseillé pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après la dernière administration d'adalimumab ou 6 mois après la dernière administration d'IFX.

Les données concernant les interventions chirurgicales réalisées pendant un traitement par anti-TNF-α sont très limitées. Il convient de tenir compte de la longue demi-vie des biomédicaments et de surveiller l'apparition éventuelle d'infections (Vidal Ed., 2017c).

vii. Contre-indications

L'administration d'anti-TNF-α est contre-indiquée en cas d'infection sévère (dont tuberculose et abcès), d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA III ou IV), et d'hypersensibilité à l'un des composants du médicament (Vidal Ed., 2017c).

viii. Interactions médicamenteuses

L'administration de vaccins vivants atténués est contre-indiquée pendant le traitement par anti-TNF-α et jusqu'à trois mois après son arrêt. L'utilisation d'autres biomédicaments de manière concomitante au traitement par anti-TNF-α n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque d'infections sévères qu'elle entraîne (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016b ; Vidal Ed., 2017c).

e) Résumé

Tableau IX: Principales informations concernant les anti-TNF-α

Anti-TNF-α	
Molécules	Infliximab (IFX) et Adalimumab
Indications	- MC active modérée à sévère de l'adulte ou de l'enfant de plus de 6 ans en cas d'échec, intolérance ou contre-indication aux traitements conventionnels - MC active fistulisante réfractaire au traitement conventionnel (seulement pour l'IFX)
Posologie	- IFX : perfusion IV à 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. Si nécessaire, la posologie peut être augmentée jusqu'à 10mg/kg et l'intervalle d'administration peut être réduit à 6 ou 4 semaines - Adalimumab : Patient ≥ 40kgs : 80 mg SC puis 40 mg SC deux semaines plus tard (possibilité de doubler ces doses si forme sévère). Ensuite, 40 mg SC toutes les deux semaines (voire hebdomadaire) Patient < 40kgs : 40 mg SC puis 20 mg SC deux semaines plus tard (possibilité de doubler les doses). Ensuite, 20 mg SC toutes les deux semaines (voire hebdomadaire)
Recommandations pré-thérapeutiques	Recherche et prise en charge d'infection active (y compris tuberculeuse) Mise à jour des vaccinations selon recommandations
Effets indésirables	Majoritairement réactions liées à l'injection, céphalées et infections Possible apparition ou aggravation d'insuffisance cardiaque Augmentation du risque de lymphome Augmentation théorique du risque de cancer

Précautions d'emploi	IFX : administration en milieu médical et surveillance pendant 2 heures après administration Surveillance et prévention des infections Surveillance cardiaque si insuffisance cardiaque légère Surveillance dermatologique et gynécologique (risque de cancer) Contraception recommandée chez la femme en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après l'arrêt pour l'adalimumab, 6 mois pour l'IFX
Contre-indications	Hypersensibilité, insuffisance cardiaque modérée ou sévère, infection sévère
Interactions médicamenteuses	Administration de vaccins vivants atténués contre-indiquée pendant le traitement et dans les 3 mois suivant son arrêt Association avec d'autres biothérapies non recommandée

3. *Le védolizumab, anti-intégrine α4β7*

Le védolizumab (Entyvio®) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre l'intégrine α4β7 humaine. C'est un médicament hospitalier mis sur le marché en 2014, dont la prescription est réservée aux hépato-gastro-entérologues et aux spécialistes en médecine interne. Il est présenté sous la forme d'un flacon de poudre pour perfusion à reconstituer avant administration, dosé à 300 mg de védolizumab (Vidal Ed., 2017c).

a) *Indications et posologie*

En plus de son indication dans la prise en charge de certaines RCH, le védolizumab dispose d'une AMM dans la prise en charge de la MC active modérée à sévère chez les adultes intolérants ou non répondeurs à un traitement conventionnel ou un anti-TNF-α. Depuis Janvier 2017, le védolizumab n'est plus pris en charge par l'assurance maladie chez les patients atteints de MC suite à sa non-inscription sur la liste en sus, en raison de l'absence d'amélioration du service médical rendu. Le coût du traitement doit alors être supporté par la structure hospitalière qui choisit de le dispenser, diminuant ainsi l'accès au traitement. Suite à la mobilisation d'associations de patients et de professionnels de santé, un financement dérogatoire exceptionnel et temporaire a été obtenu afin de permettre aux patients traités par védolizumab avant le

11 Janvier 2017 de continuer leur traitement (Vidal Ed., 2017c ; Vidal Ed., 2017a ; Vidal Ed., 2017b ; Ministère des solidarités et de la santé, 2017).

L'instauration du traitement par védolizumab repose sur une perfusion intraveineuse de 30 minutes dosée à 300mg, répétée 2 et 6 semaines après la première administration. Les patients non répondeurs à la semaine 10 peuvent recevoir une injection supplémentaire à cette date. Le traitement est ensuite administré toutes les 8 semaines, voire toutes les 4 semaines en cas d'échappement. En cas d'inefficacité après 14 semaines de traitement, le traitement doit être interrompu (Vidal Ed., 2017c).

b) Mécanisme d'action

Le védolizumab est un immunosuppresseur sélectif de l'intestin : il empêche la migration des lymphocytes responsables de l'inflammation vers la muqueuse intestinale, par action sur une intégrine (Figure 13) (Vidal Ed., 2017c).

Les intégrines sont des molécules d'adhésion exprimées par les cellules circulantes qui se lient aux molécules d'adhésion des cellules endothéliales comme VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) ou MAdCAM-1 (*Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1*), surexprimées dans la MC. Cette interaction est responsable de la migration des leucocytes vers les sites d'inflammation (Louis et Marteau, 2010).

Les intégrines sont des hétérodimères composés d'une sous-unité α et d'une sous-unité β. La majorité des leucocytes expriment l'intégrine α4, mais l'intégrine α4β7 est plus spécifique des lymphocytes migrant vers la muqueuse intestinale puisqu'elle se lie à MAdCAM-1, exprimée majoritairement sur les cellules endothéliales intestinales. Le védolizumab fixe l'intégrine α4β7 et empêche son interaction avec MAdCAM-1, bloquant alors la migration des lymphocytes vers l'intestin (Figure 13). Ainsi, le védolizumab est un anti-intégrine spécifique de l'intestin à l'instar du natalizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α4 efficace dans la MC mais réservé au traitement de la sclérose en plaques sévère en raison des leuco-encéphalopathies multifocales progressives (LEMP) rares mais généralement fatales qu'il entraîne par son action sur l'intégrine α4β1 (Louis et Marteau, 2010 ; Zenlea et Peppercorn, 2014 ; Martínez-Montiel, Casis-Herce, Gómez-Gómez, *et al.*, 2015 ; Farraye, Rubin, et Friedman, 2016).

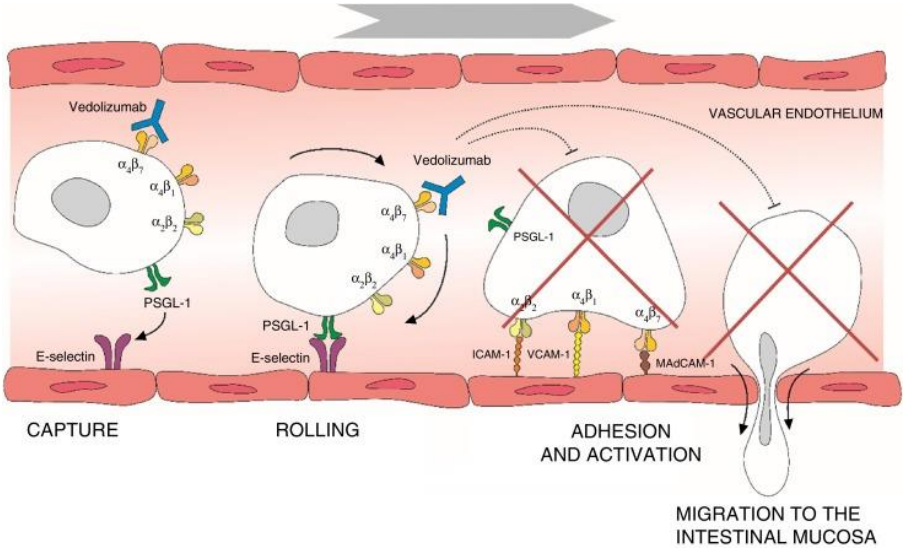


Figure 13: Pharmacologie du védolizumab (d'après Domènech et Gisbert)

c) Efficacité dans la maladie de Crohn

Le védolizumab est efficace pour induire et maintenir la rémission clinique de la MC modérée à sévère, d'après les essais contrôlés GEMINI-II et GEMINI-III. Cette efficacité semble être retardée de plusieurs semaines, c'est pourquoi la réponse au traitement n'est évaluée en pratique qu'après 14 semaines (Vidal Ed., 2017c).

Dans l'étude GEMINI-II, la supériorité du védolizumab par rapport au placebo pour l'obtention d'une réponse clinique n'a pas été démontrée à la semaine 6. Les taux de rémission clinique à la 6ème semaine sont légèrement supérieurs avec le védolizumab par rapport au placebo mais cette différence reste toutefois modeste. En revanche, le taux de rémission clinique et la qualité de vie des patients à la 52ème semaine sont nettement supérieurs avec le védolizumab qu'avec le placebo (Sandborn, Feagan, Rutgeerts, *et al.*, 2013 ; Haute Autorité de Santé, 2015).

Dans l'étude GEMINI-III qui évaluait l'efficacité du védolizumab par rapport au placebo chez les patients en échec d'un anti-TNF-α, la supériorité du védolizumab pour induire la rémission clinique n'a été observée qu'à partir de la semaine 10 (Sands, Feagan, Rutgeerts, *et al.*, 2014).

Le védolizumab serait également efficace dans le traitement des MC fistulisantes puisqu'il augmenterait le taux de fermeture des fistules (Armuzzi, Gionchetti, Daperno, *et al.*, 2016).

d) Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec le védolizumab sont les infections (majoritairement des voies aériennes), les céphalées et les arthralgies.

Les réactions liées à la perfusion concerneraient 4% des patients. Elles sont majoritairement légères à modérées et de résolution rapide, et surviennent principalement dans les deux heures suivant l'administration du védolizumab. La diminution du débit de la perfusion peut permettre la diminution de ces effets indésirables, et un pré-traitement par antihistaminique, paracétamol ou hydrocortisone peut être administré avant la prochaine perfusion pour prévenir leur apparition.

A ce jour, aucune augmentation du risque de tumeur maligne et aucun cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive n'ont été rapportés, mais les données d'exposition à long terme sont encore limitées (Vidal Ed., 2017c).

e) Précautions et surveillance

L'administration de védolizumab doit se faire dans un milieu médical équipé pour prendre en charge une éventuelle réaction d'hypersensibilité aiguë. Le patient doit être surveillé pendant 2 heures après la fin des deux premières perfusions, puis jusqu'à une heure après la fin des autres perfusions.

Le védolizumab dispose d'une activité immunosuppressive limitée à l'intestin, et peut ainsi augmenter le risque de survenue d'infection opportuniste ou d'infection pour laquelle l'intestin joue le rôle de barrière. Ainsi, le traitement ne doit pas être instauré en cas d'infection active sévère non contrôlée, et il devra être suspendu en cas de survenue d'infection grave. Le taux d'infection sévère rapporté sous védolizumab est comparable à celui obtenu sous placebo.

A ce jour, aucun cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive n'a été rapporté chez les patients traités par védolizumab mais il convient de surveiller et d'avertir les patients quant à ce risque.

D'après les données de sécurité disponibles, le védolizumab ne semble pas augmenter le risque de survenue de tumeur maligne mais cela est théoriquement possible et le suivi à long terme est pour l'instant insuffisant.

La mise à jour des vaccins conformément aux recommandations est fortement conseillée avant la mise en place du traitement.

L'administration de védolizumab est fortement déconseillée pendant la grossesse et doit se faire uniquement si le bénéfice attendu est largement supérieur aux risques encourus. Les études chez l'animal ne font pas apparaître de risque particulier, au même titre que les rares données disponibles sur l'utilisation de védolizumab chez la femme pendant la grossesse. L'utilisation d'un moyen de contraception efficace chez

les femmes en âge de procréer pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 18 semaines après la dernière administration est fortement recommandée.

L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par védolizumab car les IgG sont excrétées dans le lait maternel (Vidal Ed., 2017c).

f) Contre-indications

L'administration de védolizumab est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au médicament et d'infection sévère active telle que la tuberculose (Vidal Ed., 2017c).

g) Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée mais les aminosalicylés, corticoïdes et immunomodulateurs utilisés pour traiter la MC ne semblent pas avoir d'influence sur la pharmacocinétique du védolizumab.

L'administration de vaccins vivants atténués est possible mais doit se faire avec prudence car aucune donnée n'est disponible concernant l'apparition de maladie vaccinale après vaccination sous védolizumab (Vidal Ed., 2017c ; Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016b).

h) Résumé

Tableau X: Principales informations concernant le védolizumab

Védolizumab	
Cible	Intégrine α4β7
Indication	MC active modérée à sévère de l'adulte, réfractaire ou intolérante au traitement conventionnel ou aux anti-TNF-α
Posologie	Perfusions IV de 300 mg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines (4 semaines si efficacité insuffisante)
Recommandations pré-thérapeutiques	Recherche et prise en charge d'infection active (y compris tuberculeuse) Mise à jour des vaccinations selon recommandations
Effets indésirables	Majoritairement réactions à la perfusion, céphalées, arthralgies et infections Augmentation théorique du risque de tumeurs malignes (recul insuffisant)

Précautions d'emploi	Administration en milieu médical, surveillance du patient pendant les deux heures suivant les deux premières perfusions puis une heure après chaque perfusion suivante Surveillance des signes infectieux et suspension du traitement si infection grave Contraception recommandée chez la femme en page de procréer pendant le traitement et jusqu'à 18 semaines après la dernière administration
Contre-indications	Infection sévère, hypersensibilité
Interactions médicamenteuses	Aucune, l'administration de vaccins vivants atténués est possible avec prudence

4. *L'ustékinumab, anti-IL-12 et IL-23*

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 dirigé contre la sous-unité p40 de l'IL-12 et de l'IL-23. Il a été commercialisé en France en 2009 sous le nom Stelara® pour la prise en charge du psoriasis en plaques chez l'adulte. Il a fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation à partir de Novembre 2015 dans la prise en charge de la MC active modérée à sévère chez les patients en échec, intolérants ou présentant une contre-indication au traitement par infliximab, adalimumab et védolizumab. L'AMM de Stelara® a finalement été modifiée en Novembre 2016 pour inclure dans ses indications le traitement de la MC active modérée à sévère de l'adulte intolérant ou en échec d'un traitement conventionnel ou d'un anti-TNF-α (Haute Autorité de Santé, 2017b).

L'ustékinumab est présenté en solution injectable dosée à 45 mg et en seringues pré-remplies dosées à 45 ou 90 mg, répondant au statut de médicament d'exception et disponibles en officine. Une prescription initiale hospitalière annuelle émanant d'un spécialiste en dermatologie, rhumatologie, hépato-gastro-entérologie ou médecine interne est nécessaire (Vidal Ed., 2017c).

Un flacon de solution à diluer pour perfusion dosé à 130 mg d'ustékinumab a été commercialisé en 2016 pour répondre aux besoins du schéma thérapeutique d'induction dans la MC. Cette présentation n'est disponible qu'en milieu hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie et en médecine interne (Vidal Ed., 2017c).

a) Indications et posologie

En plus de ses indications dans le traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique, l'ustékinumab est indiqué dans la prise en charge de la MC active modérée à sévère de l'adulte réfractaire au traitement conventionnel ou par anti-TNF-α ou présentant une intolérance ou une contre-indication à ces traitements. Le service médical rendu est toutefois jugé insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF-α, justifiant l'absence de prise en charge du traitement par la sécurité sociale dans ce cadre. Stelara® est donc actuellement un traitement de troisième ligne de la MC modérée à sévère, utilisé après échec des immunosuppresseurs classiques et des anti-TNF-α (Vidal Ed., 2017c ; Haute Autorité de Santé, 2017b).

L'induction de traitement pas ustékinumab dans la MC se fait par une dose unique d'environ 6mg/kg administrée par perfusion intraveineuse d'au moins une heure (Tableau XI) (Vidal Ed., 2017c).

Tableau XI: Posologie d'induction de l'ustékinumab selon le poids du patient (d'après Vidal)

Poids du patient	Dose d'ustékinumab à administrer
≤ 55 kgs	260 mg
> 55 kgs et ≤ 85 kgs	390 mg
> 85 kgs	520 mg

La première administration sous-cutanée d'ustékinumab à 90 mg se fait 8 semaines après l'administration de la dose unique intraveineuse, puis elle est répétée toutes les 12 semaines. Une administration toutes les 8 semaines est possible en cas d'insuffisance de réponse ou d'échappement thérapeutique. En cas d'inefficacité après 16 semaines de traitement ou 16 semaines après avoir diminué l'intervalle d'injection à 8 semaines, il convient d'arrêter le traitement et d'opter pour une autre option thérapeutique (Vidal Ed., 2017c).

b) Mécanisme d'action

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal neutralisant reconnaissant la protéine p40. Cette protéine est une sous-unité commune à l'IL-12 et l'IL-23, deux cytokines de la réponse immunitaire dont l'anomalie de régulation joue un rôle charnière dans les pathologies dysimmunitaires (Vidal Ed., 2017c).

L'IL-12 stimule les cellules Natural Killer et la polarisation des cellules T en Th1, conduisant à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et d'IL-12 entretenant la voie cytokinique Th1. L'IL-23 joue également un rôle important dans la MC puisqu'elle est

responsable de la polarisation des LT en Th17, population surexprimée dans la MC et responsable de l'inflammation intestinale (Vidal Ed., 2017c ; Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013 ; Louis et Marteau, 2010 ; de Mattos, Garcia, Nogueira, *et al.*, 2015).

L'ustékinumab, en ciblant la sous-unité p40 de l'IL-12 et de l'IL-23, neutralise ces dernières et empêche leur interaction avec leur récepteur présent sur les cellules immunitaires. L'ustékinumab inhibe ainsi les rôles physiologiques des interleukines 12 et 23 donc les voies cytokiniques Th1 et Th17, sans exercer d'effet cytotoxique car il ne se fixe pas sur la sous-unité p40 déjà liée à son récepteur (Vidal Ed., 2017c).

c) *Efficacité dans la maladie de Crohn*

D'après les études UNITI-1, UNITI-2 et IM-UNITI, l'ustékinumab permet l'induction et le maintien de la réponse et de la rémission cliniques chez les patients atteints de MC active modérée à sévère. Cette efficacité est toutefois supérieure chez les patients n'étant pas en échec de traitement par anti-TNF-α (Vidal Ed., 2017c).

Des sous-études menées sur les résultats des études contrôlées randomisées ont montré une diminution du nombre de fistules avec écoulement, ainsi qu'une amélioration du score lésionnel simplifié SES-CD. L'ustékinumab ne permet cependant pas la cicatrisation des lésions muqueuses (Haute Autorité de Santé, 2017b).

L'administration d'ustékinumab permet également la diminution des marqueurs d'inflammation tels que la CRP ou la calprotectine fécale, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients (Haute Autorité de Santé, 2017b ; Vidal Ed., 2017c).

d) *Principaux effets indésirables*

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement par ustékinumab sont généralement bénins. Il s'agit surtout d'infections, de céphalées, de vertiges, de nausées et de vomissements. Le taux de survenue d'infection relevé lors des études cliniques est semblable chez les patients recevant l'ustékinumab ou le placebo.

La survenue de réactions d'hypersensibilité a été rapportée immédiatement ou plusieurs jours après l'administration, dont certaines graves à type d'anaphylaxie ou d'angio-œdème (Vidal Ed., 2017c).

e) *Précautions et surveillance*

L'utilisation d'ustékinumab peut augmenter le risque de survenue d'infection et de réactivation d'infection latente, c'est pourquoi il convient de s'assurer de l'absence

d'infection – y compris tuberculeuse – avant la mise en place du traitement. La survenue de signes d'infection chez un patient sous ustékinumab nécessite un avis médical, et le traitement devra être suspendu en cas d'infection grave. L'administration d'ustékinumab chez un patient porteur d'une infection chronique ou ayant des antécédents d'infection récurrente doit être faite avec prudence et nécessite une surveillance accrue.

Comme tous les immunosuppresseurs, l'ustékinumab est susceptible d'augmenter le risque de survenue de tumeurs malignes. Une surveillance dermatologique est recommandée chez tous les patients, et plus particulièrement ceux ayant reçu un traitement immunosuppresseur prolongé, ayant été traités par puvathérapie, ou ayant plus de 60 ans. L'utilisation d'ustékinumab chez les patients ayant développé une tumeur maligne est possible mais doit se faire sous étroite surveillance puisqu'aucune étude n'a été effectuée chez cette population de patients.

Il n'existe aucune donnée sur l'administration d'ustékinumab chez la femme enceinte. En conséquence, l'utilisation d'ustékinumab pendant la grossesse est déconseillée, et une contraception efficace est recommandée chez les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 15 semaines après la dernière administration.

Il n'existe pas de données concernant l'excrétion d'ustékinumab dans le lait maternel chez la femme allaitante, mais celui-ci est faiblement excrété dans le lait chez les animaux. L'allaitement est donc déconseillé pendant le traitement par ustékinumab et jusqu'à 15 semaines après la dernière administration (Vidal Ed., 2017c).

f) Contre-indications

L'administration d'ustékinumab est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au médicament et d'infection active. Les patients allergiques au latex ne doivent pas utiliser la seringue pré-remplie car le protège aiguille est composé de caoutchouc naturel (Vidal Ed., 2017c).

g) Interactions médicamenteuses

L'administration de vaccins vivants atténués est déconseillée pendant le traitement par ustékinumab et jusqu'à 15 semaines après la dernière administration d'ustékinumab. L'ustékinumab ne doit être réadministré que deux semaines au minimum après administration d'un vaccin vivant atténué (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2016b).

h) Résumé

Tableau XII: Principales informations concernant l'ustékinumab

Ustékinumab	
Cible	Sous-unité p40 des IL-12 et 23
Indication	MC active modérée à sévère de l'adulte en cas d'échec, intolérance ou contre-indication à un traitement conventionnel ou un anti-TNF-α
Posologie	Première administration IV de 6mg/kg, suivie 8 semaines plus tard d'une administration SC de 90mg. Ensuite, administration SC de 90mg toutes les 12 semaines (toutes les 8 semaines si nécessaire)
Effets indésirables	Majoritairement nausées, vomissements, céphalées et infections. Réactions d'hypersensibilité possibles, parfois graves Possible augmentation du risque de tumeurs malignes
Précautions d'emploi	Dépistage des infections avant mise en place du traitement Surveillance des signes infectieux et suspension du traitement si infection grave Surveillance dermatologique (risque de cancer) Contraception recommandée chez les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 15 semaines après la dernière administration
Contre-indications	Infection active, hypersensibilité
Interactions médicamenteuses	L'administration de vaccins vivants atténués est déconseillées pendant le traitement et jusqu'à 15 semaines après la dernière administration

5. Limites des biothérapies actuelles

Les biothérapies actuellement disponibles (Annexe 3) ont permis une avancée majeure dans la prise en charge de la MC. Cependant, elles restent encore imparfaites et peuvent être améliorées. Plusieurs points négatifs peuvent ainsi être soulevés :

- L'utilisation des biothérapies actuelles expose à une augmentation du risque d'infections sévères ou opportunistes, voire de lymphome pour certaines molécules ;
- Les patients ne sont pas tous répondeurs aux biothérapies existantes ;

- Les taux de perte de réponse sont importants, notamment avec les anti-TNF-α : chaque année, 5 à 10% des patients initialement répondeurs à un anti-TNF-α y deviendraient réfractaires ;
- Les biothérapies sont immunogènes et peuvent entraîner le développement d'anticorps anti-biomédicament. Ce phénomène est surtout décrit avec l'infliximab puisqu'il concerne environ 13% des patients recevant ce médicament, mais il est possible avec toutes les biothérapies. Le développement d'anticorps anti-biomédicament peut conduire à une augmentation de la clairance et une diminution de l'efficacité du médicament, surtout décrites avec l'infliximab et l'adalimumab. La présence d'anticorps anti-biomédicament peut également être responsable d'une augmentation de la fréquence des effets indésirables, bien que cela ne soit décrit que pour l'infliximab.

Plusieurs pistes d'amélioration restent donc à explorer, notamment l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques plus spécifiques de la MC ou encore le développement de biothérapies moins immunogènes, c'est pourquoi de nombreuses biothérapies sont en cours de développement (Annexe 4) (Zenlea et Peppercorn, 2014 ; Louis et Marteau, 2010 ; Farraye, Rubin, et Friedman, 2016 ; Sibilia, 2016).

PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la MC, bien qu'elle ne permette pas la guérison. En effet, on estime que 80% des patients atteints de MC auront eu recours à la chirurgie après 20 ans d'évolution de la maladie (Beaugerie, 2005 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012). La chirurgie est utilisée en cas d'échec des thérapies médicamenteuses ou pour traiter les complications de la MC, qu'il s'agisse d'abcès, de sténose symptomatique ou de fistule (Vidal Ed., 2016 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012).

Elle n'est généralement pas utilisée en première intention car elle expose à un risque de perte de fonction et les récidives sont fréquentes : la moitié des patients présentent une récidive clinique dans les cinq ans suivant l'intervention chirurgicale (Blétry, Kahn, et Somogyi, 2006 ; Farraye, Rubin, et Friedman, 2016). La résection chirurgicale doit donc être la plus petite possible pour ne pas être délétère, notamment si elle concerne l'intestin grêle en raison du risque de syndrome de grêle court qu'elle entraîne (Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Aziz, Bonnet, et Foppa, 2012 ; Vidal Ed., 2016).

TROISIEME PARTIE : LES BIOTHERAPIES EN DEVELOPPEMENT DANS LA MALADIE DE CROHN

LES BIOTHERAPIES CIBLANT LA MIGRATION LYMPHOCYTAIRE

L'inflammation du système digestif retrouvée dans la MC est causée par l'infiltration de lymphocytes dans la muqueuse, responsables de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (McLean et Cross, 2016).

L'une des options de choix pour traiter la MC est donc de limiter le nombre de lymphocytes muqueux, notamment en empêchant leur passage du compartiment vasculaire au compartiment tissulaire. Cette extravasation est un processus complexe en plusieurs étapes médié par différents types de molécules : les sélectines, les chémokines, les intégrines et leurs ligands ou récepteurs respectifs sur les cellules endothéliales (Figure 14) (Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015 ; Danese et Panés, 2014 ; Lobatón, Vermeire, Van Assche, *et al.*, 2014).

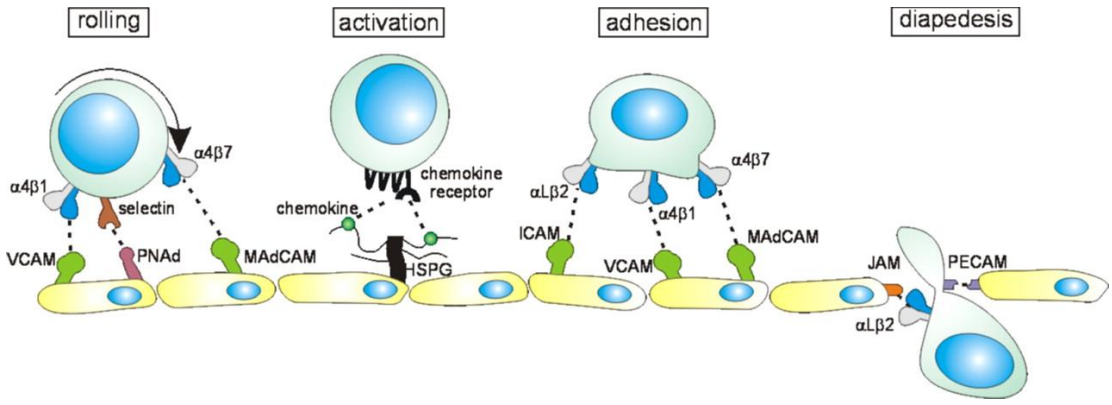


Figure 14: La migration lymphocytaire transendothéliale (d'après Pals *et al*)

Dans cette optique, plusieurs biothérapies ciblant l'interaction entre les intégrines lymphocytaires et les molécules d'adhésion endothéliales sont en développement.

1. *Les biothérapies anti-intégrines*

Les intégrines leucocytaires sont des hétérodimères composés d'une sous-unité α et d'une sous-unité β. Elles interagissent avec les molécules d'adhésion endothéliales pour permettre l'extravasation des leucocytes. Plusieurs biothérapies antagonistes d'une ou plusieurs intégrines sont actuellement en développement (McLean et Cross, 2016 ; Danese et Panés, 2014).

a) *Etrolizumab, un anticorps monoclonal anti-β7*

L'etrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant la sous-unité β7 des intégrines, développé par Roche et Genentech. Son action passe par l'inhibition de deux interactions :

- la liaison entre l'intégrine α4β7 et MAdCAM-1, responsable du trafic lymphocytaire vers l'intestin ;
- l'interaction entre αEβ7 et E-cadherin, responsable de la rétention des cellules T dans la muqueuse (McLean et Cross, 2016 ; Danese et Panés, 2014).

L'etrolizumab fait actuellement l'objet d'une étude clinique de phase III dans le traitement de la MC active modérée à sévère chez les patients intolérants ou réfractaires aux immunosuppresseurs, corticoïdes et/ou anti-TNF-α (Numéro d'enregistrement ClinicalTrials.gov NCT02394028). Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle nommée BERGAMOT dont la fin est prévue en 2019. Pour les patients recevant le traitement, la phase d'induction repose sur l'administration sous-cutanée d'etrolizumab à 105mg toutes les 4 semaines pendant 14 semaines, ou à 210mg aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 14. Les patients répondeurs au traitement à la semaine 14 participent ensuite à la phase de maintien de 52 semaines dans laquelle ils sont randomisés pour recevoir l'etrolizumab à 105mg toutes les 4 semaines ou un placebo. Enfin, une période de suivi de 12 semaines est prévue au terme de ces deux périodes d'essai (ClinicalTrials, 2017c).

Les premiers résultats de cette étude ont été récemment présentés par Roche : il apparaît que l'administration d'etrolizumab induit une rémission clinique à partir de la sixième semaine maintenue jusqu'à la semaine 14, et qu'il améliore le score endoscopique SES-CD de manière plus importante que le placebo (Roche, 2017).

Une étude d'extension en ouvert concernant les patients ayant participé à l'essai BERGAMOT est également en cours afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à plus long terme de l'administration d'etrolizumab à 105mg toutes les 4 semaines (NCT02403323) (ClinicalTrials, 2017g).

b) *Abrilumab, un anticorps monoclonal anti-α4β7*

Abrilumab – également dénommé AMG 181 ou MEDI 7183 – est un anticorps monoclonal entièrement humain ciblant l'intégrine α4β7, développé par Amgen et MedImmune. Il empêche l'interaction entre α4β7 et MAdCAM-1 responsable de la

migration des LT dans les tissus intestinaux (Danese et Panés, 2014 ; Lobatón, Vermeire, Van Assche, *et al.*, 2014).

Un essai de phase IIb dans le traitement de la MC active modérée à sévère est en cours depuis 2012 (NCT01696396). Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle dans lequel les patients reçoivent soit un placebo, soit de l'abrilumab à 210mg en dose unique sous-cutanée, soit plusieurs injections sous-cutanées d'abrilumab à 21 ou 70mg (une injection au début de l'étude, puis aux semaines 2 et 4, puis toutes les 4 semaines pendant 24 semaines). Une deuxième phase en ouvert prévoit l'administration d'abrilumab à tous les patients en dose unique. Enfin, l'ensemble des patients sera suivi pendant 2 ans (ClinicalTrials, 2017e).

La fin de l'essai clinique est prévue en Avril 2018, mais les premiers résultats ont été présentés lors du congrès de l'ECCO en 2017. Le critère primaire de l'étude qui était la rémission à la semaine 8 n'a pas été obtenu avec l'administration d'abrilumab à 70mg toutes les 4 semaines. Cependant, les taux de réponse et de rémission clinique à la 12ème semaine sont supérieurs chez les patients en échec des anti-TNF-α traités par abrilumab par rapport à ceux ayant reçu le placebo. L'administration d'abrilumab ne semble pas entraîner plus d'effets indésirables que celle du placebo, et aucun patient n'a développé d'anticorps anti-médicament (Sandborn, Cyrille, Hansen, *et al.*, 2017).

2. *Les biothérapies ciblant les molécules d'adhésion*

Les molécules d'adhésion présentes sur les cellules endothéliales sont les ligands des intégrines lymphocytaires. Deux molécules d'adhésion dont l'expression est régulée par les cytokines pro-inflammatoires et augmentée dans la MC ont été la cible de nouvelles biothérapies : ICAM-1 et MAdCAM-1 (Lobatón, Vermeire, Van Assche, *et al.*, 2014 ; Louis et Marteau, 2010).

a) *Alicaforsen, un inhibiteur de l'expression d'ICAM-1*

Alicaforsen – également nommé ISIS-2032 - est un oligonucléotide antisens qui inhibe l'expression d'ICAM-1, molécule d'adhésion impliquée notamment dans la migration des cellules T. Développé initialement par Ionis Pharmaceuticals puis par Atlantic Healthcare, alicaforsen a fait l'objet de plusieurs essais cliniques dans le traitement de la MC active sans montrer de supériorité par rapport au placebo. Le développement d'alicaforsen administré par voie intraveineuse dans le traitement de la MC a donc été abandonné, mais l'administration locale pour traiter la pochite semble être efficace et fait actuellement l'objet d'une étude de phase III (Lobatón, Vermeire, Van Assche, *et al.*, 2014 ; McLean et Cross, 2016 ; Jairath, Khanna, et Feagan, 2017).

b) PF-00547659, un anticorps monoclonal anti-MAdCAM-1

PF-00547659, également nommé SHP647, est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre MAdCAM-1 développé par Pfizer puis par Shire. MAdCAM-1 est une molécule d'adhésion spécifique de l'intestin reconnue par l'intégrine α4β7 (Lobatón, Vermeire, Van Assche, *et al.*, 2014).

Un essai de phase II nommé OPERA (NCT01276509) a été mené chez les patients atteints de MC active modérée à sévère intolérants ou non répondeurs aux immunosuppresseurs et/ou aux anti-TNF-α. Cet essai contrôlé randomisé en double aveugle a évalué l'efficacité de l'administration sous-cutanée du médicament à 225, 75 ou 22,5 mg lors des semaines 0, 4 et 8, avec un suivi des patients jusqu'à la semaine 12. Aucune différence statistiquement significative concernant la réponse clinique n'a été décelée entre les groupes traitement et le groupe placebo (Sandborn, Lee, Tarabar, *et al.*, 2017).

3. Les biothérapies ciblant la chémokine IP-10

IP-10, également appelée CXCL10, est une chémokine dont l'expression est induite par l'IFN-γ. L'interaction avec son récepteur CXCR3 lui confère un rôle dans l'activation des intégrines et la migration cellulaire (Danese et Panés, 2014).

a) Eldelumab

Eldelumab, aussi appelé BMS-936557, est un anticorps monoclonal humain anti-IP-10 développé par Bristol-Myers Squibb. Un essai de phase IIa contrôlé randomisé en double aveugle (NCT01466374) a été mené chez les patients atteints de MC active modérée à sévère depuis plus de 3 mois, intolérants ou réfractaires aux traitements existants (corticothérapie locale ou générale, thiopurines, méthotrexate, anti-TNF-α ou natalizumab). L'étude comprenait une phase d'induction de 11 semaines durant laquelle les patients ont reçu un placebo ou de l'eldelumab à 10 ou 20mg/kg par voie intraveineuse aux jours 1 et 8 puis toutes les semaines à partir du 64ème jour. Cette phase d'induction était suivie d'une phase de surveillance de 12 mois. Les résultats de la phase d'induction publiés en 2017 ne font pas apparaître de différence statistiquement significative d'efficacité clinique entre le traitement par eldelumab et l'administration de placebo. On note toutefois une amélioration du score endoscopique SES-CD plus importante dans le groupe traitement par rapport au groupe placebo, notamment chez les patients n'ayant pas répondu à une ou plusieurs biothérapies. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des maux de tête et des

réactions liées à la perfusion, dont certaines sévères lors de l'administration d'eldelumab à fort dosage (Sandborn, Rutgeerts, Colombel, *et al.*, 2017).

b) JT02

JT02 est un anticorps monoclonal anti-IP10 développé par Jyant Technologies. Un essai de phase II serait en cours pour le traitement de la MC, mais celui-ci est introuvable dans les bases de données des essais cliniques (AdisInsight, 2016b ; JYANT Technologies, 2016).

4. Le ciblage de la fractalkine

La fractalkine (CX3CL1) est une chémokine dont l'expression sur les cellules endothéliales activées, fibroblastes activés et ostéoblastes est augmentée en présence de cytokines pro-inflammatoires. Son récepteur CX3CR1 est présent sur les lymphocytes cytotoxiques, monocytes, macrophages et ostéclastes. La fractalkine existe sous forme soluble et membranaire : la forme soluble lui confère le rôle de chémoattractant pour les cellules T, NK et monocytes, tandis que la forme membranaire exprimée sur les cellules endothéliales permet la capture, l'adhésion et l'activation des leucocytes circulants. La fractalkine joue ainsi un double rôle de chémoattractant et de molécule d'adhésion, et est impliquée dans le recrutement de cellules effectrices sur les sites inflammatoires (Imai et Yasuda, 2016).

E6011, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la fractalkine est en cours de développement pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et la MC. Cet anticorps développé par Eisai fait actuellement l'objet d'une étude de phase I/II en ouvert chez 21 japonais atteints de MC légère à modérée réfractaire aux traitements conventionnels et anti-TNF-α (NCT02039063). Cette étude dont la fin est prévue en Mars 2018 évalue la sécurité et la tolérance de l'administration intraveineuse répétée du médicament à des doses comprises entre 2 et 15mg/kg. Les premiers résultats de l'étude ont été communiqués par Eisai en 2016 et indiquent que le traitement est bien toléré et pourrait être efficace à 10mg/kg pour induire une rémission clinique (Eisai, 2016 ; ClinicalTrials, 2017a). Cela reste à confirmer avec les résultats définitifs de cette étude et la réalisation d'un essai clinique contrôlé incluant un plus grand nombre de patients.

LES BIOTHERAPIES CIBLANT LES CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES

1. *Les biothérapies ciblant le TNF-α*

Le TNF-α est une cytokine pro-inflammatoire responsable de l'initiation de la réponse immunitaire. Elle est responsable des lésions tissulaires dans les maladies inflammatoires chroniques, où elle est produite en excès (Sibilia, 2016).

Les deux anticorps monoclonaux anti-TNF-α actuellement commercialisés dans la prise en charge de la MC sont certes efficaces mais leur efficacité reste partielle, et leur immunogénicité et leurs effets indésirables peuvent en limiter l'utilisation. C'est pourquoi de nouvelles stratégies ciblant le TNF-α sont en cours de développement. Des biosimilaires de l'infliximab et de l'adalimumab sont également à l'étude mais ne seront pas détaillés ici (Amiot et Peyrin-Biroulet, 2015).

a) Golimumab

Golimumab (Simponi®) est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le TNF-α membranaire et soluble disposant d'une AMM dans la prise en charge de la RCH depuis 2014 (Vidal Ed., 2014). Il n'est pas indiqué pour la prise en charge de la MC car aucune étude d'efficacité n'a été menée chez ces patients. On peut cependant supposer que le golimumab serait également efficace dans la MC, comme le sont l'infliximab et l'adalimumab. Une étude rétrospective incluant 115 patients atteints de MC conclut d'ailleurs en ce sens, mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité du golimumab dans la MC (Martineau, Flourié, Wils, *et al.*, 2017).

b) Certolizumab pegol

Le certolizumab pegol (Cimzia®) est un fragment Fab d'anticorps humanisé anti-TNF-α associé à deux chaînes de polyéthylène glycol (PEG) afin de prolonger la demi-vie du médicament. A l'inverse des autres anti-TNF-α actuellement commercialisés, il ne dispose pas de fragment Fc donc n'induit pas de cytotoxicité. Plusieurs études ont évalué l'efficacité du certolizumab pegol dans la prise en charge de la MC, avec des résultats probants concernant l'induction et le maintien de la rémission ainsi que la cicatrisation muqueuse, y compris après échec de l'infliximab. Malgré cela, l'octroi d'une AMM pour le traitement de la MC a été refusé par l'EMA en 2007 et 2008 en raison de la durée trop courte des études de maintien et d'une efficacité jugée insuffisante pour induire la rémission (European Medicines Agency, 2008 ; Dignass, Van Assche, Lindsay, *et al.*, 2010 ; Schreiber, 2011 ; Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015).

c) AVX-470, un anticorps polyclonal anti-TNF administré par voie orale

AVX-470 est un anticorps polyclonal anti-TNF obtenu par purification du colostrum de vaches immunisées par du TNF humain recombinant. Cette biothérapie développée par Avaxia peut être administrée par voie orale à l'aide de capsules à enrobage gastro-résistant car les immunoglobulines de vache sont résistantes aux protéases intestinales. Elles gagnent ensuite la muqueuse grâce à l'hyperperméabilité intestinale retrouvée dans les MICI. Ces immunoglobulines sont très faiblement absorbées, permettant ainsi un effet majoritairement local dans l'intestin grêle et le côlon en limitant l'immunosuppression systémique et l'immunogénicité provoquées par les anti-TNF-α administrés par voie parentérale (Bhol, Tracey, Lemos, *et al.*, 2013 ; Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015 ; Harris, Hartman, Lemos, *et al.*, 2016).

Les effets d'AVX-470 n'ont pas encore été étudiés chez les patients atteints de MC, mais un essai clinique de phase I contrôlé randomisé a été mené chez les patients atteints de RCH active en 2013 (NCT01759056). Les résultats publiés en 2016 montrent que le traitement est bien toléré et n'est pas immunogène. De plus, il apparaît que l'administration journalière d'AVX-470 par voie orale pendant 4 semaines améliore l'aspect endoscopique du côlon proximal et induit une réponse clinique supérieure à celle observée dans le groupe placebo, notamment chez les patients recevant 3,5g par jour d'AVX-470. Ces données restent à confirmer sur une plus grande population de patients lors d'un essai de phase II, et le développement du médicament pourrait être envisagé pour traiter la MC (Harris, Hartman, Lemos, *et al.*, 2016).

d) V565, un fragment d'anticorps neutralisant administré par voie orale

V565 est un domaine d'anticorps anti-TNF-α développé par VHsquared présentant une action locale au niveau de l'intestin grêle et du côlon où il neutralise le TNF soluble et membranaire. Les molécules de V565 sont incluses dans des microgranules gastro-résistantes contenues dans une gélule administrée par voie orale. V565, formulé pour être résistant aux protéases intestinales, est ainsi libéré dans l'intestin grêle et exerce son activité locale sur l'intestin grêle et le côlon. Le passage de V565 à travers la muqueuse pour gagner les sites d'inflammation se fait grâce à l'hyperperméabilité de la muqueuse lésée (VHsquared, 2017b).

Tout comme AVX-470, V565 induit une exposition systémique très faible permettant de diminuer l'immunogénicité et l'immunosuppression systémique, et améliore le confort des patients par sa voie d'administration. Après un essai de phase I aux résultats encourageants, un essai de phase II chez les patients atteints de MC active modérée à sévère a été débuté en 2017 (NCT02976129). Nommé HARBOR, cet essai

contrôlé randomisé en double aveugle devrait se terminer en Mai 2018 (VHsquared, 2017a).

e) TNF-Kinoïde, un inducteur de production d'anticorps anti-TNF-α

Le TNF-Kinoïde, également appelé Debio-0512, est un hétérocomplexe développé par Neovacs composé de TNF humain recombinant inactivé associé à une protéine porteuse immunogène appelée KLH (*Keyhole Limpet Hemocyanin*). Le rôle de cette protéine porteuse est de stimuler le système immunitaire afin d'induire chez le patient une production naturelle d'anticorps polyclonaux dirigés contre le TNF-α. L'avantage de cette technique est que les anticorps produits ne sont pas immunogènes, il n'y a donc pas de production par le patient d'anticorps dirigés contre les anticorps anti-TNF-α (Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015 ; Amiot et Peyrin-Biroulet, 2015).

Une étude de phase I/II en ouvert a été menée chez 21 patient atteints de MC modérée à sévère entre 2008 et 2010 (NCT00808262). Cette étude ne laisse pas apparaître d'effet indésirable grave. Elle révèle que l'administration de TNF-Kinoïde à 180 ou 360 µg aux jours 0, 7 et 28 induit la production d'anticorps anti-TNF-α chez la plupart des patients, et provoque une réponse clinique associée à une diminution de l'inflammation muqueuse chez la majorité des patients (Neovacs, 2011).

Face à ces premiers résultats encourageants, une étude de phase II a été menée entre 2011 et 2014 chez 60 patients atteints de MC modérée à sévère réfractaire à au moins un anti-TNF-α. Dans cette étude contrôlée randomisée en double aveugle, les patients ont reçu 180µg de TNF-Kinoïde aux jours 0, 7, 28 et 84 puis un placebo ; ou un placebo aux jours 0, 7 et 28 puis 3 administrations de TNF-Kinoïde selon le même schéma à partir du 84ème jour. Il apparaît que la présence d'anticorps monoclonaux anti-TNF-α résultant d'un traitement antérieur par anti-TNF-α diminue la production naturelle d'anticorps anti-TNF-α. De plus, 180µg de TNF-Kinoïde ne sont pas suffisants pour induire une synthèse d'anticorps optimale puisque seulement 65% des patients ont produit des anticorps anti-TNF-α. Une étude précédemment menée dans la polyarthrite rhumatoïde rapportait en effet une synthèse d'anticorps plus importante lors de l'administration de 360µg de TNF-Kinoïde au lieu de 180µg. Enfin, 27% des patients ayant synthétisé des anticorps anti-TNF-α ont obtenu une rémission clinique contre 12,5% des patients chez qui l'administration de TNF-Kinoïde n'a pas entraîné la synthèse d'anticorps (Neovacs, 2012).

Malgré ces résultats encourageants, Neovacs semble avoir mis un terme au développement du TNF-Kinoïde pour se focaliser sur le développement d'IFNα-Kinoïde. Cela fait certainement suite aux résultats de l'étude de phase IIb concernant

l'utilisation du TNF-Kinoïde dans la polyarthrite rhumatoïde, dans laquelle l'efficacité clinique n'a pu être démontrée (Neovacs, 2014).

2. *Les biothérapies ciblant l'IL-6*

L'IL-6 joue un rôle clé dans le processus inflammatoire de la MC. Elle est responsable de la régulation de la réponse immunitaire et induit la production des immunoglobulines et des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Elle est également impliquée dans la différenciation des cellules T en Th17. Le récepteur à l'IL-6 est constitué d'une chaîne α membranaire ou soluble liant l'IL-6 et d'une chaîne β également appelée gp-130 impliquée dans la transduction du signal *via* la voie JAK/STAT. Des biothérapies ciblant directement l'IL-6 ou son récepteur sont en cours de développement (Sibilia, 2016 ; Louis et Marteau, 2010 ; Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015 ; Moulis, Sailler, et Montastruc, 2011).

a) *PF-04236921*

PF-04236921 est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'IL-6 développé par Pfizer. Deux études de phase II ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament dans la prise en charge de la MC active modérée à sévère réfractaire ou intolérante à au moins un anti-TNF-α.

La première étude nommée ANDANTE I (NCT01287897) était un essai contrôlé randomisé en double aveugle dans lequel les patients recevaient un placebo ou PF-04236921 à 10, 50 ou 200 mg aux jours 1 et 28. Après cette phase d'induction de 12 semaines, les patients étaient suivis pendant 28 semaines ou intégraient la deuxième étude, ANDANTE II (NCT01345318). Cette deuxième étude est une étude d'extension en ouvert pendant laquelle les patients ont reçu 50 mg de PF-04236921 par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines pendant 48 semaines, puis ont été suivis pendant 28 semaines.

L'administration de PF-04236921 à 200mg a été abandonnée en raison d'un manque de sécurité révélé dans une autre étude concomitante (étude BUTTERFLY). Les résultats de ces deux études montrent la supériorité de PF-04236921 administré à la dose de 50 mg par rapport au placebo pour l'induction d'une réponse clinique aux semaines 8 et 12 et l'induction de la rémission clinique à la semaine 12. Cependant, des perforations et des abcès gastro-intestinaux ont été rapportés chez plusieurs patients. Ces évènements indésirables graves devront être surveillés de près dans les prochains essais cliniques, car des cas de perforation avaient déjà été rapportés chez des patients

atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab, un anticorps dirigé contre le récepteur à l'IL-6 (Danese, Vermeire, Hellstern, *et al.*, 2017).

b) Clazakizumab

Clazakizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-6 développé par Bristol Myers Squibb. Un essai de phase II a été débuté en 2012 chez des patients atteints de MC modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements conventionnels ou réfractaire aux anti-TNF-α (NCT01545050). Cette étude nommée IM133005 a été arrêtée prématurément en raison de la survenue de perforation gastro-intestinale chez certains patients, dont une ayant entraîné le décès du patient (Bristol-Myers Squibb, 2014).

c) Olokizumab

Olokizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-6. D'abord développé par UCB, le développement et la commercialisation du médicament ont été confiés à R-Pharm en 2013 (UCB, 2013). Un essai clinique de phase II dans la MC modérée à sévère a été débuté en 2012 mais a été arrêté en raison d'un retard par rapport aux délais prévus. Aucune autre étude concernant la MC n'a été effectuée depuis, alors qu'olokizumab est en cours de développement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (ClinicalTrials, 2012 ; ClinicalTrials, 2018j).

d) C326

C326, également nommé AMG-220, est une protéine Avimer anti-IL-6 développée par Avidia puis par Amgen. Un essai clinique de phase I contrôlé randomisé a été débuté en 2006 chez des patients atteints de MC active modérée, mais le statut de cette étude est inconnu à ce jour et aucun résultat n'a été publié (ClinicalTrials, 2006). C326 ne semble plus être en développement (Amgen, 2017).

e) Tocilizumab

Tocilizumab, commercialisé par Roche sous le nom RoActemra® pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité α du récepteur à l'IL-6, qu'elle soit soluble ou membranaire. Il empêche ainsi l'IL-6 de se lier à son récepteur (Moulis, Sailler, et Montastruc, 2011).

Une étude pilote a été menée en 2004 chez 36 patients atteints de MC active. Elle suggère que l'administration de tocilizumab à 8mg/kg toutes les deux semaines pourrait être efficace pour induire une réponse clinique. Cependant, l'étude comportait

peu de patients (seulement 10 patients ont reçu le tocilizumab à 8mg/kg toutes les deux semaines), et aucune autre étude portant sur l'utilisation de tocilizumab pour traiter la MC n'a été menée (Ito, Takazoe, Fukuda, *et al.*, 2004 ; Amiot et Peyrin-Biroulet, 2015).

f) Olamkicept

Olamkicept, également appelé TJ301, FE301 ou FE999301, est une protéine de fusion composée d'un fragment Fc couplé au gp130 soluble, chaîne β du récepteur à l'IL-6. Ainsi, cette protéine développée par Ferring et Conaris est un antagoniste au récepteur à l'IL-6 (Ferring, 2008 ; Sibilia, 2016). Olamkicept n'est pas développé dans la MC à ce jour mais une étude de phase II est en cours dans la RCH (NCT03235752) (ClinicalTrials, 2018h).

3. Les biothérapies ciblant l'IL-23

L'IL-23 est une cytokine pro-inflammatoire induisant la différenciation des lymphocytes T en Th17, surexprimés dans la MC. Ces derniers sont responsables du maintien de l'homéostasie intestinale mais également de l'inflammation incontrôlée retrouvée dans la MC. L'IL-23 est constituée de deux sous-unités : une sous-unité p19, et une sous-unité p40 partagée avec l'IL-12 (Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015 ; Amiot et Peyrin-Biroulet, 2015 ; Louis et Marteau, 2010 ; Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013).

a) Risankizumab

Risankizumab, également nommé BI655066 ou ABBV-066 est un anticorps monoclonal humanisé neutralisant dirigé contre la sous-unité p19 de l'IL-23 développé par Boehringer Ingelheim et AbbVie (Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015).

Un essai de phase II contrôlé randomisé en double aveugle a été mené entre 2014 et 2015 chez des patients atteints de MC modérée à sévère (NCT02031276). Les patients ont reçu un placebo ou risankizumab par voie intraveineuse à 200 ou 600 mg lors des semaines 0, 4 et 8. Les résultats publiés en 2017 montrent que le profil de sécurité du médicament est satisfaisant, et que risankizumab est supérieur au placebo pour l'induction de la rémission clinique. En effet, 24% des patients ayant reçu risankizumab à 200mg et 37% de ceux ayant reçu risankizumab à 600mg sont en rémission clinique à la semaine 12, contre 15% dans le groupe placebo (Feagan, Sandborn, D'Haens, *et al.*, 2017). Une étude d'extension en ouvert (NCT02513459) incluant les patients ayant

répondu au traitement par risankizumab dans l'étude de phase II est en cours afin d'évaluer la sécurité du médicament à long terme (ClinicalTrials, 2018a).

Face à ces résultats encourageants, plusieurs études de phase III ont été débutées :

- Une étude d'efficacité et de sécurité chez les patients atteints de MC active modérée à sévère (NCT03105128). Dans cette étude contrôlée randomisée en double aveugle débutée en Mai 2017, le risankizumab sera administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée (ClinicalTrials, 2018d) ;
- Une étude contrôlée randomisée en double aveugle débutée en Décembre 2017, évaluant l'efficacité et la sécurité du risankizumab chez les patients atteints de MC active modérée à sévère réfractaire à un traitement biologique (NCT03104413). Comme dans l'essai de phase III précédent, le risankizumab sera administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse (ClinicalTrials, 2018e) ;
- Une étude d'efficacité et de sécurité destinée aux patients ayant participé à l'une des deux études précédemment citées et ayant répondu au traitement (NCT03105102). Cette étude devrait débuter en Mars 2018 et est composée de trois sous-études : deux études évaluant la sécurité et l'efficacité du risankizumab sous-cutané en traitement d'entretien, et une étude d'extension en ouvert évaluant la sécurité à long terme du médicament chez les patients ayant terminé une des deux sous-études précédentes (ClinicalTrials, 2017b).

b) Brazikumab

Brazikumab, également dénommé MEDI2070, est un anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous-unité p19 de l'IL-23. Cette biothérapie développée par MedImmune puis Allergan empêche la liaison de l'IL-23 à son récepteur (Astra Zeneca, 2016 ; Sands, Chen, Feagan, *et al.*, 2017).

Un essai de phase IIa a été réalisé entre 2013 et 2016 chez les patients atteints de MC active modérée à sévère non répondeurs à au moins un anti-TNF-α (NCT01714726). Cette étude contrôlée randomisée en double aveugle était scindée en deux périodes : une première phase de 12 semaines pendant laquelle les patients recevaient un placebo ou le brazikumab à 700mg par voie intraveineuse aux semaines 0 et 4 ; puis une deuxième phase de 100 semaines en ouvert pendant laquelle tous les patients ont reçu le brazikumab à 210mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les résultats de cette étude sont encourageants : les taux de réponse clinique à la

semaine 8 étaient de 49,2% dans le groupe traitement contre 26,7% dans le groupe placebo. A la semaine 24, les taux de rémission clinique étaient équivalents chez les patients ayant reçu le brazikumab tout au long de l'étude et chez les patients ayant d'abord reçu le placebo puis brazikumab (53,8% et 57,7% respectivement). Il apparaît également que l'administration de brazikumab permet la diminution de la CRP et de la calprotectine fécale, marqueurs de l'inflammation. La fréquence des effets indésirables était similaire dans le groupe traitement et le groupe placebo, et les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le brazikumab sont les maux de tête et les rhinopharyngites. Ces résultats positifs sont toutefois à confirmer dans une étude plus longue incluant un nombre plus élevé de patients (Sands, Chen, Feagan, *et al.*, 2017).

Une étude de phase IIb vient d'être conduite chez les patients atteints de MC active modérée à sévère intolérants ou réfractaires à au moins un anti-TNF-α (NCT02574637). Cette étude contrôlée randomisée en double aveugle comprenait 4 phases : une phase d'induction de 16 semaines ; une phase de maintien de 12 semaines ; une étude en ouvert de 24 semaines, puis un suivi de 28 semaines post-traitement. Plusieurs dosages de brazikumab administrés toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée ou intraveineuse ont été évalués. L'étude ayant été terminée à la fin du mois de Janvier 2018, les résultats ne sont encore pas communiqués (ClinicalTrials, 2018f).

c) *Mirikizumab*

Mirikizumab, également dénommé LY3074828, est un anticorps monoclonal anti-p19 développé par Eli Lilly (Baker et Isaacs, 2018). Une étude de phase II contrôlée randomisée en double aveugle est en cours chez les patients atteints de MC active intolérants ou réfractaires aux traitements actuellement disponibles pour la prise en charge de la maladie (NCT02891226). Cette étude appelée SERENITY évalue l'efficacité et la sécurité de plusieurs posologies de mirikizumab. Elle a été débutée en 2016 et devait se terminer en 2021 (ClinicalTrials, 2018c ; Lilly, 2018).

d) *Briakinumab*

Briakinumab, également nommé ABT-874, est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et à l'IL-23 développé par Abbott. Le développement de ce médicament a été arrêté suite à l'échec d'un essai de phase IIb réalisé entre 2007 et 2010 chez des patients atteints de MC active modérée à sévère (MacDonald, Nguyen, Khanna, *et al.*, 2016 ; Panaccione, Sandborn, Gordon, *et al.*, 2015).

4. *Les biothérapies ciblant l'IL-17*

L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire produite notamment par les lymphocytes Th17. Elle joue un rôle important dans le recrutement et l'activation des cellules de l'immunité innée, et induit la synthèse de cytokines inflammatoires par les macrophages. De plus, elle est retrouvée en grande concentration dans l'intestin des personnes atteintes de MICI (Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015 ; Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013 ; Amiot et Peyrin-Biroulet, 2015). Ainsi, plusieurs biothérapies anti-IL-17 ont été développées : brodalumab, sécukinumab, ou encore ixékizumab. Paradoxalement, toutes ces biothérapies se sont révélées inefficaces, et leur utilisation a même aggravé certaines MC (Hueber, Sands, Lewitzky, *et al.*, 2012 ; Amiot et Peyrin-Biroulet, 2015 ; Targan, Feagan, Vermeire, *et al.*, 2016).

5. *Les biothérapies ciblant l'IL-21*

L'IL-21 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les LT CD4+ et les cellules Natural Killer, dont la concentration est augmentée dans la muqueuse enflammée des patients atteints de MICI (Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013 ; Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015).

NNC0114-006, également dénommé NN8828, est un anticorps monoclonal humain anti-IL-21 développé par Novo Nordisk. Un essai de phase II contrôlé randomisé a été mené entre 2013 et 2014 chez les patients atteints de MC active modérée à sévère (NCT01751152). Les résultats de cette étude n'ont pas fait l'objet d'une publication mais sont disponibles sur le registre européen des essais cliniques. Ils sont cependant difficilement interprétables car les analyses statistiques prévues n'ont pas pu être réalisées en raison du nombre trop restreint de patients inclus dans l'étude (Clinical Trials Register, 2016b).

6. *Les biothérapies ciblant l'IFN-γ*

L'IFN-γ est une cytokine pro-inflammatoire majeure produite par les lymphocytes Th1. Elle augmente la présentation de l'antigène ainsi que l'adhésion et la migration leucocytaire, et est responsable de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par les cellules de l'immunité innée (Louis et Marteau, 2010 ; Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013 ; de Mattos, Garcia, Nogueira, *et al.*, 2015).

Fontolizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IFN-γ développé par PDL Biopharma. Plusieurs études contrôlées randomisées ont été

menées chez les patients atteints de MC, mais les résultats sont discordants (Reinisch, Hommes, Van Assche, *et al.*, 2006 ; Hommes, Mikhajlova, Stoinov, *et al.*, 2006 ; Reinisch, de Villiers, Bene, *et al.*, 2010). L'efficacité clinique semble faible, mais une méta-analyse publiée en 2013 suggère que le fontolizumab aurait un délai d'action d'au moins six semaines, ce qui expliquerait la discordance dans les résultats d'essais cliniques (Cui, Huang, Yang, *et al.*, 2013). Il semblerait que le développement du fontolizumab soit interrompu (Louis et Marteau, 2010 ; AdisInsight, 2016a).

7. *Les biothérapies ciblant l'IL-22*

L'IL-22 est une cytokine produite par les cellules de l'immunité innée et les cellules T. Elle joue un rôle dans la défense contre les pathogènes, le maintien de la barrière épithéliale et la réparation tissulaire lors d'une réponse immunitaire muqueuse. Le principal inducteur de la synthèse d'IL-22 est l'IL-23, cytokine surexprimée dans la MC (Li, Gong, Zhao, *et al.*, 2014).

Une protéine de fusion recombinante humaine composée d'IL-22 nommée UTTR1147A ou RG 7880 est en cours de développement par Genentech. Un essai clinique de phase I est actuellement en cours chez les volontaires sains et les patients atteints de MICI (NCT02749630). La fin de l'étude est prévue en 2020 (Genentech, 2017 ; ClinicalTrials, 2018b).

8. *Le ciblage de la cytokine LIGHT*

LIGHT, également appelée TNFSF14, est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle dans l'activation des cellules T. Elle induirait leur différenciation en lymphocytes Th1 en agissant comme une molécule de costimulation. Le rôle de LIGHT dans la MC est suggéré par plusieurs observations : des souris transgéniques dont l'expression de LIGHT est augmentée ont développé une colite ; et le blocage d'un des récepteurs de LIGHT a permis l'amélioration de la colite dans deux modèles animaux (Wang, Anders, Wang, *et al.*, 2005).

Un anticorps monoclonal humain anti-LIGHT développé par Kyowa Hakko Kirin, Sanofi et Aevi est en cours d'évaluation chez des patients atteints de MC modérée à sévère en échec des anti-TNF-α dans un essai de phase Ib en ouvert (NCT03169894). Dans cette étude, l'anticorps appelé MDGN-002, AEVI 002, ou encore KHK 252067 est administré par voie sous-cutanée tous les 14 jours à la posologie de 1 ou 3 mg/kg. La fin de cette étude est prévue en Novembre 2018, et la réalisation d'un essai clinique chez les patients atteints de MC sévère à début pédiatrique est envisagée (Sanofi, 2009 ; Kyowa Hakko Kirin, 2016 ; ClinicalTrials, 2018g).

L'ADMINISTRATION D'IL-10 RECOMBINANTE, CYTOKINE IMMUNOREGULATRICE

L'IL-10 est une cytokine majeure de l'homéostasie intestinale : elle régule la réponse immunitaire par induction de la prolifération des lymphocytes T régulateurs. De plus, les souris déficientes en IL-10 développent une colite. C'est pourquoi l'administration d'IL-10 recombinante semble être une option thérapeutique intéressante dans la prise en charge de la MC. Paradoxalement, les essais cliniques menés dans ce sens n'ont pas permis d'identifier d'effet clinique (Louis et Marteau, 2010 ; Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015 ; Katsanos et Papadakis, 2017).

Les chercheurs se sont alors penchés sur une technique de libération locale d'IL-10, dans l'espoir de potentialiser l'action de la cytokine. C'est ainsi qu'a été créé Dekavil, une protéine de fusion humaine composée d'IL-10 et de F8. F8 est un anticorps spécifique de l'extradomaine A de la fibronectine permettant l'acheminement de l'IL-10 sur les sites d'inflammation (Schwager, Kaspar, Bootz, *et al.*, 2009 ; Galeazzi, Bazzichi, Sebastiani, *et al.*, 2014). Cette biothérapie développée par Philogen et Pfizer est en cours de développement pour traiter la polyarthrite rhumatoïde dans un essai de phase II, et son développement pour traiter les MICI est envisagé par le laboratoire (Philogen, 2017).

LES BIOTHERAPIES MODULANT L'ACTIVATION DES LT

L'activation des LT ne peut se faire qu'après la survenue de trois signaux (Figure 15) : la reconnaissance d'un antigène par le complexe TCR/CD3, l'activation de la voie de costimulation, et la progression du cycle cellulaire induite par l'IL-2 (Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013).

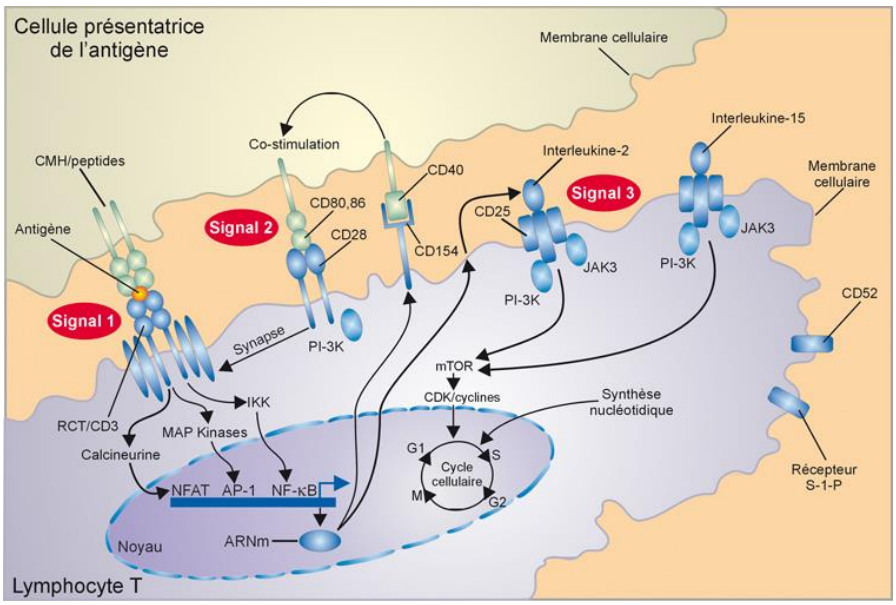


Figure 15: Les trois signaux nécessaires à l'activation des LT (d'après Inserm)

1. *Les biothérapies modulant le complexe TCR*

Le TCR est le récepteur présent sur les LT responsable de la reconnaissance des antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigène. Il est associé à une molécule, le CD3, qui est responsable de la transmission du signal d'activation du LT (Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013).

Visilizumab (Nuvion®), un anticorps monoclonal dirigé contre le CD3 développé par PDL Biopharma, provoque l'apoptose des cellules T. Plusieurs essais cliniques ont été réalisés dans les MICI et ont mis en évidence un rapport bénéfice/risque défavorable en raison du syndrome de relargage cytokinique entraîné par l'administration de ce médicament (Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015 ; Amiot et Peyrin-Biroulet, 2015).

Un autre anticorps monoclonal ciblant le CD3 est en cours de développement : foralumab (NI-0401), d'abord développé par Novimmune puis par Tiziana. C'est un anticorps monoclonal humain dirigé contre la chaîne ε du CD3. Un essai contrôlé randomisé de phase I/IIa a été mené chez les patients atteints de MC active modérée à sévère entre 2006 et 2007 (NCT00630643). Il apparaît que l'administration intraveineuse de foralumab n'a pas d'effet clinique sur la MC (van der Woude, Stokkers, van Bodegraven, *et al.*, 2010). Le laboratoire étudie actuellement l'efficacité du foralumab administré par voie orale dans la stéatose hépatique non alcoolique et envisage son utilisation dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes, après des résultats d'essais précliniques encourageants concernant cette voie d'administration (Tiziana, 2017).

2. *Les biothérapies modulant les voies de costimulation*

Les voies de costimulation lymphocytaires sont responsables de la régulation de la réponse immunitaire. Une anomalie de l'une de ces voies peut conduire au développement d'une maladie auto-immune, c'est pourquoi elles pourraient être des cibles thérapeutiques intéressantes (Sibilia, 2016).

a) Les anticorps monoclonaux dirigés contre le CD40

La voie d'activation CD40/CD40L est responsable de l'activation des lymphocytes B : l'interaction entre le CD40 du LB et le CD40L du LT provoque l'activation des LT helper et la production de cytokines activant les LB telles que l'IL-6 ou l'IL-10 (Sibilia, 2016).

Deux anticorps monoclonaux dirigés contre le CD40 sont en développement dans la MC :

- ch5D12, un anticorps chimérique administré par voie intraveineuse. Une étude en ouvert de phase I/IIa a été réalisée chez 18 patients atteints de MC modérée à sévère. Les résultats publiés en 2005 laissent apparaître une réponse clinique chez 72% des patients, et une rémission clinique pour 22% d'entre eux. De plus, une diminution de l'activité microscopique de la maladie et de l'infiltration de la lamina propria ont été identifiés. Ces résultats sont cependant à interpréter avec précaution en raison du faible nombre de patients inclus et du caractère de l'étude. Aucune autre étude portant sur ce traitement n'a été effectuée depuis (Kasran, Boon, Wortel, *et al.*, 2005).
- FFP104, développé par Fast Forward Pharmaceuticals, est un anticorps anti-CD40 administré par voie intraveineuse. Il fait actuellement l'objet d'une étude de phase II contrôlée randomisée pour le traitement de la MC active modérée à sévère (NCT02465944), dans laquelle il est administré à la dose de 2,5 ou 5mg/kg aux jours 0, 7 et 14 (Fast Forward Pharmaceuticals, 2016).

b) Une protéine de fusion comportant le domaine CTLA-4

CTLA-4 est une molécule exprimée par les LT 24 à 48h après leur activation. Son interaction avec le CD80 ou CD86 des cellules présentatrices d'antigène est responsable d'un second signal inhibiteur du LT. De plus, CTLA-4 présente une affinité plus forte pour CD80 et CD86 que celle du CD28 responsable de l'activation des LT. Ainsi, CTLA-4 entre en compétition avec CD28 dont il empêche la liaison à CD80 ou CD86. Cette interaction permet la régulation négative de l'activation des LT (Sibilia, 2016).

Abatacept, une protéine de fusion composée d'une portion Fc d'IgG1 humaine et du domaine extracellulaire du CTLA-4 humain, se lie à CD80 et CD86 avec une affinité plus importante pour le CD80. Ce médicament développé par Bristol-Myers Squibb inhibe ainsi le second signal activateur des LT en empêchant l'interaction entre CD28 et CD80/CD86. Un essai de phase III a été mené chez les patients atteints de MC active modérée à sévère afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'abatacept en traitement d'induction et de maintien : aucune efficacité n'a été démontrée, et le développement de cette biothérapie dans les MICI a été abandonné (Sandborn, Colombel, Sands, *et al.*, 2012).

LES BIOTHERAPIES CIBLANT NKG2D

NKG2D est un récepteur transmembranaire exprimé sur les cellules NK et certaines cellules T jouant un rôle important dans la protection contre les infections et les tumeurs. Il reconnaît des signaux de détresse provenant de cellules infectées, cancéreuses ou subissant un stress génomique, puis envoie un signal de stimulation aux cellules NK et aux LT CD8+ pour éliminer la cellule exprimant ces ligands (Tieng, Tamouza, Dulphy, *et al.*, 2003 ; Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française, 2013 ; Spear, Wu, Sentman, *et al.*, 2013).

Plusieurs études indiquent que l'expression des ligands de NKG2D est augmentée dans les zones enflammées de la muqueuse des patients atteints de MC. De plus, l'administration d'un anticorps bloquant NKG2D à des souris a permis d'atténuer le développement d'une colite induite sur un modèle expérimental. Ces observations suggèrent un rôle possible de NKG2D dans la pathogénèse de la MC, c'est pourquoi des anticorps anti-NKG2D sont en cours de développement dans la MC (Vadstrup et Bendtsen, 2017).

1. *NNC0142-0002*

NNC0142-0002, également dénommé NN 8555, est un anticorps monoclonal humain dirigé contre NKG2D développé par Novo Nordisk. Un essai de phase II contrôlé randomisé en double aveugle a été réalisé entre 2011 et 2013 chez les patients atteints de MC modérée à sévère (NCT01203631). Cet essai incluant 78 patients évaluait l'efficacité et la sécurité de l'administration de NNC0142-0002 en dose unique sous-cutanée de 2mg/kg en comparaison à un placebo, avec un suivi de 24 semaines. L'étude a été arrêtée prématurément en raison de difficultés dans l'inclusion des patients et de la négativité du critère primaire de l'étude. Ce critère primaire était la modification du CDAI 4 semaines après administration du traitement ou du placebo :

aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de l'étude. Cependant, la différence de CDAI était significative entre les deux groupes chez les patients naïfs de biothérapie dès la première semaine de l'étude. De plus, le taux de réponse clinique à la 12ème semaine était plus important dans le groupe traitement que dans le groupe placebo (43% contre 29%, respectivement). Les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation d'une dose plus importante et la répétition des administrations pourrait améliorer l'efficacité du traitement (Clinical Trials Register, 2016a ; Allez, Skolnick, Wisniewska-Jarosinska, *et al.*, 2017).

2. *JnJ 64304500*

JnJ 64304500 est un anticorps monoclonal dirigé contre NKG2D développé par Janssen. Un essai de phase I évaluant la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'administration d'une dose unique sous-cutanée de 50, 150 ou 400mg de JnJ 64304500 exclusivement chez des hommes s'est terminé en Septembre 2017 (NCT03002025). Les résultats n'ont pas encore été communiqués (ClinicalTrials, 2017d).

Un essai clinique de phase II contrôlé randomisé nommé TRIDENT est actuellement en cours chez les patients atteints de MC modérée à sévère, et doit se terminer en 2020 (NCT02877134). Il évalue l'efficacité de plusieurs schémas thérapeutiques de JnJ 64304500 allant de 50mg lors de la première administration puis 25mg lors des administrations suivantes, à 400mg à la première injection puis 200mg à partir de la deuxième semaine de traitement. Dans cette étude, les patients peuvent recevoir JnJ 64304500, un placebo ou de l'ustékinumab (Stelara®) (ClinicalTrials, 2018i).

LES BIOTHERAPIES CIBLANT MMP-9

L'enzyme *Matrix Metalloprotease 9* (MMP-9) est une collagénase de type IV impliquée dans la dégradation de la matrice extracellulaire et la régulation de la migration et de l'invasion cellulaire. Elle pourrait jouer un rôle dans la destruction tissulaire et l'apparition de fistules chez les patients atteints de MC. Cette enzyme est surexprimée dans les zones inflammatoires de la muqueuse des patients atteints de MC, où elle est la protéase la plus représentée. De plus, il apparaît que l'activité de MMP-9 est corrélée avec l'activité de la maladie, et la délétion de MMP-9 chez un modèle murin de colite expérimentale au DSS permet d'atténuer la colite. Pour ces raisons, le développement d'anticorps anti-MMP-9 est envisagé pour traiter la MC, notamment fistulisante (Goffin, Fagagnini, Vicari, *et al.*, 2016 ; Calypso Biotech, 2017).

1. *Andecaliximab*

Andecaliximab (ou GS-5745) est le premier anticorps monoclonal anti-MMP-9 à avoir été testé chez les patients atteints de MC. Développé par Gilead, il a fait l'objet d'un essai clinique contrôlé randomisé de phase II entre 2015 et 2016 chez les patients atteints de MC active modérée à sévère (NCT02405442). Cet essai a été arrêté prématurément en Novembre 2016 en raison de l'inefficacité du médicament lors des premières analyses (European Medicines Agency, 2016 ; Clinical Trials Register, 2017).

2. *CALY-001*

CALY-001 est un anticorps monoclonal humain neutralisant la forme active de MMP-9 développé par Calypso Biotech et EA Pharma. Il fait actuellement l'objet d'études précliniques, où il a démontré sa capacité à diminuer la fibrose intestinale (Goffin, Fagagnini, Vicari, *et al.*, 2016 ; Calypso Biotech, 2017).

L'UTILISATION DE FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOÏETIQUES

Certaines études suggèrent une déficience de la réponse immunitaire innée intestinale chez les patients atteints de MC, conduisant à l'absence d'élimination de pathogènes. La muqueuse intestinale serait alors soumise à une stimulation antigénique permanente provoquant le développement d'une réponse inflammatoire chronique délétère médiée par les cellules T. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques, notamment G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) et GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*) est envisagée pour traiter la MC dans le but d'augmenter la réponse immunitaire innée (Guidi, Mocci, Marzo, *et al.*, 2008 ; Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015).

1. *Sargramostim, GM-CSF recombinant*

De nombreuses études hétérogènes évaluant l'efficacité du sargramostim (Leukine®) dans la prise en charge de la MC active ont été effectuées, avec des posologies allant de 2 à 6µg/kg/j. Les résultats de ces études sont discordants, mais une méta-analyse des essais cliniques contrôlés randomisés menés chez les patients atteints de MC active a été publiée en 2011. Cette méta-analyse indique que le sargramostim n'est pas supérieur au placebo pour l'induction d'une réponse ou d'une rémission clinique. Cependant, la qualité des preuves est jugée insuffisante par une analyse GRADE, laissant suggérer que d'autres études sont nécessaires afin de conclure définitivement sur l'efficacité du sargramostim dans la prise en charge de la MC active

(Takazoe, Matsui, Motoya, *et al.*, 2009 ; Kelsen, Rosh, Heyman, *et al.*, 2010 ; Roth, MacDonald, McDonald, *et al.*, 2011 ; Miheller, Csontos, Vegh, *et al.*, 2015).

2. *Filgrastim, G-CSF recombinant*

Deux études en ouvert concernant l'utilisation de filgrastim (Neupogen®) pour traiter la MC ont été effectuées : l'une évaluant l'efficacité du filgrastim à 300µg/j dans la MC active, l'autre dans la MC inactive en récidive endoscopique post-opératoire sévère où le filgrastim était administré 3 fois par semaine à 300µg. Les deux études ont inclus un très faible nombre de patients, ce qui rend leur interprétation difficile. L'administration de filgrastim semble toutefois avoir permis de fermer des fistules chez certains patients (Dejaco, Lichtenberger, Miehsler, *et al.*, 2003 ; Korzenik et Dieckgraefe, 2005).

LE TEDUGLUTIDE, UN ANALOGUE DU GLP-2

Le GLP-2 (*Glucagon-Like Peptide-2*) est un peptide disposant d'un rôle trophique sur la muqueuse intestinale et diminuant la perméabilité et l'inflammation intestinale. Il est physiologiquement libéré par les cellules intestinales après la prise d'un repas. Le teduglutide (Revestive®) est un analogue recombinant du GLP-2 commercialisé par Shire pour la prise en charge du syndrome du grêle court (Körner, Rehmann, et Reubi, 2012 ; Sigalet, Kravarusic, Butzner, *et al.*, 2013).

Une étude de phase II contrôlée randomisée a été menée chez les patients atteints de MC modérée à sévère entre 2003 et 2005 (NCT00072839). Durant cette étude, les patients recevaient un placebo ou le teduglutide à 0,05, 0,1 ou 0,2 mg/kg/j en injection sous-cutanée pendant 8 semaines. Les résultats suggèrent une efficacité potentielle de l'administration de teduglutide à 0,2 mg/kg/j pour induire une réponse et/ou une rémission clinique, mais cette efficacité est retardée et n'apparaît au plus tôt qu'après deux semaines de traitement. Une étude d'extension en ouvert a ensuite été menée chez les patients ayant terminé cette première étude (NCT00308438). Les patients y ont reçu du teduglutide à 0,1mg/kg/j pendant 12 semaines. A la fin de l'étude, une rémission clinique a été obtenue chez la moitié des patients ayant terminé l'étude précédente sans être en rémission avec le teduglutide à 0,2 mg/kg/j. Le profil de sécurité du médicament est acceptable, les effets indésirables étant majoritairement légers et transitoires (Buchman, Katz, Shnaidman, *et al.*, 2006 ; Buchman, Katz, Fang, *et al.*, 2010).

LA MODIFICATION DU MICROBIOTE INTESTINAL

1. *QBECO SSI*

L'une des hypothèses physiopathologiques de la MC est celle d'un défaut de l'immunité innée ne permettant pas l'élimination complète des pathogènes, créant ainsi une dysbiose responsable d'une inflammation chronique. Afin de pallier ce phénomène, le laboratoire Qu Biologics a développé QBECO SSI, un dérivé inactivé d'une souche d'*Escherichia coli* entéropathogène administré par voie sous-cutanée tous les deux jours. Le but de ce traitement est de recruter des macrophages activés dans l'intestin comme lors d'une infection à *E. coli,* afin qu'ils éliminent les bactéries responsables de l'infection chronique menant à la dysbiose et à l'inflammation muqueuse (Bressler, Bethel, Kleef, *et al.*, 2015).

Dix patients atteints de MC modérée à sévère réfractaire à tous les traitements disponibles ont reçu QBECO SSI entre 2010 et 2013 dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, pendant une durée allant de 2 mois et demi à 11 mois. L'administration de QBECO SSI a permis d'améliorer les symptômes cliniques de tous les patients, et 7 patients ont observé une résolution complète de leurs symptômes cliniques après au moins 3 mois de traitement (Bressler, Bethel, Kleef, *et al.*, 2015).

Une étude de phase I/II randomisée contrôlée a été menée chez les patients atteints de MC active entre 2013 et 2016 (NCT01809275). Pendant cette étude, les patients recevaient QBECO SSI ou un placebo pendant 8 semaines. A la huitième semaine, les patients ayant obtenu une amélioration clinique continuaient leur traitement (placebo ou QBECO SSI) pendant 8 semaines supplémentaires, les autres recevaient QBECO SSI en ouvert pendant 8 semaines. Le résumé des résultats publié par le laboratoire indique que QBECO SSI est un traitement bien toléré qui semble efficace, notamment chez les patients naïfs d'anti-TNF-α. Une autre étude est en cours de planification et devrait débuter en 2018 (QuIBD, 2017).

2. *SER-287*

SER-287 est un traitement administré par voie orale composé de spores de plusieurs bactéries vivantes. Ce médicament développé par Seres Therapeutics a pour objectif de combattre la dysbiose afin de maintenir l'intégrité de la barrière épithéliale et de diminuer l'inflammation. Un essai de phase Ib aux résultats encourageants vient de se terminer chez des patients atteints de RCH légère à modérée, et la mise en place d'essais cliniques dans la MC est envisagée (Seres Therapeutics, 2017).

3. *Probiotiques*

Plusieurs études concernant l'administration de probiotiques différents chez les patients atteints de MC ont été réalisées, avec des résultats souvent discordants et difficilement interprétables en raison de la taille des études ou de l'absence de comparaison à un placebo ou un traitement existant. Plusieurs souches de probiotiques ont été étudiées, notamment *Saccharomyces boulardii*, les bactéries du genre *Lactobacillus*, ou encore VSL#3, une combinaison de différentes souches de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus*. Plusieurs méta-analyses s'accordent à dire que les preuves d'efficacité sont aujourd'hui insuffisantes pour justifier l'emploi de probiotiques en routine chez les patients atteints de MC (Derwa, Gracie, Hamlin, *et al.*, 2017 ; Ganji-Arjenaki et Rafieian-Kopaei, 2018).

4. *L'utilisation de parasites et de leur produits*

En plus de la théorie hygiéniste, il apparaît que la prévalence des maladies auto-immunes et inflammatoires est plus faible dans les populations où les infections parasitaires sont fréquentes. Cela suggère un potentiel rôle immunomodulateur des parasites, qui pourrait être utilisé afin de traiter la MC (Varyani, Fleming, et Maizels, 2017). Une infection parasitaire induit chez l'Homme une réponse immunitaire de type Th2, antagoniste des réponses Th1 et Th17 excessives dans les maladies auto-immunes. De plus, les parasites exerceraient leur fonction immunomodulatrice en sécrétant des produits anti-inflammatoires et en amplifiant les populations cellulaires régulatrices ou tolérogènes (Varyani, Fleming, et Maizels, 2017 ; Wu, Wang, Tang, *et al.*, 2017).

Plusieurs espèces parasitaires, notamment helminthiques, ont été utilisées sur des modèles murins de colite permettant l'amélioration clinique voire la prévention du développement de la colite. Parmi ces espèces, on peut notamment citer *Hymenolepis diminuta*, *Heligmosomoides polygyrus*, *Trichinella spiralis*, ou encore les schistosomes. Afin de limiter les risques de développement d'une parasitose chez l'Homme, l'extraction et l'utilisation de produits dérivés de ces parasites a également été étudiée, avec des résultats similaires à ceux obtenus lors de l'utilisation du parasite correspondant. Ces résultats encourageants sur des modèles animaux restent toutefois à confirmer par des essais cliniques chez l'Homme (Wu, Wang, Tang, *et al.*, 2017 ; Varyani, Fleming, et Maizels, 2017 ; Weingarden et Vaughn, 2017).

a) *L'utilisation d'helminthes en thérapeutique*

L'infection par deux espèces d'helminthes a été évaluée chez les patients atteints de MC : *Trichuris suis* et *Necator americanus*. *T. suis* étant un ver spécifique de l'espèce

porcine, il induit chez l'Homme une infection seulement transitoire, à l'inverse de *N. americanus* qui provoque une ankylostomiase.

Deux essais cliniques contrôlés randomisés de phase II nommés TRUST-1 et TRUST-2 évaluant l'efficacité de l'ingestion d'œufs de *T. suis* chez des patients atteints de MC n'ont pas rapporté de supériorité par rapport au placebo pour améliorer la clinique ou induire une rémission.

L'administration percutanée de larves de *N. americanus* a été évaluée chez 9 patients atteints de MC et a conduit à une amélioration clinique chez 7 d'entre elles et une aggravation de la maladie chez les deux autres. L'utilisation de *N. americanus* reste cependant controversée en raison de l'infection durable qu'elle entraîne, pouvant conduire à des troubles gastro-intestinaux et une anémie (Helmby, 2015 ; Sipahi et Baptista, 2017 ; Weingarden et Vaughn, 2017).

b) *La découverte de P28GST, un produit parasitaire d'intérêt thérapeutique*

P28GST est une enzyme produite par *Schistosoma*, un parasite helminthique intestinal. L'infection par un schistosome provoque d'abord une réponse Th1, puis une réponse de type Th2, et enfin parfois une réponse de type Th17 responsable de l'apparition d'une fibrose. Il a été démontré sur un modèle murin de colite induite par le TNBS qu'une infection par un schistosome établie depuis plus de cinq semaines avant l'administration de TNBS permet de diminuer la sévérité de la colite.

P28GST est une enzyme produite par ces schistosomes et découverte par l'équipe de l'institut Pasteur à Lille, dont l'utilisation est envisagée en thérapeutique humaine. Une forme recombinante de P28GST produite par une culture de *Saccharomyces cerevisiae* est actuellement développée par Par'Immune. Les premières études menées sur cette enzyme montrent qu'elle est capable d'induire chez plusieurs modèles animaux une réponse cytokinique de type Th2 associée à la production d'IL-10, diminuant l'inflammation intestinale et l'expression locale de cytokines pro-inflammatoires. L'immunisation par P28GST provoque donc une réponse immunitaire similaire à celle observée lors d'une infection chronique par des larves vivantes de schistosomes. Ces effets n'apparaissent cependant que lorsqu'un adjuvant – l'hydroxyde d'aluminium - est administré simultanément à la P28GST recombinante (Driss, El Nady, Delbeke, *et al.*, 2016).

Une étude de phase IIa est en cours chez 24 patients atteints de MC (NCT02281916). Cette étude en ouvert nommée ACROHNEM évalue l'efficacité et la sécurité d'une injection de 100µg de P28GST chaque mois pendant trois mois, avec un

suivi d'un an. La fin de l'étude est prévue pour le mois de Décembre 2018 (ClinicalTrials, 2017h).

L'initiation d'un essai clinique de phase IIb chez les patients atteints de MICI est prévue au second semestre 2018 (ParImmune, 2017).

5. *La transplantation de microbiote fécal*

a) *Principe et efficacité*

La transplantation de microbiote fécal est une méthode utilisée pour modifier la flore intestinale d'un patient. Elle consiste en l'administration de selles préalablement mixées et diluées provenant d'un donneur sain, à un patient receveur souffrant de pathologie digestive. Cette technique est surtout utilisée pour traiter les infections compliquées à *Clostridium difficile*, mais elle suscite depuis quelques années un intérêt particulier pour traiter les MICI (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2014).

Aucune étude contrôlée randomisée n'a actuellement été menée chez les patients atteints de MC, mais plusieurs études de cas ou de cohortes laissent penser que la transplantation de microbiote fécal pourrait présenter un intérêt pour traiter les patients atteints de MC (Laffin et Madsen, 2017 ; Allegretti, Eysenbach, El-Nachef, *et al.*, 2017). Une méta-analyse publiée en 2014 indique que la transplantation de microbiote fécal a permis d'induire une rémission clinique chez 60,5% des patients atteints de MC (Colman et Rubin, 2014). Plusieurs essais cliniques contrôlés randomisés sont en cours et devraient permettre d'améliorer les connaissances concernant la transplantation de microbiote fécal chez les patients atteints de MC (Allegretti, Eysenbach, El-Nachef, *et al.*, 2017).

b) *Les points à clarifier*

Actuellement, il n'existe aucun consensus concernant le protocole à utiliser pour effectuer une transplantation de microbiote fécal. Il existe donc des différences entre les études menées, qui peuvent faire varier les résultats et en rendent l'interprétation difficile. Les différences de protocole peuvent concerner le mode de préparation des selles, l'utilisation de selles fraîches ou congelées, le volume d'échantillon fécal administré et son mode d'administration, ainsi que la préparation éventuelle du receveur par l'administration d'antibiotiques et/ou lavement.

L'utilisation d'échantillon fécal congelé ne semble pas diminuer l'efficacité du protocole, mais le mode d'administration semble jouer un rôle puisque les études évaluant l'administration d'échantillon fécal par lavement ou coloscopie rapportent

une efficacité souvent supérieure à celles dont l'administration se fait par voie orale à l'aide de capsules gastro-résistantes, sonde naso-gastrique ou sonde naso-jéjunale. L'administration de selles provenant de plusieurs donneurs plutôt que d'un donneur unique pourrait également avoir une incidence sur l'efficacité en permettant une augmentation de la diversité microbienne.

De plus, la transplantation de microbiote fécal pourrait n'avoir qu'un effet temporaire chez les patients atteints de MICI à l'instar des patients traités pour une infection à *C. difficile*, nécessitant alors une réadministration régulière dont la fréquence est à déterminer.

Reste également à s'assurer de la sécurité à court et long terme de cette technique, car en plus des risques immédiats (troubles digestifs, fièvre, aggravation de la maladie, ou encore risque infectieux), certaines études suggèrent que la transplantation de microbiote fécal pourrait conduire au développement d'obésité, de syndrome métabolique ou encore de troubles neuropsychiatriques (Wang, Popov, et Pai, 2016 ; Laffin et Madsen, 2017).

ALEQUEL™, EXTRAIT DE PROTEINES COLIQUES AUTOLOGUES

Alequel™ est un extrait autologue de protéines coliques obtenu à partir de biopsies coliques effectuées au cours d'une coloscopie. La préparation est ensuite administrée par voie orale trois fois par semaine. Le but de cette stratégie thérapeutique est d'induire une tolérance immunitaire envers les antigènes administrés, permettant ainsi de diminuer les symptômes de la maladie.

Un essai clinique de phase I et deux essais cliniques de phase II contrôlés randomisés ont été menés chez des patients atteints de MC modérée à sévère. Il apparaît que l'administration d'Alequel™ est bien tolérée, et permet d'améliorer la qualité de vie des patients et d'induire une rémission clinique de manière plus fréquente que lors de l'administration de placebo. La différence d'efficacité entre les groupes traitement et placebo n'est toutefois pas considérée comme significative en raison du petit nombre de patients inclus dans chaque essai. La réalisation d'un essai clinique contrôlé de plus grande taille est nécessaire afin de pouvoir conclure sur l'efficacité et la sécurité d'Alequel™ (Israeli et Ilan, 2010 ; Israeli, Zigmond, Lalazar, *et al.*, 2015).

L'UTILISATION DE CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules multipotentes présentes dans la majorité des tissus adultes mais obtenues majoritairement à partir du tissu adipeux ou de la moelle osseuse. Ces cellules favorisent la réparation tissulaire et modulent la réponse immune innée et acquise, notamment en induisant la différenciation des cellules dendritiques en cellules régulatrices, en inhibant la prolifération et l'activation des LT et en augmentant la population de Treg. Elles peuvent être administrées d'une personne à l'autre sans nécessiter de conditionnement cytotoxique ni de correspondance HLA car les CSM n'expriment pas de molécules HLA de classe II et expriment peu de molécules du système HLA de classe I (Martínez-Montiel, Casis-Herce, Gómez-Gómez, *et al.*, 2015 ; Sibilia, 2016 ; Forbes, 2017 ; Grégoire, Lechanteur, Briquet, *et al.*, 2017).

De nombreuses études précliniques ont été réalisées sur différents modèles animaux de colites afin d'évaluer l'efficacité de l'administration de CSM dans les MICI. Les modèles murins de colites induites par le TNBS (acide 2,4,6 trinitrobenzène sulfonique) et le DSS (sulfate de dextrane sodique) ont ainsi permis de prouver l'efficacité des CSM pour traiter la MC, qu'elle soit luminale ou fistulisante. Ces résultats ne sont cependant pas intégralement transposables à l'échelle humaine, et ce pour plusieurs raisons:

- Les modèles animaux de MICI sont imparfaits et ne reflètent pas exactement les processus physiopathologiques conduisant à l'apparition des MICI.
- Les CSM murines et humaines ne possèdent pas les mêmes caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles.
- Les fonctions des CSM semblent varier selon leur source et la manière dont elles sont conservées, préparées et traitées (Chinnadurai, Ng, Velu, *et al.*, 2015 ; Grégoire, Lechanteur, Briquet, *et al.*, 2017).

1. *L'utilisation de CSM dans la MC périanale fistulisante*

Les CSM peuvent être administrées localement afin de réduire les fistules dans les MC périanales fistulisantes réfractaires. Plusieurs études ont été menées dans ce cadre, dont deux essais contrôlés randomisés démontrant la supériorité des CSM par rapport au placebo. Ces études pourtant hétérogènes concernant la source des CSM, le dosage administré ou encore le schéma thérapeutique ont toujours montré des résultats positifs avec un profil de sécurité acceptable (Panés, García-Olmo, Van Assche, *et al.*,

2016 ; Cao, Ding, Han, *et al.*, 2017 ; Grégoire, Lechanteur, Briquet, *et al.*, 2017 ; Dave, Jaiswal, et Cominelli, 2017 ; Philandrianos, Serrero, Grimaud, *et al.*, 2018).

Une récente étude contrôlée randomisée de phase III portant sur le darvadstrocel (Alofisel®, auparavant dénommé Cx601), une suspension allogénique de cellules souches dérivées du tissu adipeux développée par TiGenix et Takeda, a permis de montrer la sécurité et l'efficacité du traitement pour fermer les fistules périanales complexes (Panés, García-Olmo, Van Assche, *et al.*, 2016). Suite à ces résultats et à l'opinion positive émise par l'EMA concernant la demande de mise sur le marché par procédure centralisée, la commission européenne a autorisé l'utilisation d'Alofisel® en tant que médicament de thérapie innovante le 23 Mars 2018. Alofisel® sera donc prochainement disponible dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne pour traiter les adultes atteints de MC luminale inactive ou légèrement active avec fistules anales complexes résistantes à au moins un traitement (Takeda, 2017 ; European Medicines Agency, 2018).

2. *L'utilisation de CSM dans la MC luminale réfractaire*

Pour traiter la MC luminale réfractaire, les CSM sont administrées par voie intraveineuse, généralement de manière répétée. Par phénomène de homing, les CSM migrent ensuite vers les sites d'inflammation et/ou de lésion où elles favorisent la réparation tissulaire et exercent leur effet immunomodulateur (Grégoire, Lechanteur, Briquet, *et al.*, 2017).

Alors que l'utilisation de CSM autologues dérivées de la moelle osseuse ne semble pas donner de résultats probants, aggravant même parfois la maladie, l'utilisation de CSM allogéniques semble plus efficace (Forbes, 2017 ; Grégoire, Lechanteur, Briquet, *et al.*, 2017). Trois études évaluant l'efficacité des CSM allogéniques dérivées de la moelle osseuse chez des patients atteints de MC luminale réfractaire ont mis en évidence un profil de sécurité favorable, une diminution du CDAI chez tous les patients et l'obtention d'une rémission clinique pour une partie des patients. L'une de ces études a également montré une amélioration endoscopique de la maladie et une amélioration de la qualité de vie des patients. Ces études portaient toutefois sur un nombre limité de patients, c'est pourquoi d'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de CSM par voie systémique pour traiter la MC luminale active réfractaire (Forbes, 2017 ; Grégoire, Lechanteur, Briquet, *et al.*, 2017).

Un essai contrôlé randomisé de phase III est en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Prochymal® dans la MC luminale réfractaire. Prochymal® est une suspension de CSM allogéniques dérivées de moelle osseuse cultivées *in vitro* développée par Osiris (NCT00482092). Des précédentes études avaient permis de mettre en évidence l'efficacité de Prochymal® pour réduire l'inflammation et l'ulcération intestinale (Mannon, 2011 ; ClinicalTrials, 2017f ; Osiris Therapeutics, 2017).

3. *L'utilisation de CSM : des incertitudes à lever*

L'utilisation de CSM dans la MC semble être une option thérapeutique intéressante, mais plusieurs points restent à clarifier :

- Quel protocole thérapeutique utiliser ? Les essais menés sont hétérogènes, qu'il s'agisse de la source des CSM, de leur dosage ou de leur schéma d'administration.
- Quels sont les effets à long terme d'une administration de CSM ? En raison de leur effet immunomodulateur, il existe un risque théorique d'infection et de développement de cancer. Aucune augmentation de ces pathologies n'a été détectée dans les essais cliniques menés jusqu'à présent mais le nombre de patients inclus et la durée de suivi restent limités, c'est pourquoi d'autres études sont nécessaires pour conclure sur l'innocuité des CSM. De plus, le devenir des CSM après leur administration reste à clarifier afin de s'assurer qu'elles n'envahissent pas d'autres tissus.

La réalisation de nouvelles études est donc nécessaire afin de définir les modalités d'utilisation et le profil de sécurité à long terme des CSM (Dosquet et Moreau, 2008 ; Grégoire, Lechanteur, Briquet, *et al.*, 2017).

LA TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont les précurseurs des cellules sanguines présents dans la moelle osseuse. La transplantation de CSH est utilisée pour traiter des maladies diverses, qu'elles soient hématologiques ou auto-immunes. Elle consiste en l'administration de CSH à un patient après conditionnement myéloablatif par chimiothérapie. Son utilisation dans la MC a été suggérée après l'observation de plusieurs cas d'amélioration de la maladie après transplantation de CSH pour traiter des hémopathies malignes. L'utilisation de CSH allogéniques permet le remplacement de la moelle osseuse du receveur par celle du donneur, mais elle est responsable d'une importante toxicité et est donc pratiquement abandonnée. Dans la MC, c'est la

transplantation de CSH autologues qui est généralement utilisée en cas de maladie sévère réfractaire (Qiu, Feng, Chen, *et al.*, 2017 ; Hawkey, 2017).

1. *La transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues : principe thérapeutique et modalités pratiques*

La transplantation de CSH autologues conduirait à la reprogrammation du thymus donc à la restauration de la réponse immunitaire adaptative en créant un nouveau répertoire T, supprimant ainsi les cellules autoréactives. Pour réaliser cette transplantation, plusieurs étapes sont nécessaires :

- D'abord, la mobilisation des CSH dans la circulation sanguine grâce à l'administration de G-CSF et/ou cyclophosphamide, puis leur recueil et leur conservation dans l'azote liquide ;
- Ensuite, le conditionnement du patient par chimiothérapie ;
- Et enfin, l'administration des CSH préalablement obtenues (Sibilia, 2016 ; Hawkey, 2017 ; Pugnet, Castilla-Llorente, Puyade, *et al.*, 2017 ; European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2009).

La société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire a récemment publié des recommandations concernant la transplantation de CSH autologues dans les maladies auto-immunes. Une proposition de protocole de mobilisation et de conditionnement y est consignée, ainsi que les situations dans lesquelles la transplantation de CSH autologues peut être envisagée (Pugnet, Castilla-Llorente, Puyade, *et al.*, 2017).

2. *L'efficacité et la sécurité de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues*

Plusieurs études concernant l'autogreffe de CSH dans la prise en charge de la MC réfractaire sévère ont été menées. Celles-ci montrent l'efficacité de cette procédure pour induire la rémission de la maladie, en améliorer les aspects cliniques, endoscopiques et radiologiques, et diminuer voire arrêter les traitements conventionnels. Ces effets positifs sont toutefois contrebalancés par les nombreux effets indésirables de cette thérapie, ainsi que la morbidité et la mortalité qui y sont associées. En effet, le risque infectieux est important, de nombreux patients développent une neutropénie fébrile, et le protocole de mobilisation des CSH comporte une toxicité propre (Qiu, Feng, Chen, *et al.*, 2017 ; Hawkey, 2017 ; Lindsay, Allez, Clark, *et al.*, 2017).

L'étude ASTIC : un essai clinique randomisé de phase III

Un récent essai clinique randomisé de phase III a évalué l'efficacité de la transplantation de CSH autologues dans la MC réfractaire aux traitements conventionnels dans laquelle la chirurgie ne peut être utilisée (NCT00297193). Dans cet essai nommé ASTIC pour « *Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn's Disease* », tous les patients ont reçu un traitement de mobilisation par cyclophosphamide et filgrastim puis une leucaphérèse, procédé séparant et isolant la couche de globules blancs contenant les cellules souches. Ils ont ensuite été randomisés pour recevoir la transplantation de CSH autologues immédiatement ou un an plus tard. L'administration des CSH était effectuée après conditionnement du patient par cyclophosphamide, sérum antilymphocytaire et méthylprednisolone.

Le critère primaire de l'étude était la rémission clinique d'au moins 3 mois sans traitement immunomodulateur ou biothérapie, combinée à l'observation d'un tractus gastro-intestinal normal lors des examens endoscopiques et radiologiques, 1 an après la transplantation de CSH autologues. Ce critère très strict n'a été observé que chez deux patients. Cependant, l'étude suggère tout de même une efficacité de la transplantation de CSH autologues, puisqu'elle a permis l'obtention d'une cicatrisation endoscopique complète ainsi que d'une rémission clinique d'au moins trois mois sans corticoïdes chez certains patients. La transplantation de CSH autologues a également permis une amélioration de la qualité de vie des patients, et une diminution des scores d'activité de la maladie CDAI et SES-CD. L'efficacité de la transplantation de CSH autologues semble plus prononcée lorsque la maladie est d'apparition récente, et que le CDAI est bas.

Comme lors des autres études menées sur le sujet, l'étude ASTIC rapporte un taux d'effets indésirables graves important, notamment infectieux. Certains patients ont également vu leur maladie s'aggraver après la transplantation. Les fumeurs et les patients présentant une MC périanale seraient plus à risque de développer un effet indésirable grave (Hawkey, Allez, Clark, *et al.*, 2015 ; Hawkey, 2017 ; Lindsay, Allez, Clark, *et al.*, 2017).

3. *La transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues, une thérapie à réserver à certains patients ?*

La transplantation de CSH autologues expose à la survenue d'évènements indésirables graves limitant son utilisation. Elle est actuellement utilisée en dernier recours, lorsque les traitements médicamenteux disponibles sont inefficaces ou

inutilisables, et que la chirurgie ne peut être envisagée (Pugnet, Castilla-Llorente, Puyade, *et al.*, 2017).

Le taux de survenue d'effets indésirables pourrait être diminué par la modification du protocole de transplantation, notamment en limitant l'utilisation de cyclophosphamide. Des recherches concernant l'identification des patients susceptibles de tirer le meilleur profit de cette thérapie pourraient également être utiles afin d'augmenter le rapport bénéfice/risque de cette thérapie (Hawkey, 2017).

CONCLUSION

La MC est une maladie inflammatoire multifactorielle dont l'étiologie n'est pas clairement connue. Elle résulte d'une réponse immunitaire excessive probablement favorisée par de nombreux facteurs tels que la génétique, l'environnement ou encore la dysbiose.

Les traitements conventionnels de la MC reposent sur l'utilisation de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. En plus de leurs effets indésirables, ils ne permettent pas un contrôle adéquat de la maladie chez tous les patients, c'est pourquoi le développement de nouvelles thérapeutiques est nécessaire.

L'arrivée des biothérapies a permis une révolution dans la prise en charge de la MC. L'objectif n'est désormais plus uniquement de réduire les symptômes de la maladie, mais d'obtenir une rémission profonde de la maladie permettant ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients et de limiter la survenue à long terme de complications invalidantes.

Les anti-TNF-α ont été les premières biothérapies développées dans la MC, disposant d'une efficacité pour induire et maintenir la rémission clinique. Leur efficacité est cependant imparfaite car de nombreux patients ne répondent pas à ces traitements, et la perte de réponse est fréquente. Pour répondre à ces situations cliniques, des biothérapies ciblant d'autres voies de l'inflammation ont été récemment mises sur le marché. En 2014, c'est un anticorps monoclonal ciblant l'intégrine α4β7 responsable de la migration lymphocytaire qui est commercialisé : le védolizumab. Puis en 2015, l'ustékinumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les interleukines 12 et 23, est mis à disposition des patients atteints de MC. En l'absence d'études comparatives entre ces différentes biothérapies, le védolizumab et l'ustékinumab restent des traitements de dernière ligne, à utiliser après échec des anti-TNF-α.

L'ensemble des traitements de la MC mis sur le marché nécessitent des précautions d'emploi et un suivi clinique étroit en raison des effets indésirables qu'ils peuvent entraîner. La plupart de ces traitements étant dispensés en ville, le rôle du pharmacien d'officine dans la promotion du bon usage des médicaments et la gestion des risques associés est indéniable. Le pharmacien officinal peut également contribuer à l'information des patients en les renseignant sur les thérapeutiques disponibles et en cours de développement.

Afin d'enrichir l'arsenal thérapeutique disponible, de nombreuses autres biothérapies sont actuellement en cours de développement, dont les plus prometteuses sont celles ciblant la migration lymphocytaire et les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-23.

La modification du microbiote intestinal est également une approche intéressante en raison de l'implication physiopathologique probable de la dysbiose dans la MC. Aucune donnée ne permet actuellement d'affirmer que l'utilisation de probiotiques est efficace, mais l'utilisation de parasites semble permettre d'améliorer les symptômes de la maladie. De la même manière, la transplantation de microbiote fécal et l'administration de QBECO SSI, un dérivé inactivé d'*E. coli* entéropathogène, semblent efficaces. La réalisation d'études contrôlées plus larges devrait permettre de confirmer ou d'infirmer ces observations.

L'utilisation de la thérapie cellulaire est également une piste d'intérêt dans la MC, bien que les protocoles manquent actuellement de standardisation et que la transplantation de cellules souches hématopoïétiques soit réservée aux maladies graves en raison des risques qu'elle comporte.

Les outils thérapeutiques pour traiter la MC sont donc en plein développement, et l'espoir de voir émerger de nouveaux traitements dans les années à venir est grand. En plus des biothérapies dont l'utilisation et le développement se sont intensifiés ces dernières années, de nombreuses petites molécules administrées par voie orale comme les inhibiteurs de JAK ou les modulateurs de sphingosine-1-phosphate font actuellement l'objet de recherche avec des résultats prometteurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AdisInsight. 2016a. « Fontolizumab ». Disponible sur : < http://adisinsight.springer.com/drugs/800011827 > (Consulté le 16 février 2018).

---. 2016b. « JT 02 -JYANT Technologies - AdisInsight ». Disponible sur : < http://adisinsight.springer.com/drugs/800047361 > (Consulté le 10 février 2018).

Agence Nationale de Sécurité du Médicament. 2014. *Rapport sur la transplantation du microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques* [En ligne]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/content/download/60405/776629/version/3/file/Rapport_Transplantation_Microbiote-Fecal+_Mars-2014_v3.pdf >

---. 2016a. « RTU Thalidomide ». Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4c9495fd64d5b7479d225da30543644f.pdf > (Consulté le 8 octobre 2017).

---. 2016b. *Thesaurus des interactions médicamenteuses* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf >

Allegretti, Jessica, Lindsay M. Eysenbach, Najwa El-Nachef, Monika Fischer, Colleen Kelly, et Zain Kassam. 2017. « The Current Landscape and Lessons from Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: Past, Present, and Future ». *Inflamm. Bowel Dis.* Vol. 23, n°10, p. 1710-1717.

Allez, Matthieu, Brett E. Skolnick, Maria Wisniewska-Jarosinska, Robert Petryka, et Rune Viig Overgaard. 2017. « Anti-NKG2D monoclonal antibody (NNC0142-0002) in active Crohn's disease: a randomised controlled trial ». *Gut*. Vol. 66, n°11, p. 1918-1925.

Amgen. 2017. « Amgen Pipeline ». Disponible sur : < http://www.amgenpipeline.com/fr-fr/pipeline/ > (Consulté le 13 février 2018).

Amiot, Aurelien, et Laurent Peyrin-Biroulet. 2015. « Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases ». *Ther. Adv. Gastroenterol.* Vol. 8, n°2, p. 66-82.

Armuzzi, Alessandro, Paolo Gionchetti, Marco Daperno, Silvio Danese, Ambrogio Orlando, Maria Lia Scribano, Maurizio Vecchi, Fernando Rizzello, et GIVI (Gruppo Italiano su Vedolizumab nelle IBD) Group. 2016. « Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease ». *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*. Vol. 48, n°4, p. 360-370.

Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française. 2013. *Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, ISBN : 978-2-294-72433-6.

Assurance Maladie. 2016. « Maladie de Crohn : définition et facteurs favorisants - ameli-santé ». Disponible sur : < http://www.ameli-sante.fr/maladie-de-crohn.html > (Consulté le 21 novembre 2016).

Astra Zeneca. 2016. « MedImmune out-licenses potential medicine for inflammatory diseases to Allergan ». Disponible sur : < https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/medimmune-out-licenses-potential-medicine-for-inflammatory-diseases-to-allergan-03102016.html > (Consulté le 19 janvier 2018).

Aziz, Karim, Delphine Bonnet, et Bertrand Foppa. 2012. *Hepato-gastro-enterologie Chirurgie Digestive*. Elsevier-Masson, 601 p.(Cahier des ECN). ISBN : 978-2-294-09641-9.

Baker, Kenneth F., et John D. Isaacs. 2018. « Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? » *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 77, n°2, p. 175-187.

Baumgart, Daniel C, et Simon R Carding. 2007. « Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology ». *The Lancet*. Vol. 369, n°9573, p. 1627-1640.

Beaugerie, Laurent. 2005. *Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique*. Paris : Medi-text éd., ISBN : 978-2-915400-10-6.

Beaugerie, Laurent, Philippe Seksik, Isabelle Nion-Larmurier, Jean-Pierre Gendre, et Jacques Cosnes. 2006. « Predictors of Crohn's disease ». *Gastroenterology*. Vol. 130, n°3, p. 650-656.

Bhol, Kailash C., Daniel E. Tracey, Brenda R. Lemos, Gregory D. Lyng, Emma C. Erlich, David M. Keane, Michael S. Quesenberry, Amy D. Holdorf, Lisa D. Schlehuber, Shawn A. Clark, et Barbara S. Fox. 2013. « AVX-470: a novel oral anti-TNF antibody with therapeutic potential in inflammatory bowel disease ». *Inflamm. Bowel Dis.* Vol. 19, n°11, p. 2273-2281.

Blétry, Olivier, Jean-Emmanuel Kahn, et Alexandre Somogyi. 2006. *Immunopathologie: réaction inflammatoire*. Paris : Masson, 375 p.(Abrégés. Modules transversaux, 8) ISBN : 978-2-294-01952-4.

Boyapati, Ray, Jack Satsangi, et Gwo Tzer Ho. 2015. « Pathogenesis of Crohn's disease ». *F1000Prime Rep.* [En ligne]. Vol. 7,. Disponible sur : < http://www.f1000.com/prime/reports/b/7/44 > (Consulté le 28 octobre 2016).

Bressler, Brian, Kevin P. Bethel, Ralf Kleef, Sophie L. Reynolds, Simon Sutcliffe, David W. Mullins, et Hal Gunn. 2015. « Site-Specific Immunomodulator: A Novel Treatment for Crohn's Disease ». *Gastroenterol. Res. Pract.* Vol. 2015, p. 231243.

Bristol-Myers Squibb. 2014. *CLAZAKIZUMAB, Final Clinical Study Report for Study IM133005* [En ligne]. Disponible sur : < https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2011-004763-72/1/16727 >

Buchman, A. L., S. Katz, M. Shnaidman, et D. Jacobs. 2006. « Effect of Teduglutide on Patients With Moderate-Severe Crohn's Disease After 8 Weeks of Therapy: A Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *Gastroenterology*. Vol. 131, n°3, p. 949-950.

Buchman, A. L., Seymour Katz, John C. Fang, Charles N. Bernstein, Souheil G. Abou-Assi, et Teduglutide Study Group. 2010. « Teduglutide, a novel mucosally active analog of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) for the treatment of moderate to severe Crohn's disease ». *Inflamm. Bowel Dis.* Vol. 16, n°6, p. 962-973.

Büning, Carsten, Lars Geerdts, Thomas Fiedler, Enno Gentz, Ghyslaine Pitre, Wolf Reuter, Werner Luck, Sabine Buhner, Tomas Molnar, Ferenc Nagy, Janos Lonovics, Axel Dignass, Olfert Landt, Renate Nickel, Janine Genschel, Herbert Lochs, Hartmut H.-J. Schmidt, et Heiko Witt. 2006. « DLG5 variants in inflammatory bowel disease ». *Am. J. Gastroenterol.* Vol. 101, n°4, p. 786-792.

Calypso Biotech. 2017. *Calypso Biotech licenses CALY-001 best-in-class anti-MMP-9 antibody to EA Pharma* [En ligne]. Genève : Disponible sur : < http://www.calypsobiotech.com/site/images/pdf/press-release-calypso-ea-pharma-31mar2017.pdf >

Cao, Yantian, Zhen Ding, Chaoqun Han, Huiying Shi, Lianlian Cui, et Rong Lin. 2017. « Efficacy of Mesenchymal Stromal Cells for Fistula Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Dig. Dis. Sci.* Vol. 62, n°4, p. 851-860.

CDU-HGE (Collégiale des Universitaires en Hépato-Gastro-Entérologie). 2017. « Cours Item 118 ». Disponible sur : < http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item118/site/html/1_2.html > (Consulté le 20 juin 2017).

Chinnadurai, Raghavan, Spencer Ng, Vijayakumar Velu, et Jacques Galipeau. 2015. « Challenges in animal modelling of mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel disease ». *World J. Gastroenterol.* Vol. 21, n°16, p. 4779-4787.

Clinical Trials Register. 2016a. « EudraCT Number 2010-020836-21 - Clinical trial results ». Disponible sur : < https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020836-21/results > (Consulté le 19 février 2018).

---. 2016b. « EudraCT Number 2012-002432-93 - Clinical trial results ». Disponible sur : < https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002432-93/results#endPointsSection > (Consulté le 16 février 2018).

---. 2017. « EudraCT Number 2015-001249-10 - Clinical trial results ». Disponible sur : < https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001249-10/results > (Consulté le 21 février 2018).

ClinicalTrials. 2018a. « A Long Term Extension Trial of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02513459 > (Consulté le 14 février 2018).

---. 2017a. « A Phase 1/2 Study of Repeated Intravenous E6011 Administration in Japanese Subjects With Crohn's Disease ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039063 > (Consulté le 22 février 2018).

---. 2012. « A Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Olokizumab in Patients With Crohn's Disease ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01635621 > (Consulté le 13 février 2018).

---. 2018b. « A Safety Study of Intravenously Administered UTTR1147A in Healthy Volunteers (HVs), Participants With Ulcerative Colitis (UC), and Participants With Crohn's Disease (CD) ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02749630 > (Consulté le 18 février 2018).

---. 2018c. « A Study of Mirikizumab (LY3074828) in Participants With Active Crohn's Disease ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02891226 > (Consulté le 15 février 2018).

---. 2017b. « A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Crohn's Disease Who Responded to Induction Treatment in M16-006 or M15-991 ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105102 > (Consulté le 14 février 2018).

---. 2018d. « A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105128 > (Consulté le 14 février 2018).

---. 2018e. « A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104413 > (Consulté le 14 février 2018).

---. 2017c. « A Study to Assess Whether Etrolizumab is a Safe and Effective Treatment for Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (CD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02394028 > (Consulté le 9 février 2018).

---. 2017d. « A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Subcutaneous Injection of JNJ-64304500 in Healthy Japanese and Caucasian Male Participants ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03002025 > (Consulté le 19 février 2018).

---. 2017e. « AMG 181 in Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01696396 > (Consulté le 9 février 2018).

---. 2018f. « Evaluation of Efficacy and Safety of MEDI2070 in Subjects With Active, Moderate to Severe Crohn's Disease ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574637 > (Consulté le 15 février 2018).

---. 2017f. « Evaluation of PROCHYMAL® Adult Human Stem Cells for Treatment-resistant Moderate-to-severe Crohn's Disease ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482092 > (Consulté le 4 mars 2018).

---. 2018g. « Evaluation of the Safety, Tolerability, and Efficacy of MDGN-002 in Adults With Moderate to Severe Active Crohn's Disease ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03169894 > (Consulté le 22 février 2018).

---. 2017g. « Open-Label Extension and Safety Study for Patients With Crohn's Disease Previously Enrolled in the Etrolizumab Phase III Study GA29144 - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02403323 > (Consulté le 9 février 2018).

---. 2006. « Phase 1 Study of Safety and Biological Effects of C326, an Inhibitor of IL-6, in Crohn's Disease ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00353756 > (Consulté le 13 février 2018).

---. 2018h. « Safety and Efficacy of TJ301 IV in Participants With Active Ulcerative Colitis ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03235752 > (Consulté le 13 février 2018).

---. 2018i. « Safety and Efficacy Study of JNJ-64304500 in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02877134 > (Consulté le 19 février 2018).

---. 2017h. « Safety Study of P28GST Treatment in Crohn's Disease Patients ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02281916 > (Consulté le 22 février 2018).

---. 2018j. « Search of: olokizumab - List Results ». Disponible sur : < https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=olokizumab&cntry=&state=&city=&dist= > (Consulté le 13 février 2018).

Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie. 2015. *Hépato-gastro-entérologie Chirurgie Digestive.* Elsevier-Masson, 438 p.(Les référentiels des Collèges). ISBN : 978-2-294-74227-9.

Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, Laurent Beaugerie, et Harry Sokol. 2014. *Les fondamentaux de la pathologie digestive: enseignement intégré, appareil digestif*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, ISBN : 978-2-294-73118-1.

Colman, Ruben J., et David T. Rubin. 2014. « Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis ». *J. Crohns Colitis*. Vol. 8, n°12, p. 1569-1581.

Colombel, Jean Frédéric, William J. Sandborn, Walter Reinisch, Gerassimos J. Mantzaris, Asher Kornbluth, Daniel Rachmilewitz, Simon Lichtiger, Geert D'Haens, Robert H. Diamond, Delma L. Broussard, Kezhen L. Tang, C. Janneke van der Woude, Paul Rutgeerts, et SONIC Study Group. 2010. « Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease ». *N. Engl. J. Med.* Vol. 362, n°15, p. 1383-1395.

Colombel, Jean-Frédéric, William J. Sandborn, Paul Rutgeerts, Robert Enns, Stephen B. Hanauer, Remo Panaccione, Stefan Schreiber, Dan Byczkowski, Ju Li, Jeffrey D. Kent, et Paul F. Pollack. 2007. « Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial ». *Gastroenterology*. Vol. 132, n°1, p. 52-65.

Cosnes, Jacques, Corinne Gower–Rousseau, Philippe Seksik, et Antoine Cortot. 2011. « Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases ». *Gastroenterology*. Vol. 140, n°6, p. 1785-1794.e4.

CREGG (Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie). 2017. « Crohn's disease activity index (CDAI) ou score de Best - CREGG ». Disponible sur : < https://www.cregg.org/site/mici/outils-mici/122-scores-de-la-maladie-de-crohn/522-crohn-s-disease-activity-index-cdai-ou-score-de-best.html > (Consulté le 12 juin 2017).

Cui, Dejun, Guomei Huang, Daping Yang, Bo Huang, et Bangquan An. 2013. « Efficacy and safety of interferon-gamma-targeted therapy in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials ». *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* Vol. 37, n°5, p. 507-513.

Danese, Silvio, et Julián Panés. 2014. « Development of Drugs to Target Interactions Between Leukocytes and Endothelial Cells and Treatment Algorithms for Inflammatory Bowel Diseases ». *Gastroenterology*. Vol. 147, n°5, p. 981-989.

Danese, Silvio, Séverine Vermeire, Paul Hellstern, Remo Panaccione, Gerhard Rogler, Gerald Fraser, Anna Kohn, Pierre Desreumaux, Rupert W. Leong, Gail M. Comer, Fabio Cataldi, Anindita Banerjee, Mary K. Maguire, Cheryl Li, Natalie Rath, Jean Beebe, et Stefan Schreiber. 2017. « Randomised trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II) ». *Gut*.

Dave, Maneesh, Palashkumar Jaiswal, et Fabio Cominelli. 2017. « Mesenchymal stem/stromal cell therapy for inflammatory bowel disease: an updated review with maintenance of remission ». *Curr. Opin. Gastroenterol.* Vol. 33, n°1, p. 59-68.

Dejaco, Clemens, Conny Lichtenberger, Wolfgang Miehsler, Georg Oberhuber, Friedrich Herbst, Harald Vogelsang, Alfred Gangl, et Walter Reinisch. 2003. « An open-label pilot study of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease ». *Digestion*. Vol. 68, n°2-3, p. 63-70.

Deroux, Anne-Lise, et Patricia Alexeline. 2013. *Médecine interne module 8: réaction inflammatoire, immunopathologie*. Paris : Éd. Vernazobres-Grego, 333 p.(Médecine KB). ISBN : 978-2-8183-0804-2.

Derwa, Y., D. J. Gracie, P. J. Hamlin, et A. C. Ford. 2017. « Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease ». *Aliment. Pharmacol. Ther.* Vol. 46, n°4, p. 389-400.

Desreumaux, Pierre. 2005. « NOD2/CARD15 et maladie de Crohn ». *Gastroenterol. Clin. Biol.* Vol. 29, n°6-7, p. 696-700.

D'Haens, Geert, Filip Baert, Gert van Assche, Philip Caenepeel, Philippe Vergauwe, Hans Tuynman, Martine De Vos, Sander van Deventer, Larry Stitt, Allan Donner, Severine Vermeire, Frank J. Van De Mierop, Jean-Charles R. Coche, Janneke van der Woude, Thomas Ochsenkühn, Ad A. van Bodegraven, Philippe P. Van Hootegem, Guy L. Lambrecht, Fazia Mana, Paul Rutgeerts, Brian G. Feagan, et Daniel Hommes. 2008. « Early combined immunosuppression or conventional management in patients

with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial ». *The Lancet*. Vol. 371, n°9613, p. 660-667.

DigestScience. 2016. « Maladie de Crohn ». Disponible sur : < http://www.digestscience.com/fr/pathologies-digestives/maladie-de-crohn > (Consulté le 25 novembre 2016).

Dignass, A., G. Van Assche, J. O. Lindsay, M. Lémann, J. Söderholm, J. F. Colombel, S. Danese, A. D'Hoore, M. Gassull, F. Gomollón, D. W. Hommes, P. Michetti, C. O'Morain, T. Öresland, A. Windsor, E. F. Stange, et S. P. L. Travis. 2010. « The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management ». *J. Crohns Colitis*. Vol. 4, n°1, p. 28-62.

Dorosz, Philippe, Denis Vital Durand, et Claire Le Jeunne. 2014. *Guide pratique des médicaments*. Paris : Maloine, ISBN : 978-2-224-03343-9.

Dosquet, Christine, et Marie Moreau. 2008. « Cellules souches mésenchymateuses et immunomodulation : intérêt en thérapie cellulaire et risques potentiels ». *Hématologie*. Vol. 14, n°3, p. 189-193.

Driss, V, M El Nady, M Delbeke, C Rousseaux, C Dubuquoy, A Sarazin, S Gatault, A Dendooven, G Riveau, J F Colombel, P Desreumaux, L Dubuquoy, et M Capron. 2016. « The schistosome glutathione S-transferase P28GST, a unique helminth protein, prevents intestinal inflammation in experimental colitis through a Th2-type response with mucosal eosinophils ». *Mucosal Immunol.* Vol. 9, n°2, p. 322-335.

Eisai. 2016. *Eisai presents latest phase I/II data on in-house developed anti-fractalkine antibody E6011* [En ligne]. Tokyo : Disponible sur : < http://www.eisai.com/news/news201640.html > (Consulté le 31 janvier 2018).

European Group for Blood and Marrow Transplantation. 2009. *Cellule souche hématopoïétique, Mobilisation et cytaphérèse : Guide pratique à l'usage des infirmiers et autres professionnels paramédicaux* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.ebmt-swiss-ng.org/files/content/docs/downloads/haematopoietic-stem-cel-mobilisation-and-apheresis-handbook-FR.pdf >

European Medicines Agency. 2016. *Notification of discontinuation of a paediatric development which is covered by an agreed PIP decision* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/11/WC500217128.pdf >

---. 2008. *Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorisation for Cimzia* [En ligne]. London : Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000740/WC500070614.pdf >

---. 2018. *Résumé du Rapport Européen Public d'Evaluation relatif à Alofisel* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004258/WC500246477.pdf >

Farraye, Francis A, David T Rubin, et Sonia Friedman. 2016. *MICI: 49 questions cliniques incontournables*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, ISBN : 978-2-294-74846-2.

Fast Forward Pharmaceuticals. 2016. *Fast Forward Pharmaceuticals Initiates Phase II Pilot Studies in Primary Biliary Cirrhosis and Crohn's Disease with anti-CD40 Monoclonal Antibody* [En ligne]. Utrecht : Disponible sur : < http://ffpharma.com/2014/uploads/news/id5/FFP%20Press%20Release%20030216.pdf >

Faubion, W. A., E. V. Loftus, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, et W. J. Sandborn. 2001. « The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study ». *Gastroenterology*. Vol. 121, n°2, p. 255-260.

Feagan, Brian G., William J. Sandborn, Geert D'Haens, Julián Panés, Arthur Kaser, Marc Ferrante, Edouard Louis, Denis Franchimont, Olivier Dewit, Ursula Seidler, Kyung-Jo Kim, Markus F. Neurath, Stefan Schreiber, Paul Scholl, Chandrasena Pamulapati, Bojan Lalovic, Sudha Visvanathan, Steven J. Padula, Ivona Herichova, Adina Soaita, David B. Hall, et Wulf O. Böcher. 2017. « Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study ». *Lancet Lond. Engl.* Vol. 389, n°10080, p. 1699-1709.

Ferring. 2008. *Ferring and Conaris complete license agreement for new recombinant molecule in gastroenterology* [En ligne]. Saint Prex : Disponible sur : < https://www.ferring.com/en/media/press-releases/ferringplusandplusconarispluscompletepluslicenseplusagreementplusforplusnewplusrecombinantplusmoleculeplusinplusgastroenterology/ >

Forbes, Geoffrey M. 2017. « Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Crohn's Disease ». *Dig. Dis.* Vol. 35, n°1-2, p. 115-122.

Fumery, Mathurin, Luc Dauchet, Cécile Vignal, et Corinne Gower-Rousseau. 2014. « [Epidemiology, risk factors and factors associated with disabling course in inflammatory bowel disease] ». *Rev. Prat.* Vol. 64, n°9, p. 1210-1215.

Galeazzi, M., L. Bazzichi, G. D. Sebastiani, D. Neri, E. Garcia, N. Ravenni, L. Giovannoni, J. Wilton, M. Bardelli, C. Baldi, E. Selvi, A. Iuliano, G. Minisola, R. Caporali, E. Prisco, et S. Bombardieri. 2014. « A phase IB clinical trial with Dekavil (F8-IL10), an immunoregulatory "armed antibody" for the treatment of rheumatoid arthritis, used in combination wilh methotrexate ». *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ*. Vol. 16, n°10, p. 666.

Ganji-Arjenaki, Mahboube, et Mahmoud Rafieian-Kopaei. 2018. « Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review ». *J. Cell. Physiol.* Vol. 233, n°3, p. 2091-2103.

Gazouli, Maria, Gerassimos Mantzaris, Athanassios J Archimandritis, George Nasioulas, et Nicholas P Anagnou. 2005. « Single nucleotide polymorphisms of OCTN1, OCTN2, and DLG5 genes in Greek patients with Crohn's disease ». *World J. Gastroenterol.* Vol. 11, n°47, p. 7525-7530.

Genentech. 2017. « Genentech: Our Pipeline ». Disponible sur : < https://www.gene.com/medical-professionals/pipeline > (Consulté le 18 février 2018).

Goffin, Laurence, Stefania Fagagnini, Alain Vicari, Céline Mamie, Hassan Melhem, Bruce Weder, Christian Lutz, Silvia Lang, Michael Scharl, Gerhard Rogler, Yolande Chvatchko, et Martin Hausmann. 2016. « Anti-MMP-9 Antibody: A Promising Therapeutic Strategy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease Complications with Fibrosis ». *Inflamm. Bowel Dis.* Vol. 22, n°9, p. 2041-2057.

Gower-Rousseau, Corinne, Francis Vasseur, Mathurin Fumery, Guillaume Savoye, Julia Salleron, Luc Dauchet, Dominique Turck, Antoine Cortot, Laurent Peyrin-Biroulet, et Jean Frédéric Colombel. 2013. « Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD) ». *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*. Vol. 45, n°2, p. 89-94.

Grégoire, C., C. Lechanteur, A. Briquet, É. Baudoux, F. Baron, E. Louis, et Y. Beguin. 2017. « Review article: mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases ». *Aliment. Pharmacol. Ther.* Vol. 45, n°2, p. 205-221.

Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). 2017. « Fiche de recueil de CDAI - getaid.org ». Disponible sur : < https://www.getaid.org/images/outils/fiche_recueil_cdai_061112.pdf > (Consulté le 12 juin 2017).

Guidi, Luisa, Giammarco Mocci, Manuela Marzo, et Sergio Rutella. 2008. « Treatment of Crohn's disease with colony-stimulating factors: An overview ». *Ther. Clin. Risk Manag.* Vol. 4, n°5, p. 927-934.

Hanauer, Stephen B., Brian G. Feagan, Gary R. Lichtenstein, Lloyd F. Mayer, S. Schreiber, Jean Frederic Colombel, Daniel Rachmilewitz, Douglas C. Wolf, Allan Olson, Weihang Bao, et Paul Rutgeerts. 2002. « Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial ». *The Lancet*. Vol. 359, n°9317, p. 1541-1549.

Harris, M. Scott, Deborah Hartman, Brenda R. Lemos, Emma C. Erlich, Sharon Spence, Sally Kennedy, Theadore Ptak, Ronald Pruitt, Severine Vermeire, et Barbara S. Fox. 2016. « AVX-470, an Orally Delivered Anti-Tumour Necrosis Factor Antibody for Treatment of Active Ulcerative Colitis: Results of a First-in-Human Trial ». *J. Crohns Colitis*. Vol. 10, n°6, p. 631-640.

Haute Autorité de Santé. 2015. « Haute Autorité de Santé - ENTYVIO (vedolizumab), anti-intégrine α4β7 ». Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008461/fr/entyvio-vedolizumab-anti-integrine-47?xtmc=&xtcr=1 > (Consulté le 3 novembre 2017).

---. 2017a. « Haute Autorité de Santé - HUMIRA (adalimumab), anti-TNFα ». Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1638939/fr/humira-adalimumab-anti-tnf?xtmc=&xtcr=9 > (Consulté le 13 octobre 2017).

---. 2017b. « Haute Autorité de Santé - STELARA (ustékinumab), immunosuppresseur inhibiteur des interleukines ». Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2751848/fr/stelara-ustekinumab-immunosuppresseur-inhibiteur-des-interleukines > (Consulté le 5 novembre 2017).

Hawkey, C. J. 2017. « Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Crohn's Disease: State-of-the-Art Treatment ». *Dig. Dis.* Vol. 35, n°1-2, p. 107-114.

Hawkey, C. J., Matthieu Allez, Miranda M. Clark, Myriam Labopin, James O. Lindsay, Elena Ricart, Gerhard Rogler, Montserrat Rovira, Jack Satsangi, Silvio Danese, Nigel Russell, John Gribben, Peter Johnson, Jerome Larghero, Catherine Thieblemont, Sandro Ardizzone, Daan Dierickx, Adalberto Ibatici, Timothy Littlewood, Francesco Onida, Urs Schanz, Severine Vermeire, Jean-Frederic Colombel, Jean-Paul Jouet, Elizabeth Clark, Riccardo Saccardi, Alan Tyndall, Simon Travis, et Dominique Farge. 2015. « Autologous Hematopoetic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial ». *JAMA*. Vol. 314, n°23, p. 2524-2534.

Helmby, Helena. 2015. « Human helminth therapy to treat inflammatory disorders- where do we stand? » *BMC Immunol.* [En ligne]. Vol. 16,. Disponible sur : < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374592/ > (Consulté le 7 mars 2018).

Hommes, D W, T L Mikhajlova, S Stoinov, D Štimac, B Vucelic, J Lonovics, M Zákuciová, G D'Haens, G Van Assche, S Ba, S Lee, et T Pearce. 2006. « Fontolizumab, a humanised anti-interferon γ antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease ». *Gut*. Vol. 55, n°8, p. 1131-1137.

Hueber, Wolfgang, Bruce E. Sands, Steve Lewitzky, Marc Vandemeulebroecke, Walter Reinisch, Peter D. R. Higgins, Jan Wehkamp, Brian G. Feagan, Michael D. Yao, Marek Karczewski, Jacek Karczewski, Nicole Pezous, Stephan Bek, Gerard Bruin, Bjoern Mellgard, Claudia Berger, Marco Londei, Arthur P. Bertolino, Gervais Tougas, Simon P. L. Travis, et Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. 2012. « Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial ». *Gut*. Vol. 61, n°12, p. 1693-1700.

Hugot, Jean-Pierre, Corinne Alberti, Dominique Berrebi, Edouard Bingen, et Jean-Pierre Cézard. 2003. « Crohn's disease: the cold chain hypothesis ». *Lancet Lond. Engl.* Vol. 362, n°9400, p. 2012-2015.

Hugot, Jean-Pierre, et Jérôme Viala. 2016. *Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien* [En ligne]. *FMC-HGE*. Disponible sur : < http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/ > (Consulté le 5 septembre 2016).

Imai, Toshio, et Nobuyuki Yasuda. 2016. « Therapeutic intervention of inflammatory/immune diseases by inhibition of the fractalkine (CX3CL1)-CX3CR1 pathway ». *Inflamm. Regen.* Vol. 36, p. 9.

Israeli, Eran, et Yaron Ilan. 2010. « Oral administration of Alequel, a mixture of autologous colon-extracted proteins for the treatment of Crohn's disease ». *Ther. Adv. Gastroenterol.* Vol. 3, n°1, p. 23-30.

Israeli, Eran, Ehud Zigmond, Gadi Lalazar, Athalia Klein, Nilla Hemed, Eran Goldin, et Yaron Ilan. 2015. « Oral mixture of autologous colon-extracted proteins for the Crohn's disease: A double-blind trial ». *World J. Gastroenterol.* Vol. 21, n°18, p. 5685-5694.

Ito, Hiroaki, Masakazu Takazoe, Yoshihiro Fukuda, Toshifumi Hibi, Kazuo Kusugami, Akira Andoh, Takayuki Matsumoto, Takehira Yamamura, Junichi Azuma, Norihiro Nishimoto, Kazuyuki Yoshizaki, Takashi Shimoyama, et Tadamitsu Kishimoto. 2004. « A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease ». *Gastroenterology*. Vol. 126, n°4, p. 989-996; discussion 947.

Jairath, Vipul, Reena Khanna, et Brian G. Feagan. 2017. « Alicaforsen for the treatment of inflammatory bowel disease ». *Expert Opin. Investig. Drugs*. Vol. 26, n°8, p. 991-997.

Jantchou, Prévost, Elisabeth Monnet, et Franck Carbonnel. 2008. « Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus) ». *Datarevues03998320003006-7859* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.em-consulte.com/en/article/129935 > (Consulté le 6 septembre 2016).

Jantchou, Prévost, Sophie Morois, Françoise Clavel-Chapelon, Marie-Christine Boutron-Ruault, et Franck Carbonnel. 2010. « Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study ». *Am. J. Gastroenterol.* Vol. 105, n°10, p. 2195-2201.

Jia, Wenjing, Rebekah N Whitehead, Lesley Griffiths, Claire Dawson, Rosemary H Waring, David B Ramsden, John O Hunter, et Jeffrey A Cole. 2010. « Is the abundance of Faecalibacterium prausnitzii relevant to Crohn's disease? » *Fems Microbiol. Lett.* Vol. 310, n°2, p. 138-144.

JYANT Technologies. 2016. « JYANT Technologies | Product Pipeline ». Disponible sur : < http://jyanttech.com/index.php?/pipeline > (Consulté le 10 février 2018).

Kasran, A., L. Boon, C. H. Wortel, R. A. Hogezand, S. Schreiber, E. Goldin, M. Boer, K. Geboes, P. Rutgeerts, et J. L. Ceuppens. 2005. « Safety and tolerability of antagonist anti-human CD40 Mab ch5D12 in patients with moderate to severe Crohn's disease ». *Aliment. Pharmacol. Ther.* Vol. 22, n°2, p. 111-122.

Katsanos, Konstantinos H., et Konstantinos A. Papadakis. 2017. « Inflammatory Bowel Disease: Updates on Molecular Targets for Biologics ». *Gut Liver*. Vol. 11, n°4, p. 455-463.

Kelsen, Judith R., Joel Rosh, Mel Heyman, Harland S. Winter, George Ferry, Stanley Cohen, Petar Mamula, et Robert N. Baldassano. 2010. « Phase I trial of sargramostim in pediatric Crohn's disease ». *Inflamm. Bowel Dis.* Vol. 16, n°7, p. 1203-1208.

Kirchgesner, J., M. Lemaitre, A. Rudnichi, A. Racine, M. Zureik, F. Carbonnel, et R. Dray-Spira. 2017. « Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009–2014 ». *Aliment. Pharmacol. Ther.* Vol. 45, n°1, p. 37-49.

Körner, Meike, Ruth Rehmann, et Jean Claude Reubi. 2012. « GLP-2 receptors in human disease: high expression in gastrointestinal stromal tumors and Crohn's disease ». *Mol. Cell. Endocrinol.* Vol. 364, n°1-2, p. 46-53.

Korzenik, J. R., et B. K. Dieckgraefe. 2005. « An open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease ». *Aliment. Pharmacol. Ther.* Vol. 21, n°4, p. 391-400.

Kuenzig, M. Ellen, Ali Rezaie, Cynthia H. Seow, Anthony R. Otley, A. Hillary Steinhart, Anne Marie Griffiths, Gilaad G. Kaplan, et Eric I. Benchimol. 2014. « Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease ». *Cochrane Database Syst. Rev.* n°8, p. CD002913.

Kyowa Hakko Kirin. 2016. *Kyowa Hakko Kirin Entered into an Agreement with Medgenics for the Clinical Development of anti-LIGHT Monoclonal Antibody* [En ligne]. Tokyo : Disponible sur : < http://www.kyowa-kirin.com/news_releases/2016/pdf/e20160606_02.pdf >

Laffin, M., et K. L. Madsen. 2017. « Fecal Microbial Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Movement Too Big to Be Ignored ». *Clin. Pharmacol. Ther.* Vol. 102, n°4, p. 588-590.

Lamoril, J., J. -C. Deybach, et P. Bouizegarène. 2007. « Maladie de Crohn et génétique : connaissances actuelles ». *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* Vol. 22, n°3, p. 137-150.

Landman, C., et E. Quévrain. 2016. « [Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications] ». *Rev. Médecine Interne Fondée Par Société Natl. Francaise Médecine Interne*. Vol. 37, n°6, p. 418-423.

Lemaitre, Magali, Julien Kirchgesner, Annie Rudnichi, Fabrice Carrat, Mahmoud Zureik, Franck Carbonnel, et Rosemary Dray-Spira. 2017. « Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease ». *JAMA*. Vol. 318, n°17, p. 1679-1686.

Li, Lin-Jing, Chen Gong, Mei-Hua Zhao, et Bai-Sui Feng. 2014. « Role of interleukin-22 in inflammatory bowel disease ». *World J. Gastroenterol. WJG*. Vol. 20, n°48, p. 18177-18188.

Lichtenstein, Gary R., Maria T. Abreu, Russell Cohen, William Tremaine, et American Gastroenterological Association. 2006. « American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease ». *Gastroenterology*. Vol. 130, n°3, p. 940-987.

Lilly. 2018. « Lilly Crohn's Disease Clinical Trial AMAG - Lilly TrialGuide.com ». Disponible sur : < https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies/crohn-s-disease/AMAG > (Consulté le 15 février 2018).

Lindsay, James O., Mathieu Allez, Miranda Clark, Myriam Labopin, Elenor Ricart, Gerhard Rogler, Montserrat Rovira, Jack Satsangi, Dominique Farge, Christopher J. Hawkey, ASTIC trial group, European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party, et European Crohn's and Colitis Organisation. 2017. « Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial ». *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* Vol. 2, n°6, p. 399-406.

Liu, Xiaoqin, Yili Wu, Fang Li, et Dongfeng Zhang. 2015. « Dietary fiber intake reduces risk of inflammatory bowel disease: result from a meta-analysis ». *Nutr. Res. N. Y. N*. Vol. 35, n°9, p. 753-758.

Lobatón, T., S. Vermeire, G. Van Assche, et P. Rutgeerts. 2014. « Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease ». *Aliment. Pharmacol. Ther.* Vol. 39, n°6, p. 579-594.

Louis, Edouard, et Philippe Marteau. 2010. *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*. Rueil-Malmaison : Doin éditeurs, ISBN : 978-2-7040-1278-7.

Louis, Edouard, Jean-Yves Mary, Gwenola Vernier-Massouille, Jean-Charles Grimaud, Yoram Bouhnik, David Laharie, Jean-Louis Dupas, Hélène Pillant, Laurence Picon, Michel Veyrac, Mathurin Flamant, Guillaume Savoye, Raymond Jian, Martine Devos, Raphaël Porcher, Gilles Paintaud, Eric Piver, Jean-Frédéric Colombel, Marc Lemann, et Groupe D'etudes Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives. 2012. « Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped ». *Gastroenterology*. Vol. 142, n°1, p. 63-70.e5; quiz e31.

Louis, Reenaers, Meuwis, Van Kemseke, Latour, Chapelier, Wertz, Coïmbra, Meunier, et Belaiche. 2012. « Quinze ans d'anti-TNF dans la maladie de Crohn : comment tirer le meilleur de cette révolution thérapeutique ? » *Rev. Médicale Liège* [En ligne]. Vol. 67,. Disponible sur : < http://www.rmlg.ulg.ac.be/aboel.php?num_id=2276&langue=FR > (Consulté le 31 janvier 2016).

MacDonald, John K, Tran M Nguyen, Reena Khanna, et Antje Timmer. 2016. « Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease ». Dans : *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. John Wiley & Sons, Ltd, Disponible sur : < http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007572.pub3/abstract > (Consulté le 18 septembre 2017).

Mannon, Peter J. 2011. « Remestemcel-L: human mesenchymal stem cells as an emerging therapy for Crohn's disease ». *Expert Opin. Biol. Ther.* Vol. 11, n°9, p. 1249-1256.

Martineau, C., B. Flourié, P. Wils, T. Vaysse, R. Altwegg, A. Buisson, A. Amiot, G. Pineton de Chambrun, V. Abitbol, M. Fumery, X. Hébuterne, S. Viennot, D. Laharie, L. Beaugerie, S. Nancey, H. Sokol, et the Goli-Crohn Study Group. 2017. « Efficacy and safety of golimumab in Crohn's disease: a French national retrospective study ». *Aliment. Pharmacol. Ther.* Vol. 46, n°11-12, p. 1077-1084.

Martínez-Montiel, MP, B Casis-Herce, GJ Gómez-Gómez, A Masedo-González, C Yela-San Bernardino, C Piedracoba, et G Castellano-Tortajada. 2015. « Pharmacologic therapy for inflammatory bowel disease refractory to steroids ». *Clin. Exp. Gastroenterol.* Vol. 8, p. 257-269.

de Mattos, Bruno Rafael Ramos, Maellin Pereira Gracindo Garcia, Julia Bier Nogueira, Lisiery Negrini Paiatto, Cassia Galdino Albuquerque, Caique Lopes Souza, Luís Gustavo Romani Fernandes, Wirla Maria da Silva Cunha Tamashiro, et Patricia Ucelli Simioni. 2015. « Inflammatory Bowel Disease: An Overview of Immune Mechanisms and Biological Treatments ». *Mediators Inflamm.* [En ligne]. Vol. 2015,. Disponible sur : < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539174/ > (Consulté le 1 février 2016).

McLean, Leon P., et Raymond K. Cross. 2016. « Integrin antagonists as potential therapeutic options for the treatment of Crohn's disease ». *Expert Opin. Investig. Drugs*. Vol. 25, n°3, p. 263-273.

Mennecier, Didier. 2016. « Maladie de Crohn : Frequence ». Disponible sur : < http://hepatoweb.com/Crohn-Frequence.php > (Consulté le 21 novembre 2016).

Miheller, Pal, Agnes Anna Csontos, Zsuzsanna Vegh, András Gelley, et Peter L. Lakatos. 2015. « Novel Drug Therapies for the Treatment of Crohn's Disease ». *J. Gastrointest. Dig. Syst.* [En ligne]. Vol. 05, n°03,. Disponible sur : < https://www.omicsonline.org/open-access/novel-drug-therapies-for-the-treatment-of-crohns-disease-2161-069X-1000297.php?aid=54511 > (Consulté le 8 décembre 2017).

Ministère des solidarités et de la santé. 2017. *Note d'information N°DGS/PP2/DSS/1C/DGOS/PF2/2017/289 du 4 ctobre 2017 relative à la poursuite du financement dérogatoire de la spécialité ENTYVIO®(védolizumab) dans le traitement de la maladie de Crohn prévu par l'instruction N°DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/2017/156 du 5 mai 2017 et la note d'information N°DGS/PP2/DSS/1C/DGOS/PF2/2017/ 220 du 5 juillet 2017* [En ligne]. Disponible sur : < http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/10/cir_42709.pdf >

Moulis, Guillaume, Laurent Sailler, et Jean-Louis Montastruc. 2011. « Tocilizumab : le point sur un nouveau médicament ». *Médecine Thérapeutique*. Vol. 17, n°1, p. 23-33.

Naser, Saleh A, Melissa Arce, Anam Khaja, Marlene Fernandez, Najih Naser, Sammer Elwasila, et Saisathya Thanigachalam. 2012. « Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis ». *World J. Gastroenterol. WJG*. Vol. 18, n°5, p. 412-424.

Neovacs. 2012. *Final results of the phase II study in Crohn's* [En ligne]. Paris : Disponible sur : < http://neovacs.fr/wp-content/uploads/pr-20-11-12.pdf > (Consulté le 17 janvier 2018).

---. 2014. *Neovacs annonce les résultats de l'étude de phase IIb du TNF-Kinoide en polyarthrite rhumatoïde et fait le point sur son programme clinique* [En ligne]. Paris : Disponible sur : < http://neovacs.fr/wp-content/uploads/cp-16-12-14.pdf >

---. 2011. *Towards a new therapeutic approach for Crohn's Disease: Phase I/II results demonstrate the potential for the TNF-Kinoid in this inflammatory bowel disease. – Neovacs* [En ligne]. Disponible sur : < http://neovacs.fr/wp-content/uploads/pr-25-2-11.pdf > (Consulté le 17 janvier 2018).

Noble, C. L., E. R. Nimmo, H. Drummond, L. Smith, I. D. R. Arnott, et J. Satsangi. 2005. « DLG5 variants do not influence susceptibility to inflammatory bowel disease in the Scottish population ». *Gut*. Vol. 54, n°10, p. 1416-1420.

Observatoire National des MICI. 2017. *Les MICI dans l'ALD 24 : les données 2013 – Observatoire National des MICI* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.observatoire-crohn-rch.fr/bibliotheque-de-donnees/infographies/les-mici-dans-lald-24-les-donnees-2013/ > (Consulté le 27 septembre 2017).

Osiris Therapeutics. 2017. « Osiris Therapeutics Inc. | Products - Prochymal for the Treatment of Crohn's disease ». Disponible sur : < http://osiris.com/OLD/prod_crohns.php > (Consulté le 4 mars 2018).

Panaccione, Remo, William J. Sandborn, Glenn L. Gordon, Scott D. Lee, Alan Safdi, Shahriar Sedghi, Brian G. Feagan, Stephen Hanauer, Walter Reinisch, John F. Valentine, Bidan Huang, et Roberto Carcereri. 2015. « Briakinumab for treatment of Crohn's disease: results of a randomized trial ». *Inflamm. Bowel Dis.* Vol. 21, n°6, p. 1329-1340.

Panés, Julián, Damián García-Olmo, Gert Van Assche, Jean Frederic Colombel, Walter Reinisch, Daniel C. Baumgart, Axel Dignass, Maria Nachury, Marc Ferrante, Lili Kazemi-Shirazi, Jean C. Grimaud, Fernando de la Portilla, Eran Goldin, Marie Paule Richard, Anne Leselbaum, Silvio Danese, et ADMIRE CD Study Group Collaborators. 2016. « Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial ». *Lancet Lond. Engl.* Vol. 388, n°10051, p. 1281-1290.

ParImmune. 2017. *Millenary parasite molecules for innovative immunotherapeutics using parasite subunits* [En ligne]. Disponible sur : < https://www.parimmune.com/ > (Consulté le 2 février 2018).

Philandrianos, Cécile, Mélanie Serrero, Fanny Grimaud, Jérémy Magalon, Carine Visée, Mélanie Velier, Pauline Francois, Pierre Orsoni, Guy Magalon, Jean-Charles Grimaud, Ariadne Desjeux, Julie Véran, et Florence Sabatier. 2018. « First clinical case report of local microinjection of autologous fat and adipose-derived stromal vascular fraction for perianal fistula in Crohn's disease ». *Stem Cell Res. Ther.* [En ligne]. Vol. 9,. Disponible sur : < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5764003/ > (Consulté le 14 avril 2018).

Philogen. 2017. « DEKAVIL (F8-IL10) - Philogen - innovating targeting ». Disponible sur : < http://www.philogen.com/en/products/dekavil-f8-il10_14.html > (Consulté le 26 janvier 2018).

Pochard, Camille, Sabrina Coquenlorge, Julie Jaulin, Nicolas Cenac, Nathalie Vergnolle, Guillaume Meurette, Marie Freyssinet, Michel Neunlist, et Malvyne Rolli-Derkinderen. 2016. « Defects in 15-HETE

Production and Control of Epithelial Permeability by Human Enteric Glial Cells From Patients With Crohn's Disease ». *Gastroenterology*. Vol. 150, n°1, p. 168-180.

Pugnet, Grégory, Christina Castilla-Llorente, Mathieu Puyade, Louis Terriou, Manuela Badoglio, Christophe Deligny, Perrine Guillaume-Jugnot, Céline Labeyrie, Ilham Benzidia, Hélène Faivre, Pauline Lansiaux, Zora Marjanovic, Jean-Henri Bourhis, Catherine Faucher, Sabine Furst, Anne Huynh, Thierry Martin, Patrick Vermersch, Ibrahim Yakoub-Agha, et Dominique Farge. 2017. « Indications et suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) ». *Bull. Cancer (Paris)*. Vol. 104, n°12, Supplement, p. S169-S180.

Qiu, Xiao, Jue-Rong Feng, Li-Ping Chen, Shi Liu, Meng Zhang, Zhou Zhou, Jing Liu, et Qiu Zhao. 2017. « Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem cell therapy for refractory Crohn's disease ». *Medicine (Baltimore)* [En ligne]. Vol. 96, n°26,. Disponible sur : < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5500090/ > (Consulté le 26 février 2018).

Quévrain, E., M. A. Maubert, C. Michon, F. Chain, R. Marquant, J. Tailhades, S. Miquel, L. Carlier, L. G. Bermúdez-Humarán, B. Pigneur, O. Lequin, P. Kharrat, G. Thomas, D. Rainteau, C. Aubry, N. Breyner, C. Afonso, S. Lavielle, J.-P. Grill, G. Chassaing, J. M. Chatel, G. Trugnan, R. Xavier, P. Langella, H. Sokol, et P. Seksik. 2015. « Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease ». *Gut*.

QuIBD. 2017. *Crohn's Disease Clinical Trial | Investigational New Crohn's Treatment* [En ligne]. *IBD Clin. Trial New Treat. Medicat. Options*. Disponible sur : < https://www.quibd.com/crohns-disease/clinical-trial-experience-in-crohns-disease/ > (Consulté le 22 février 2018).

Reinisch, W., D. W. Hommes, G. Van Assche, J.-F. Colombel, J.-P. Gendre, B. Oldenburg, A. Teml, K. Geboes, H. Ding, L. Zhang, M. Tang, M. Cheng, S. J. H. van Deventer, P. Rutgeerts, et T. Pearce. 2006. « A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease ». *Gut*. Vol. 55, n°8, p. 1138-1144.

Reinisch, Walter, Williem de Villiers, László Bene, László Simon, István Rácz, Seymour Katz, István Altorjay, Brian Feagan, Dennis Riff, Charles N. Bernstein, Daniel Hommes, Paul Rutgeerts, Antoine Cortot, Michael Gaspari, May Cheng, Tillman Pearce, et Bruce E. Sands. 2010. « Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study ». *Inflamm. Bowel Dis.* Vol. 16, n°2, p. 233-242.

Roche. 2017. *New data suggest Roche's etrolizumab can provide clinically meaningful improvements in the treatment of two of the most common forms of inflammatory bowel disease* [En ligne]. Basel : Disponible sur : < https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2017-10-31.htm > (Consulté le 9 février 2018).

Rook, G. a. W., V. Adams, J. Hunt, R. Palmer, R. Martinelli, et L. Rosa Brunet. 2004. « Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders ». *Springer Semin. Immunopathol.* Vol. 25, n°3-4, p. 237-255.

Roth, Lee, John K MacDonald, John WD McDonald, et Nilesh Chande. 2011. « Sargramostim (GM-CSF) for induction of remission in Crohn's disease ». Dans : *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. John Wiley & Sons, Ltd, Disponible sur : < http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008538.pub2/abstract > (Consulté le 22 janvier 2018).

Sandborn, W. J., S. B. Hanauer, P. Rutgeerts, R. N. Fedorak, M. Lukas, D. G. MacIntosh, R. Panaccione, D. Wolf, J. D. Kent, B. Bittle, J. Li, et P. F. Pollack. 2007. « Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial ». *Gut*. Vol. 56, n°9, p. 1232-1239.

Sandborn, William J., Jean-Frederic Colombel, Bruce E. Sands, Paul Rutgeerts, Stephan R. Targan, Remo Panaccione, Brian Bressler, Karl Geboes, Stefan Schreiber, Richard Aranda, Sheila Gujrathi, Allison Luo, Yun Peng, Luisa Salter-Cid, et Stephen B. Hanauer. 2012. « Abatacept for Crohn's disease and ulcerative colitis ». *Gastroenterology*. Vol. 143, n°1, p. 62-69.e4.

Sandborn, William J., Marcoli Cyrille, Mark Berner Hansen, Brian G. Feagan, Edward V. Loftus, Severine Vermeire, Martha L Cruz, May Mo, Barbara A. Sullivan, et Walter Reinisch. 2017. « Su1924 - Efficacy and Safety of Abrilumab (AMG 181/MEDI 7183) Therapy for Moderate to Severe Crohn's Disease ». *Gastroenterology*. Vol. 152, n°5, Supplement 1, p. S598.

Sandborn, William J., Brian G. Feagan, Paul Rutgeerts, Stephen Hanauer, Jean-Frédéric Colombel, Bruce E. Sands, Milan Lukas, Richard N. Fedorak, Scott Lee, Brian Bressler, Irving Fox, Maria Rosario, Serap Sankoh, Jing Xu, Kristin Stephens, Catherine Milch, Asit Parikh, et GEMINI 2 Study Group. 2013. « Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease ». *N. Engl. J. Med.* Vol. 369, n°8, p. 711-721.

Sandborn, William J., Scott D. Lee, Dino Tarabar, Edouard Louis, Maria Klopocka, Jochen Klaus, Walter Reinisch, Xavier Hébuterne, Dong-Il Park, Stefan Schreiber, Satyaprakash Nayak, Alaa Ahmad, Anindita Banerjee, Lisa S. Brown, Fabio Cataldi, Kenneth J. Gorelick, John B. Cheng, Mina Hassan-Zahraee, Robert Clare, et Geert R. D'Haens. 2017. « Phase II evaluation of anti-MAdCAM antibody PF-00547659 in the treatment of Crohn's disease: report of the OPERA study ». *Gut*.

Sandborn, William J., Paul Rutgeerts, Jean-Frédéric Colombel, Subrata Ghosh, Robert Petryka, Bruce E. Sands, Pranab Mitra, et Allison Luo. 2017. « Eldelumab [anti-interferon-γ-inducible protein-10 antibody] Induction Therapy for Active Crohn's Disease: a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Phase IIa Study ». *J. Crohns Colitis*. Vol. 11, n°7, p. 811-819.

Sands, Bruce E., Frank H. Anderson, Charles N. Bernstein, William Y. Chey, Brian G. Feagan, Richard N. Fedorak, Michael A. Kamm, Joshua R. Korzenik, Bret A. Lashner, Jane E. Onken, Daniel Rachmilewitz, Paul Rutgeerts, Gary Wild, Douglas C. Wolf, Paul A. Marsters, Suzanne B. Travers, Marion A. Blank, et Sander J. van Deventer. 2004. « Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease ». *N. Engl. J. Med.* Vol. 350, n°9, p. 876-885.

Sands, Bruce E., Jingjing Chen, Brian G. Feagan, Mark Penney, William A. Rees, Silvio Danese, Peter D. R. Higgins, Paul Newbold, Raffaella Faggioni, Kaushik Patra, Jing Li, Paul Klekotka, Chris Morehouse, Erik Pulkstenis, Jörn Drappa, René van der Merwe, et Robert A. Gasser. 2017. « Efficacy and Safety of MEDI2070, an Antibody Against Interleukin 23, in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease: A Phase 2a Study ». *Gastroenterology*. Vol. 153, n°1, p. 77-86.e6.

Sands, Bruce E., Brian G. Feagan, Paul Rutgeerts, Jean-Frédéric Colombel, William J. Sandborn, Richmond Sy, Geert D'Haens, Shomron Ben-Horin, Jing Xu, Maria Rosario, Irving Fox, Asit Parikh, Catherine Milch, et Stephen Hanauer. 2014. « Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed ». *Gastroenterology*. Vol. 147, n°3, p. 618-627.e3.

Sanofi. 2009. *Sanofi-aventis et Kyowa Hakko Kirin signent un accord de collaboration et de licence sur un anticorps monoclonal humain anti-LIGHT* [En ligne]. Paris : Disponible sur : < http://www.sanofi.at/l/at/de/download.jsp?file=CC108812-BAF1-4EDC-84C9-592212F1A701.pdf >

Schreiber, Stefan. 2011. « Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease ». *Ther. Adv. Gastroenterol.* Vol. 4, n°6, p. 375-389.

Schwager, Kathrin, Manuela Kaspar, Frank Bootz, Roberto Marcolongo, Erberto Paresce, Dario Neri, et Eveline Trachsel. 2009. « Preclinical characterization of DEKAVIL (F8-IL10), a novel clinical-stage immunocytokine which inhibits the progression of collagen-induced arthritis ». *Arthritis Res. Ther.* Vol. 11, n°5, p. R142.

Seres Therapeutics. 2017. *Seres Therapeutics Reports Positive Topline Results from SER-287 Phase 1b Study in Patients with Ulcerative Colitis* [En ligne]. Cambridge : Disponible sur : < http://ir.serestherapeutics.com/phoenix.zhtml?c=254006&p=irol-newsArticle&ID=2303923 > (Consulté le 30 janvier 2018).

Sibilia, Jean. 2016. *Immunothérapies ciblées: maladies inflammatoires et auto-immunes*. Paris : Lavoisier Médecine Sciences, ISBN : 978-2-257-20668-8.

Sigalet, David L., Dragan Kravarusic, Decker Butzner, Bolette Hartmann, Jens J. Holst, et Jon Meddings. 2013. « A pilot study examining the relationship among Crohn disease activity, glucagon-like peptide-2 signalling and intestinal function in pediatric patients ». *Can. J. Gastroenterol. J. Can. Gastroenterol.* Vol. 27, n°10, p. 587-592.

Sipahi, Aytan Miranda, et Daniel Machado Baptista. 2017. « Helminths as an alternative therapy for intestinal diseases ». *World J. Gastroenterol.* Vol. 23, n°33, p. 6009-6015.

SNFGE (Société Savante Française de Gastro-Entérologie). 2017. « Maladie de Crohn | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive ». Disponible sur : < http://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn > (Consulté le 27 mai 2017).

Sokol, Harry, Valentin Leducq, Hugues Aschard, Hang-Phuong Pham, Sarah Jegou, Cecilia Landman, David Cohen, Giuseppina Liguori, Anne Bourrier, Isabelle Nion-Larmurier, Jacques Cosnes, Philippe Seksik, Philippe Langella, David Skurnik, Mathias L. Richard, et Laurent Beaugerie. 2016. « Fungal microbiota dysbiosis in IBD ». *Gut*. p. gutjnl-2015-310746.

Sokol, Harry, Bénédicte Pigneur, Laurie Watterlot, Omar Lakhdari, Luis G. Bermúdez-Humarán, Jean-Jacques Gratadoux, Sébastien Blugeon, Chantal Bridonneau, Jean-Pierre Furet, Gérard Corthier, Corinne Grangette, Nadia Vasquez, Philippe Pochart, Germain Trugnan, Ginette Thomas, Hervé M. Blottière, Joël Doré, Philippe Marteau, Philippe Seksik, et Philippe Langella. 2008. « Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients ». *Proc. Natl. Acad. Sci.* Vol. 105, n°43, p. 16731-16736.

Spear, Paul, Ming-Ru Wu, Marie-Louise Sentman, et Charles L. Sentman. 2013. « NKG2D ligands as therapeutic targets ». *Cancer Immun.* [En ligne]. Vol. 13,. Disponible sur : < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700746/ > (Consulté le 19 février 2018).

Stidham, R. W., T. C. H. Lee, P. D. R. Higgins, A. R. Deshpande, D. A. Sussman, A. G. Singal, B. J. Elmunzer, S. D. Saini, S. Vijan, et A. K. Waljee. 2014. « Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease ». *Aliment. Pharmacol. Ther.* Vol. 39, n°12, p. 1349-1362.

Stoll, Monika, Brit Corneliussen, Christine M. Costello, Georg H. Waetzig, Bjorn Mellgard, W. Andreas Koch, Philip Rosenstiel, Mario Albrecht, Peter J. P. Croucher, Dirk Seegert, Susanna Nikolaus, Jochen Hampe, Thomas Lengauer, Stefan Pierrou, Ulrich R. Foelsch, Christopher G. Mathew, Maria Lagerstrom-Fermer, et Stefan Schreiber. 2004. « Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease ». *Nat. Genet.* Vol. 36, n°5, p. 476-480.

Takazoe, Masakazu, Toshiyuki Matsui, Satoshi Motoya, Takayuki Matsumoto, Toshifumi Hibi, et Mamoru Watanabe. 2009. « Sargramostim in patients with Crohn's disease: results of a phase 1-2 study ». *J. Gastroenterol.* Vol. 44, n°6, p. 535-543.

Takeda. 2017. *Takeda and TiGenix announce that Cx601 (darvadstrocel) has received a positive CHMP opinion to treat complex perianal fistulas in Crohn's disease* [En ligne]. Osaka, Leuven : Disponible sur : < https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2017/takeda-and-tigenix-announce-that-cx601-darvadstrocel-has-received-a-positive-chmp-opinion-to-treat-complex-perianal-fistulas-in-crohns-disease/ >

Targan, Stephan R., Brian Feagan, Severine Vermeire, Remo Panaccione, Gil Y. Melmed, Carol Landers, Dalin Li, Chris Russell, Richard Newmark, Nan Zhang, Yun Chon, Yi-Hsiang Hsu, Shao-Lee Lin, et Paul Klekotka. 2016. « A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease ». *Am. J. Gastroenterol.* Vol. 111, n°11, p. 1599-1607.

Tieng, Vannary, Ryad Tamouza, Nicolas Dulphy, Matthieu Allez, Anne Janin, Dominique Charron, et Antoine Toubert. 2003. « Le récepteur NKG2D et ses ligands (MIC et autres molécules) : un mécanisme d'activation de la réponse immune au cours de processus tumoraux ou infectieux ». *Hématologie*. Vol. 9, n°1, p. 37-42.

Tiziana. 2017. *Publication of Research Article on Foralumab, a fully human anti-CD3 antibody being developed as an oral therapy for NASH and autoimmune disease* [En ligne]. Londres : Disponible sur : < https://www.tizianalifesciences.com/single-post/2017/07/28/Publication-of-Research-Article-on-Foralumab-a-Fully-Human-Anti-CD3-Antibody-Being-Developed-as-an-Oral-Therapy-for-NASH-and-Autoimmune-Diseases >

Török, H-P, J Glas, L Tonenchi, P Lohse, B Müller-Myhsok, O Limbersky, C Neugebauer, F Schnitzler, J Seiderer, C Tillack, S Brand, G Brünnler, P Jagiello, J T Epplen, T Griga, W Klein, U Schiemann, M Folwaczny, T Ochsenkühn, et C Folwaczny. 2005. « Polymorphisms in the DLG5 and OCTN cation transporter genes in Crohn's disease ». *Gut*. Vol. 54, n°10, p. 1421-1427.

Tsianos, Epameinondas V, Konstantinos H Katsanos, et Vasileios E Tsianos. 2011. « Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease ». *World J. Gastroenterol. WJG*. Vol. 17, n°48, p. 5246-5259.

UCB. 2013. *UCB cède à R-Pharm son droit d'exploitation sur l'olokizumab* [En ligne]. Bruxelles : Disponible sur : < https://www.ucb.com/_up/ucb_com_presscenter/documents/UCB_OkzPartnering_FR.pdf >

Uranga, José Antonio, Visitación López-Miranda, Felipe Lombó, et Raquel Abalo. 2016. « Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease ». *Pharmacol. Rep. PR*. Vol. 68, n°4, p. 816-826.

Vadstrup, Kasper, et Flemming Bendtsen. 2017. « Anti-NKG2D mAb: A New Treatment for Crohn's Disease? » *Int. J. Mol. Sci.* [En ligne]. Vol. 18, n°9,. Disponible sur : < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618646/ > (Consulté le 2 février 2018).

Van Assche, Gert, Axel Dignass, Julian Panes, Laurent Beaugerie, John Karagiannis, Mathieu Allez, Thomas Ochsenkühn, Tim Orchard, Gerhard Rogler, Edouard Louis, Limas Kupcinskas, Gerassimos Mantzaris, Simon Travis, et Eduard Stange. 2010. « The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis ». *J. Crohns Colitis*. Vol. 4, n°1, p. 7-27.

Varyani, Fumi, John O. Fleming, et Rick M. Maizels. 2017. « Helminths in the gastrointestinal tract as modulators of immunity and pathology ». *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* Vol. 312, n°6, p. G537-G549.

VHsquared. 2017a. *First patients entered into Phase II trial of VHsquared's lead Vorabody product V565* [En ligne]. Cambridge : Disponible sur : < http://www.vhsquared.com/wp-content/uploads/2015/09/VH2-1st-patient-press-release-17-02-17-FINAL-DATED.pdf >

---. 2017b. *HARBOR trial video* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.vhsquared.com/harbor-trial/video/ > (Consulté le 12 février 2018).

Vidal Ed. 2017a. « ENTYVIO (védolizumab) : nouveau traitement de seconde intention de la RCH et de la maladie de Crohn - Actualités - Evidal ». Disponible sur : < https://evidal.vidal.fr/actualites/details/14190-

entyvio_vedolizumab_nouveau_traitement_de_seconde_intention_de_la_rch_et_de_la_maladie_de_crohn.html > (Consulté le 3 novembre 2017).

---. 2016. « eVIDAL Recos: Crohn (maladie de) ». Disponible sur : < http://evidal.fr/showReco.html?recoId=3751 > (Consulté le 3 février 2016).

---. 2017b. « Maladie de Crohn : lettre ouverte à Marisol Touraine sur la situation des patients traités par védolizumab - Actualités - Evidal ». Disponible sur : < https://evidal.vidal.fr/actualites/details/20814-maladie_de_crohn_lettre_ouverte_a_marisol_touraine_sur_la_situation_des_patients_traites_par_vedolizumab.html > (Consulté le 9 mars 2018).

---. 2014. « SIMPONI (golimumab) : désormais remboursable dans le traitement de la rectocolite hémorragique - Actualités - Evidal ». Disponible sur : < https://evidal.vidal.fr/actualites/details/13843-simponi_golimumab_desormais_remboursable_dans_le_traitement_de_la_rectocolite_hemorragique.html > (Consulté le 9 mars 2018).

---. 2017c. *Vidal 2017 le dictionnaire.* 93e éd.Vidal Eds, 3648 p. ISBN : 978-2-85091-367-9.

Wang, Alice Yuxin, Jelena Popov, et Nikhil Pai. 2016. « Fecal microbial transplant for the treatment of pediatric inflammatory bowel disease ». *World J. Gastroenterol.* Vol. 22, n°47, p. 10304-10315.

Wang, Jing, Robert A. Anders, Yang Wang, Jerrold R. Turner, Clara Abraham, Klaus Pfeffer, et Yang-Xin Fu. 2005. « The Critical Role of LIGHT in Promoting Intestinal Inflammation and Crohn's Disease ». *J. Immunol.* Vol. 174, n°12, p. 8173-8182.

Weingarden, Alexa R., et Byron P. Vaughn. 2017. « Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease ». *Gut Microbes*. Vol. 8, n°3, p. 238-252.

van der Woude, C. Janneke, Pieter Stokkers, Ad A. van Bodegraven, Gert Van Assche, Zbigniew Hebzda, Leszek Paradowski, Geert D'Haens, Subrata Ghosh, Brian Feagan, Paul Rutgeerts, Gerard Dijkstra, Dirk J. de Jong, Bas Oldenburg, Mahdi Farhan, Tristan Richard, Yann Dean, Daniel W. Hommes, et Initiative on Crohn's and Colitis, The Netherlands. 2010. « Phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study of NI-0401 (a fully human anti-CD3 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe active Crohn's disease ». *Inflamm. Bowel Dis.* Vol. 16, n°10, p. 1708-1716.

Wu, Zhenyu, Lifu Wang, Yanlai Tang, et Xi Sun. 2017. « Parasite-Derived Proteins for the Treatment of Allergies and Autoimmune Diseases ». *Front. Microbiol.* [En ligne]. Vol. 8,. Disponible sur : < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682104/ > (Consulté le 7 mars 2018).

Xu, Wang-Dong, Qi-Bing Xie, Yi Zhao, et Yi Liu. 2015. « Association of Interleukin-23 receptor gene polymorphisms with susceptibility to Crohn's disease: A meta-analysis ». *Sci. Rep.* Vol. 5, p. 18584.

Zenlea, Talia, et Mark A Peppercorn. 2014. « Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease ». *World J. Gastroenterol. WJG*. Vol. 20, n°12, p. 3146-3152.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification de Montréal

Eléments de classification	Description	Catégorie	Caractères supplémentaires
Age au diagnostic	Jusqu'à 16 ans	A1	
	17 à 40 ans	A2	
	> 40 ans	A3	
Localisation maximale de la maladie	Iléon terminal	L1	± Localisation digestive haute (cotée L4)
	Côlon	L2	
	Iléocolique	L3	
Type de maladie	Inflammatoire (non sténosante non fistulisante)	B1	± atteinte périnéale (cotée P)
	Sténosante	B2	
	Fistulisante	B3	

Annexe 2 : Fiche de recueil du CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

	Somme	Total
Nombre de selles liquides ou molles sur 7 jours		= Somme x2
Douleurs abdominales (score par jour à recueillir sur 7 jours) *Absentes =0 ; Légères =1 ; Moyennes =2 ; Intenses =3*		= Somme x5
Bien être général (score par jour à recueillir sur 7 jours) *Bon = 0 ; Moyen = 2 ; Médiocre = 3 ; Mauvais = 4 ; Très mauvais = 5*		= Somme x7
Arthrites ou arthralgies *Non = 0 ; Oui = 1*		= Somme x20
Iritis ou uvéite *Non = 0 ; Oui = 1*		= Somme x20
Erythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux *Non = 0 ; Oui = 1*		= Somme x20
Fissures, fistules, abcès anal ou périrectal *Non = 0 ; Oui = 1*		= Somme x20
Autre fistule intestinale *Non = 0 ; Oui = 1*		= Somme x20
Fièvre (> 38°C) *Non = 0 ; Oui = 1*		= Somme x20
Traitement anti-diarrhéique *Non = 0 ; Oui = 1*		= Somme x30
Masse abdominale *Absente = 0 ; Douteuse = 1 ; Certaine = 5*		= Somme x10
Hématocrite *Homme = 47 – Hématocrite* *Femme = 42 - Hématocrite*		= Somme x6 (conserver le signe si négatif)
Poids : $100 \times (1 - \frac{Poids\ actuel}{Poids\ théorique})$		= Somme (conserver le signe si négatif)
		CDAI = Total

Annexe 3 : Anticorps monoclonaux commercialisés pour traiter la maladie de Crohn

Dénominations Communes Internationales	Spécialités	Cibles thérapeutiques	Traitement ambulatoire	Voies d'administration	Périodicité d'administration du traitement d'entretien
Infliximab	Remicade® Remsima® Inflectra® Flixabi®	TNF-α	Non	Intraveineuse	Toutes les 8 semaines (diminution possible de l'intervalle jusqu'à 4 semaines)
Adalimumab	Humira®	TNF-α	Oui	Sous-cutanée	Toutes les 2 semaines (administration hebdomadaire possible)
Védolizumab	Entyvio®	Intégrine α4β7	Non	Intraveineuse	Toutes les 8 semaines (diminution possible de l'intervalle jusqu'à 4 semaines)
Ustékinumab	Stelara®	Sous-unité p40 des IL-12 et 23	Oui (sauf première administration)	Première administration intraveineuse puis administrations sous-cutanées	Toutes les 12 semaines (diminution possible de l'intervalle jusqu'à 8 semaines)

Annexe 4 : Biothérapies en cours de développement

Dénomination du biomédicament	Cible/Type	Etat des lieux du développement				
		Etudes précliniques	Phase I	Phase II	Phase III	En cours de commercialisation
Cx601/Alofisel® (TiGenix)	CSM pour MC périanale fistulisante					
Prochymal®	CSM pour MC luminale réfractaire					
Etrolizumab	Acm humanisé anti-β7					
Risankizumab / BI655066 / ABBV-066	Acm humanisé anti-p19 (sous-unité de l'IL-23)					
	Transplantation de microbiote fécal					
	Transplantation CSH autologues				±	
Abrilumab / AMG 181 / MEDI 7183	Acm humanisé anti α4β7					
JT-02	Acm humain anti-IP-10					
E6011	Acm humanisé anti fractalkine					
V565	Domaine d'Ac anti-TNF-α					
Mirikizumab / LY3074828	Acm humanisé anti-p19 (sous-unité de l'IL-23)					
FFP 104	Ac anti-CD40					
JnJ 64304500	Acm anti-NKG2D					
QBECO SSI	Dérivé inactivé d'*E. coli*					
P28GST	Enzyme recombinante de Schistosome					
PF-04236921	Acm humain anti-IL-6			+		
Teduglutide	GLP-2 recombinant			+		
NNC-0114-006 / NN 8828	Acm humain anti-IL-21			±		
Alequel™	Extrait de protéines coliques autologues			±		
Brazikumab / Medi 2070	Acm humanisé anti-p19 (sous-unité de l'IL-23)			A		
UTTR 1147A / RG 7880	Protéine de fusion IL-22					
MDGN-002 / AEVI 002 / KHK 252067	Acm humain anti LIGHT					
CALY-001	Acm anti-MMP-9 active					

Légende: + = Etude terminée, résultats positifs
± = Etude terminée, résultats mitigés ou difficilement interprétables
A = Etude terminée, en attente des résultats

CSM = Cellules Souches Mésenchymateuses
CSH = Cellules Souches Hématopoïétiques
Acm = Anticorps monoclonal
Ac = Anticorps

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14 Juin 2018

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Karine PARMENTIER

Sujet : Les biothérapies dans la maladie de Crohn : thérapeutiques actuelles et futures

Jury :

Président : Mme Danièle BENSOUSSAN, Professeur
Directeur : M. Loïc REPPEL, Maître de Conférences
Juges : M. Laurent PEYRIN-BIROULET, Professeur
Mme Catherine DROUANT-BEAUX, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 07/05/2018

Le Président du Jury Directeur de Thèse

Mme Danièle BENSOUSSAN M. Loïc REPPEL

Vu et approuvé,

Nancy, le 14.05.2018

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 25 MAI 2018

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10288.

N° d'identification : 10288

TITRE

Les biothérapies dans la Maladie de Crohn : thérapeutiques actuelles et futures

Thèse soutenue le 14 Juin 2018

Par Karine PARMENTIER

RESUME :

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin évoluant par poussées. Cette pathologie à l'étiologie encore imparfaitement identifiée provoque le plus souvent une diarrhée et des douleurs abdominales, et touche un nombre croissant de personnes à travers le monde.

Aucun traitement curatif n'existe pour soigner la maladie de Crohn : sa prise en charge repose sur l'utilisation de molécules anti-inflammatoires que sont les corticoïdes et les dérivés aminosalicylés, et d'immunosuppresseurs visant à empêcher la réaction auto-immune afin de limiter la progression ou l'apparition de lésions muqueuses. Ces thérapeutiques classiques ne permettent cependant pas un contrôle efficace de la pathologie chez tous les patients, et elles exposent à la survenue d'évènements indésirables. C'est dans ce contexte qu'ont été développées les premières biothérapies pour traiter la maladie de Crohn.

L'objectif de ce travail est de présenter les quatre biothérapies actuellement commercialisées dans la prise en charge de la maladie de Crohn (infliximab, adalimumab, védolizumab et ustékinumab), et de recenser les biothérapies en cours de développement, qu'il s'agisse d'anticorps monoclonaux, de protéines recombinantes ou encore de thérapie cellulaire.

MOTS CLES : Crohn, biothérapies, thérapie cellulaire, MICI

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Loïc REPPEL	**Unité de Thérapie Cellulaire et banque de Tissus**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☒ **Thème** 3

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**