

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Bases immunologiques de la maladie de Crohn et implications thérapeutiques qui en découlent

BRUYÈRE, Sophie

Award date:
2023

Awarding institution:
Université de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Bases immunologiques de la maladie de Crohn et implications thérapeutiques qui en découlent

Auteur : BRUYÈRE Sophie
Promoteur(s) : Professeur GRAUX Carlos
Année académique 2022-2023
Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences pharmaceutique à finalité spécialisée

Remerciements

Je tenais tout d'abord à remercier mon promoteur, le Professeur Carlos Graux, pour ses corrections multiples, sa disponibilité, ses encouragements et ses conseils précieux.

Ensuite, je voudrais exprimer ma gratitude envers Madame Catherine Sadzot et Monsieur Jean Bruyère pour le partage de leur expérience concernant leur maladie. Mes remerciements vont également à Monsieur Corentin Gaspard, pharmacien hospitalier de la Clinique du MontLégia, pour son explication concernant les différents traitements existant dans cet hôpital.

Enfin, je souhaite remercier Monsieur Clément Delvaux, mes parents et mon entourage pour leurs nombreuses relectures, leurs encouragements et leur soutien tout au long de la rédaction de ce mémoire.

Liste des abréviations

6-MP	6-Mercaptopurine
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
ATG16L1	Autophagy Related 16-Like 1
AZA	Azathioprine
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CMH-2	Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type-2
CRP	C-Reactive Protein
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
GI	Gastro-intestinal
IL	Interleukine
JAK	Janus Kinase
ly	Lymphocytes
MAdCAM-1	Mucosal vascular Addressin Cell Adhesion Molecule 1
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MTX	Méthotrexate
NEE	Nutrition Entérale Exclusive
NF-κB	Nuclear Factor Kappa B
NLR	NOD-like Receptor
NOD	Nucleotide-binding Oligomerization Domain
PAMs	Peptides Antimicrobiens
S1P1	Sphingosine-1-Phosphate de type 1
STAT	Signal Transducer an Activator of Transcription
TGF-β	Transforming Growth Factor-bêta
TLR	Toll-like Receptor
TNF	Tumor Necrosis Factor
TPMT	Thiopurine S-méthyltransférase
TYR	Tyrosine Kinase

Table des matières

Remerciements	1
Liste des abréviations	3
Table des matières	5
1. Introduction	7
1.1. Généralités	7
1.2. Physiopathologie de la maladie de Crohn	8
1.2.1. Intestin sain	8
1.2.1.1. Physiologie	8
1.2.1.2. Mécanismes immunologiques	9
1.2.2. Intestin malade	12
1.2.2.1. Modifications anatomiques	13
1.2.2.2. Mécanismes immunologiques	13
1.2.3. Symptômes et diagnostic	15
1.2.4. Facteurs environnementaux	16
1.2.5. Flore intestinale	17
1.2.6. Influence de la nourriture	17
1.2.7. Influence de la génétique	18
1.2.7.1. Gènes de susceptibilité	18
1.2.7.2. Implication du gène NOD2	19
2. Prise en charge de la maladie de Crohn	21
2.1. Traitements existants	21
2.1.1. Prise en charge médicamenteuse	22
2.1.1.1. Corticostéroïdes	23
2.1.1.2. Antibiotiques	23
2.1.1.3. 5- Aminosalicylates	23
2.1.1.4. Immunosuppresseurs	24
2.1.1.5. Agents biologiques	24
2.1.2. La nutrition entérale exclusive (NEE)	24
2.1.3. Prise en charge chirurgicale	24
3. Place des immunomodulateurs	25

3.1. Immunosuppresseurs	25
3.1.1. Thiopurines	25
3.1.1.1. Azathioprine	26
3.1.1.2. 6-mercaptopurine	27
3.1.2. Méthotrexate à faible dose	27
3.2. Agents biologiques	28
3.2.1. Anticorps monoclonaux	28
3.2.2. Anti-TNF	31
3.2.2.1. Infliximab	33
3.2.2.2. Adalimumab	33
3.2.2.3. Certolizumab pegol	33
3.2.3. Anti-intégrines	34
3.2.3.1. Vedolizumab	34
3.2.4. Anti-interleukines	35
3.2.4.1. Ustekinumab	36
3.2.5. Comparaison des agents biologiques	36
3.3. Perspectives	37
4. Discussion	39
5. Conclusion	40
Méthodologie	42
Attestation de non-plagiat	43
Bibliographie	44
Annexes	50
Annexe 1	50
Annexe 2	50
Annexe 3	50
Annexe 4	51

1. Introduction

1.1. Généralités

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire pouvant toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal (GI). Bien qu'elle se situe, dans la majorité des cas, dans la partie inférieure du système digestif, plus particulièrement au niveau de l'iléon, du colon et de l'anus, elle peut se retrouver dans n'importe quel segment entre la bouche et l'anus (Serafini et al., 2022; Tetangco & Stein, 2022). La MC constitue, avec la colite ulcéreuse, une des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) les plus courantes (Alsoud et al., 2022). Elle se caractérise par des phases de poussée et de rémission pouvant être entravées de complications, et ferait suite à une réponse anormale du système immunitaire face à la flore commensale ainsi qu'à des agents pathogènes. En effet, dans la MC, l'activation des cytokines pro- et anti-inflammatoires se fait de manière inadéquate, déclenchant des processus inflammatoires démesurés (Meurisse et al., 2018).

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif pour cette maladie dont l'étiologie reste encore incertaine. Sa prévalence ainsi que son incidence semblent augmenter ces dernières années, et ce non plus uniquement dans les pays industrialisés, mais également dans les pays en voie de développement (Serafini et al., 2022).

Dans l'arsenal thérapeutique de cette pathologie, on retrouve des **antibiotiques**, des **corticostéroïdes**, des **immunosuppresseurs** comprenant le méthotrexate (MTX) et des analogues puriniques ; et enfin, des **agents biologiques** qui visent autant le Tumor Necrosis Factor (TNF), que des interleukines (IL) et des intégrines. Ces molécules ont pour but d'induire et/ou de maintenir la rémission clinique du patient, mais elles ne font pas toutes preuve d'une grande efficacité et ne sont pas dénuées d'effets indésirables.

L'objectif de ce mémoire est de réaliser une étude approfondie des mécanismes immunitaires sous-jacents à la MC afin de mieux comprendre la place des immunomodulateurs dans le traitement de la maladie chez l'adulte.

Dans le but d'apprivoiser au mieux les mécanismes d'action des différentes molécules sur le marché, nous commencerons par une description de la physiopathologie de la MC. Cette description comporte un bref rappel de l'anatomie de l'intestin pour mieux comprendre celle de l'intestin malade, mais aborde aussi les symptômes et critères diagnostiques de la maladie ainsi que les différents facteurs physiopathogéniques intervenant dans son développement.

Une seconde partie sera consacrée aux différentes prises en charge actuelles, avec une brève présentation des traitements médicamenteux, mais elle envisagera aussi la prise en charge chirurgicale et nutritionnelle.

La troisième partie, la plus importante, développera les différents immunomodulateurs présents sur le marché en décrivant leurs mécanismes d'action, ainsi que les différents éléments à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement.

Enfin, les perspectives de traitements futurs seront abordées avant de terminer par une discussion ainsi qu'une conclusion.

1.2. Physiopathologie de la maladie de Crohn

1.2.1. Intestin sain

1.2.1.1. *Physiologie*

La **paroi intestinale** de l'intestin est formée de villosités et est composée majoritairement d'entérocytes reliés par des jonctions serrées. Ces cellules sont recouvertes de glycocalyx, un revêtement de glycoprotéines, glycolipides, protéoglycane, servant à la protection des entérocytes envers les agents extérieurs. À leur pôle apical, les entérocytes possèdent des microvillosités qui offrent une surface d'absorption plus grande au tube digestif (Alemão et al., 2021). La présence de cellules de Paneth dans les cryptes de l'intestin grêle permet la défense de la muqueuse intestinale via la libération de peptides antimicrobiens (PAMs) tels que les α -défensines. Ces dernières sont des protéines régulant le microbiote intestinal, permettant de maintenir son équilibre (Yang & Shen, 2021).

La **flore commensale**, aussi appelée microbiote, est composée d'un ensemble de micro-organismes vivant en symbiose avec le corps humain. Cette homéostasie est permise grâce à la tolérance du système immunitaire et à un élément-clé de la muqueuse : les cellules caliciformes (Alemão et al., 2021).

En plus de la muqueuse, l'hôte va être protégé des agents pathogènes grâce au système immunitaire inné, qui reconnaît les antigènes de manière spécifique et apporte une réponse adaptée, mais également grâce au système immunitaire adaptatif qui va répondre de manière particulière lors de la reconnaissance d'antigènes étrangers. Dans le but d'éviter des réactions exagérées, le système immunitaire a mis en place des mécanismes de reconnaissance afin de ne pas réagir aux bactéries commensales et d'éviter de déclencher une réponse immunitaire envers celles-ci. Il s'agit de la tolérance immunitaire (Snapper & Abraham, 2022). C'est donc grâce à la présence de mucus, d'immunoglobulines de type A et de PAMs que les cellules

épithéliales vont maintenir le microbiote dans la lumière intestinale et empêcher une réaction inflammatoire inappropriée (Yoshimatsu et al., 2021).

Le mucus, une sorte de gel visqueux composé de mucines, est libéré par les cellules caliciformes qui sont réparties entre les entérocytes. Cette barrière sépare les tissus du contenu de la lumière intestinale, évitant ainsi la pénétration de ce dernier dans la sous-muqueuse, la *lamina propria*, qui renferme les cellules immunitaires (Alemão et al., 2021).

1.2.1.2. Mécanismes immunologiques

Bien que l'étiologie de la MC soit encore peu connue, la grande part de responsabilité du système immunitaire est tout de même établie. En effet, comme mentionné précédemment, le développement de l'inflammation serait dû à une réponse immunitaire dérégulée face à des antigènes environnementaux (alimentaires ou microbiens), et ce spécifiquement chez les personnes présentant un terrain génétique particulier (Kupka et al., 2018). Un déséquilibre au niveau de la quantité ou de la qualité des lymphocytes (ly) T effecteurs et régulateurs pourrait être à l'origine de cette perturbation de la réponse immunitaire (Baumgart & Sandborn, 2012; Clough et al., 2020).

En conditions normales, les antigènes vont être reconnus par les récepteurs Toll-like (TLR) et les récepteurs NOD-like (Nucleotide-binding Oligomerization Domain (NOD)-like receptor ou NLR), des récepteurs membranaires et intra-cellulaires respectivement, ayant la capacité de reconnaître des motifs à la surface des microbes. Cette liaison va provoquer une cascade de signalisation via le Facteur Nucléaire kappa B (NF- κ B), permettant la transcription de gènes et la libération de diverses cytokines. Ces récepteurs sont exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes, comprenant les cellules dendritiques, qui vont alors pouvoir phagocyter les antigènes. Elles vont ensuite les dégrader et les présenter à leur surface aux ly T CD4⁺ naïfs sous forme de peptides grâce aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type-2 (CMH-2). Les ly T CD4⁺ seront alors activés en ly T effecteurs et vont se différencier en Th1, Th2, Th17 ou Treg, selon un équilibre subtil en fonction de différents facteurs, notamment les cytokines environnantes. Ces lymphocytes différenciés vont circuler grâce aux vaisseaux sanguins, jusqu'au lieu d'infection, pour exercer leur activité (anti-)inflammatoire. Leur pénétration dans les tissus enflammés est permise par la présence à leur surface d'intégrines et de récepteurs aux chimiokines, dont, respectivement, les récepteurs et ligands se trouvent sur les cellules endothéliales modifiées par le contexte inflammatoire (Adegbola et al., 2018; Baumgart & Sandborn, 2012; Yeshi et al., 2020). Les **intégrines** sont constituées d'une sous-unité α et d'une sous-unité β .

L'intégrine $\alpha 4 \beta 7$, par exemple, est hautement exprimée sur les ly circulants et va se lier à son ligand Mucosal vascular Addressin Cell Adhesion Molecule 1 (MAdCAM-1), permettant l'adhésion des ly à l'endothélium vasculaire. Cela va mener ensuite à la pénétration de ces ly dans les tissus enflammés, et donc à l'entretien de la réaction inflammatoire (**Figure 1**). L'intégrine $\alpha E \beta 7$ se liant à la molécule d'adhésion E-cadhérine et l'intégrine $\alpha 4 \beta 1$ se liant à la Vascular Cell Adhesion Molecule de type 1 (VCAM-1) jouent également un rôle dans l'inflammation (Dotan et al., 2020).

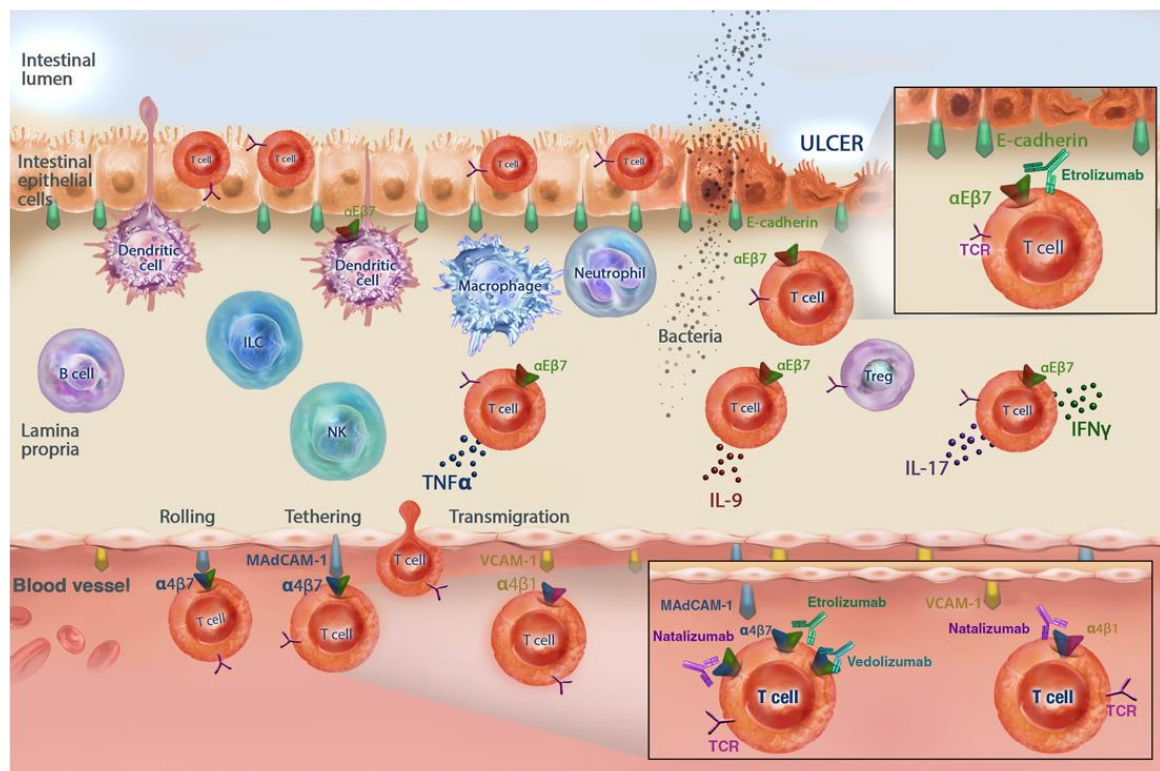


Figure 1 : Mode d'action des intégrines (Dotan et al., 2020)

Les **Th1** et les **Th17** en particulier vont jouer un rôle dans le développement de la MC, notamment par la production de cytokines pro-inflammatoires. En effet, les Th1 vont produire, entre autres, de l'interféron γ et du $\text{TNF-}\alpha$, qui augmentent l'inflammation et agissent sur les macrophages pour les pousser à éliminer les microbes qu'ils ont phagocytés. De plus, la différenciation en Th1 est stimulée par l'IL-12, produite par les macrophages (boucle de rétroaction positive). Les Th17, quant à eux, libèrent les interleukines inflammatoires IL-17, 21, 22. L'IL-17 recrute notamment les globules blancs neutrophiles (Adegbola et al., 2018; Baumgart & Sandborn, 2012; Yeshi et al., 2020).

Les **ly Treg** constituent aussi une sous-unité de la famille des ly T helper. Ils expriment le facteur de transcription Forkhead box P3 (Foxp3) qui orchestre leur phénotype régulateur,

notamment l'expression constitutive de CD25. CD25 correspond à la chaîne α du récepteur IL-2 et permet au ly Treg de consommer l'IL-2 des ly T qui s'activent. Leur différenciation à partir des ly T naïfs est stimulée par le Transforming Growth Factor-beta (TGF- β), l'IL-2 ainsi que l'acide rétinoïque au niveau des tissus lymphoïdes associés au tube digestif (GALT). Les ly Treg ont pour but de maintenir la tolérance immunitaire en réprimant la réponse inflammatoire. Dans cette optique, ceux-ci peuvent, entre autres, produire des cytokines anti-inflammatoires (l'IL-10, l'IL-35, et le TGF- β), inhiber les cellules dendritiques ainsi que les macrophages, et consommer l'IL-2 des lymphocytes effecteurs, empêchant leur survie et induisant la mort cellulaire (Clough et al., 2020).

1.2.1.2.1. TNF- α

Le **TNF- α** est produit majoritairement par les macrophages et provoque une réaction inflammatoire en réponse à des stimuli extérieurs. En effet, la liaison du TNF- α à ses récepteurs permet, via l'aide de certaines protéines, de déclencher des voies de signalisation à l'intérieur de la cellule (Rogler, 2020).

Le TNF- α augmente la production des chimiokines inflammatoires (dont l'IL-1) ainsi que l'expression des molécules d'adhésion endothéliales que sont les sélectines et les ligands d'intégrines. Cela permet le recrutement des granulocytes et des monocytes circulants sur le site d'infection, suite à leur adhérence à l'endothélium. Les monocytes se différencient en macrophages dans les tissus et le TNF- α sécrété localement va stimuler de manière supplémentaire les neutrophiles et les macrophages eux-mêmes. Au niveau systémique, le TNF- α est responsable, entre autres, de l'apparition de fièvre, de cachexie, de coagulation intravasculaire, d'hypoglycémie et de choc septique (Adegbola et al., 2018; Baumgart & Sandborn, 2012; Yeshi et al., 2020).

1.2.1.2.2. IL-23

L'**IL-23** est une cytokine composée de deux sous-unités, à savoir la sous-unité p40, qu'elle partage avec l'IL-12, et la sous-unité p19 (**Figure 2**). L'IL-23 est exprimée par les macrophages au niveau intestinal, mais aussi à la surface des cellules dendritiques et épithéliales. Les récepteurs de cette cytokine se situent sur les ly T helper et sont associés aux facteurs de transcription Janus Kinase (JAK) 2 ainsi que Tyrosine Kinase (TYR) 2. La liaison de l'IL-23 à son récepteur entraîne l'activation de JAK2 et TYR2 et la phosphorylation du récepteur. Cela va permettre la liaison des facteurs de transcription Transducteur de Signal et Activateur de Transcription (STAT) 3 et STAT4 sur les sous-unités p19 et p40 du récepteur à l'IL-23 respectivement. Ceux-ci vont ensuite être phosphorylés à leur tour, se coupler et se

séparer du récepteur pour migrer dans le noyau et entraîner la transcription de divers gènes encodant des cytokines inflammatoires. En agissant sur son récepteur exprimé notamment sur les ly Th17 , l'IL-23 exerce une boucle de rétrocontrôle positive qui va aider le Th17 à perpétuer l'inflammation dans les tissus atteints (Schmitt et al., 2021).

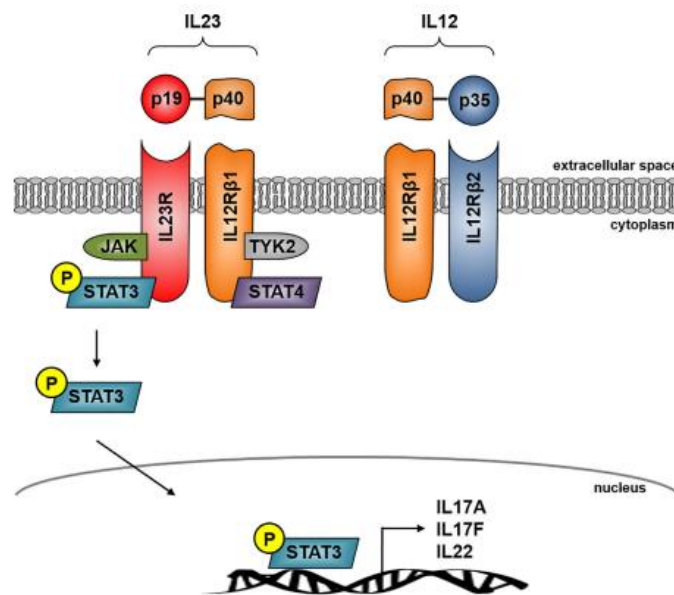


Figure 2 : Voie de signalisation de l'IL-23 (Schmitt et al., 2021)

1.2.2. Intestin malade

L'apparition de la MC fait suite à une réponse excessive du système immunitaire envers le microbiote intestinal. En effet, on peut observer des modifications au niveau de la barrière intestinale, mais également au niveau des cellules immunitaires et des cytokines sécrétées.

En cas de MC, le **microbiome** intestinal ne semble plus « vivre » en symbiose avec le corps humain. Le microbiome est composé d'un équilibre subtil de micro-organismes différents (bactéries, virus, ...) dont certaines souches assurent notamment le recrutement des lymphocytes régulateurs au niveau de la muqueuses intestinale pour maintenir un environnement tolérant vis-à-vis des antigènes présents dans la lumière du tube digestif (alimentaires et microbiens). Un déséquilibre de la flore intestinale est qualifié de dysbiose. Cette situation semble favorisée par le régime occidental qui gagne le monde entier, et dans lequel l'apport en graisse est augmenté au détriment des fibres (Yoshimatsu et al., 2021). La dysbiose mène ensuite à un déséquilibre immunologique qui déclenche de l'inflammation. Cette dernière, lorsqu'elle est chronique, peut alors provoquer des lésions locales (Snapper & Abraham, 2022).

1.2.2.1. Modifications anatomiques

D'un point de vue histologique, la MC est caractérisée par une modification de la barrière épithéliale muqueuse, augmentant sa **perméabilité** et amenant à une réponse immunitaire innée inadaptée vis-à-vis des antigènes qui se présentent dans la sous-muqueuse (Alemao et al., 2021). En effet, dans la MC, les jonctions serrées deviennent plus lâches, rendant le passage paracellulaire des antigènes vers la *lamina propria* plus facile et permettant la rencontre entre le microbiote intestinal et les cellules immunitaires (Baumgart & Sandborn, 2012).

L'augmentation de perméabilité est accompagnée également d'une présence accrue de **molécules d'adhésion** sur l'endothélium vasculaire, ainsi que d'une modification de la matrice extracellulaire de la muqueuse via des métalloprotéines produites par les ly T et les macrophages. Cet ensemble de modifications provoquera, *in fine*, la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12 et le TNF- α (Fiocchi, 1997; Petagna et al., 2020).

Cette pathologie est caractérisée par différents **phénotypes** correspondant à différents stades d'évolution. Elle peut être décrite comme étant inflammatoire, sténosante, ou transmurale. Le phénotype classifié d'inflammatoire se traduit uniquement par une inflammation au niveau du tractus GI, mais peut évoluer vers les deux autres phénotypes, signant une phase de non-retour, et donc potentiellement le besoin d'opérer. En effet, lorsque la MC est caractérisée de sténosante, il n'existe pas de solution pour revenir au diamètre luminal sain de manière non-invasive. Il en est de même lorsque la pathologie est transmurale et qu'il y a présence de fistules qui peuvent même évoluer en abcès si la liaison avec l'organe adjacent n'est pas achevée (Feuerstein & Cheifetz, 2017).

Les complications éventuelles comprennent, entre autres, des hémorragies, perforations, sténoses, abcès, fistules, compression des organes avoisinants, mais aussi des carences par malabsorption et le cancer du côlon. Leur apparition nécessite une adaptation de traitement et, dans certains cas, un recours à la chirurgie (Meurisse et al., 2018). Il existe divers facteurs prédisposant à l'apparition de complications, tels que le fait d'avoir développé la maladie de manière précoce, d'avoir pris des corticostéroïdes lors de la première exacerbation, d'être atteint au niveau iléocolique ou de l'anus, ou encore le fait que les traitements ne parviennent pas à réparer la muqueuse intestinale (Vetter & Neurath, 2018).

1.2.2.2. Mécanismes immunologiques

Dans la MC, la barrière épithéliale est plus perméable et laisse passer les dendrites des cellules dendritiques par passage paracellulaire, qui vont alors avoir accès aux antigènes

provenant de la lumière intestinale. Elles vont donc les phagocyter et les présenter aux ly T, provoquant leur activation. Cela va déclencher une réponse immunitaire inflammatoire via la libération des différentes cytokines (**Figure 3**) (Adegbola et al., 2018; Baumgart & Sandborn, 2012; Yeshi et al., 2020).

On se retrouve dans un cercle vicieux où l'environnement inflammatoire rompt l'environnement régulateur de la muqueuse intestinale et promeut la différenciation des ly T vers la voie Th1 et Th17 plutôt que Treg (Baumgart & Sandborn, 2012). En effet, la réaction inflammatoire sera tout d'abord enclenchée par l'immunité innée qui va libérer des cytokines inflammatoires en surnombre, favorisant la différenciation des ly T helper en Th1 et Th17 qui entretiendront la réaction inflammatoire en sécrétant des cytokines à leur tour. De plus, ces deux sous-unités de ly T helper vont être stimulées par les antigènes provenant de la lumière intestinale, promouvant une inflammation constante (Sorrentino et al., 2019). Les ly Treg étant sous-exprimés, on peut remarquer une diminution de l'action anti-inflammatoire, d'autant plus que les ly Teff sont devenus résistants à l'apoptose induite par les régulateurs (Clough et al., 2020).

Lors de la MC, les **chémokines** sont présentes en surnombre. Elles vont alors augmenter l'expression des molécules d'adhésion, permettant l'adhésion des leucocytes à l'endothélium et facilitant leur passage vers la *lamina propria* pour entretenir la réaction inflammatoire. Il s'agit du phénomène de « homing » excessif (Snapper & Abraham, 2022). Les intégrines se trouvant sur les lymphocytes circulants vont également participer à ce processus en se liant aux cellules endothéliales grâce à leur ligand MAdCAM-1, ce qui augmente l'adhésion aux parois vasculaires (Yeshi et al., 2020).

À noter que les ly B se retrouvent en quantité anormalement grande et augmentent donc le nombre d'anticorps dirigés contre le microbiote intestinal, bien que la relation avec le développement de la MC ne soit pas encore prouvée (Snapper & Abraham, 2022).

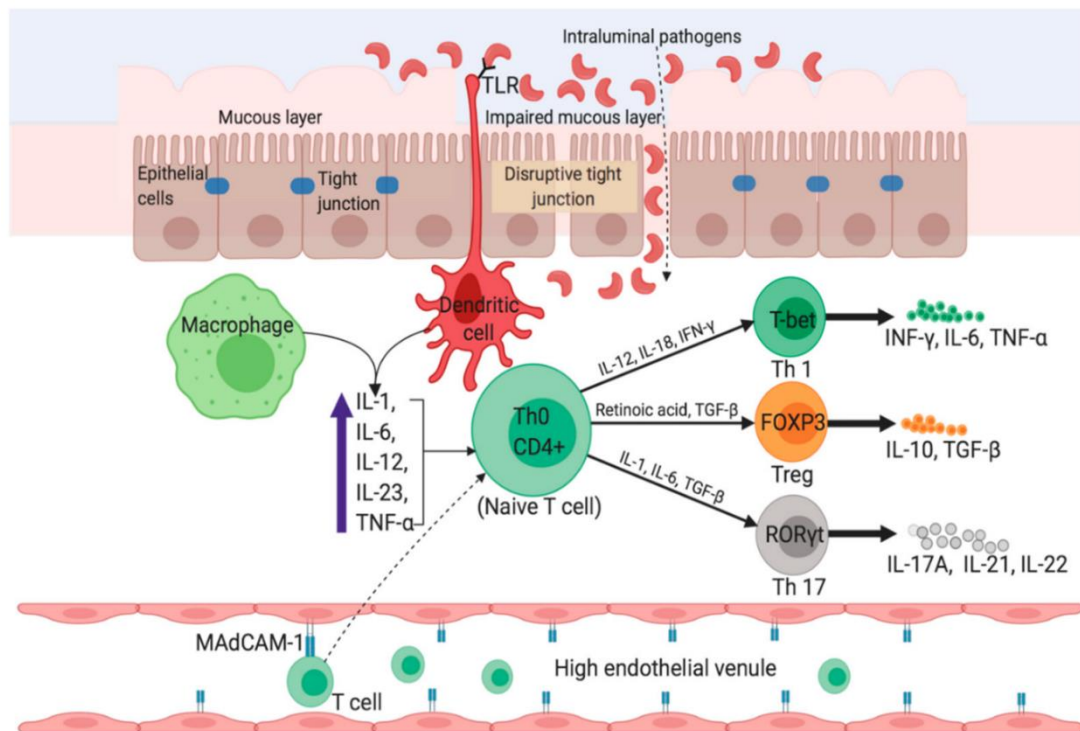


Figure 3 : Mécanisme immunitaire de la MC (Yeshi et al., 2020)

Les **micro-ARN** sont des acides ribonucléiques (ARN) qui ont pour rôle la modification de l'expression de gènes par l'altération de l'étape de transcription de l'ARN messager. Or, on a pu remarquer que ceux-ci se trouvaient en quantité anormale dans la MC au niveau des tissus enflammés, mais aussi au niveau du sang, des fèces et de la salive, ce qui pourrait avoir un impact important dans le développement de la maladie.

Généralement, les micro-ARN ont plusieurs missions. Certains, par exemple, ont pour but de calmer la réaction inflammatoire et peuvent alors inhiber l'activité en aval des récepteurs NOD2 au niveau du colon. D'autres encore ont pour but de réprimer l'expression de la sous-unité p40 des cytokines pro-inflammatoires IL-12 et IL-23. Lorsque ces micro-ARN sont en quantité réduite comme cela est observé dans la MC, on pourra alors remarquer une augmentation de la réaction inflammatoire caractéristique de la maladie. Il pourrait, dès lors, être intéressant d'étudier ces molécules à des fins thérapeutiques, ou du moins, de diagnostic (Krishnachaitanya et al., 2022).

1.2.3. Symptômes et diagnostic

Bien que la MC soit diagnostiquée dans la grande majorité des cas avant 40 ans, elle peut se manifester également à un âge plus avancé (Kiyokawa et al., 2022).

Les signes cliniques de cette pathologie sont relativement variables d'un patient à l'autre, de par le fait qu'ils sont dépendants de la localisation de l'inflammation. En effet, la présence

de lésions au niveau de la bouche ou de l'œsophage n'aura pas le même impact clinique que si celles-ci se trouvent au niveau du côlon. Les symptômes peuvent varier aussi en fonction du phénotype de la maladie. Il existe toutefois certains symptômes communs, tels qu'une perte de poids, de la fatigue, de la diarrhée parfois sanglante, de la fièvre, et des douleurs abdominales, variant en intensité selon l'individu. Des affections systémiques peuvent également se présenter, telles que de l'arthrose, des lésions cutanées, des thromboses veineuses profondes, de l'ostéoporose, ou encore de la dépression (Feuerstein & Cheifetz, 2017; Yang & Shen, 2021). Vu le manque de spécificité des symptômes, la détection de la maladie peut être retardée. À noter qu'une partie des symptômes peut être liée aux médicaments prescrits.

Lors d'une suspicion de MC, suite à diverses plaintes abdominales par exemple, il est nécessaire de réaliser plusieurs tests afin de confirmer le diagnostic (Tetangco & Stein, 2022). Il est possible, tout d'abord, de tester les marqueurs biologiques que sont les taux de protéine-C réactive (CRP) et de sédimentation d'érythrocytes (VS) qui seront élevés en cas de MC, ou encore les taux de vitamine B12 et de calprotectine fécale qui seront, quant à eux, diminués. Cependant, ces tests ne permettent pas d'exclure la MC en cas de résultats normaux et ne sont pas non plus spécifiques. C'est pourquoi il faudra leur associer des tests d'imagerie dans le but de préciser le diagnostic. Une évaluation endoscopique et radiologique (scanner abdominal ou entérographie par résonance magnétique) seront donc également de rigueur afin de détecter et analyser les modifications anatomiques éventuelles (Alsoud et al., 2022; Feuerstein & Cheifetz, 2017; Meurisse et al., 2018)

1.2.4. Facteurs environnementaux

L'apparition de la MC est influencée tant par des facteurs génétiques que par des facteurs environnementaux. Comme évoqué ci-dessus, il existe toute une série de facteurs pouvant entraîner une dysbiose (Yoshimatsu et al., 2021).

Certaines études suggèrent le rôle négatif des infections bactériennes GI, d'un antécédent d'appendicectomie, de l'utilisation d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens dans le développement des MICI, bien qu'il manque encore d'études à plus large échelle pour pouvoir l'affirmer. Parmi les autres facteurs de risques, on peut retrouver le tabac, qui a également tendance à aggraver l'inflammation, le manque d'activité physique, l'anxiété, le stress, une carence en vitamine D, mais aussi une consommation importante de graisses, de viande et de sucre, contrairement aux fruits et aux fibres qui auraient plutôt un côté

protecteur. Le fait d'avoir été nourri au sein en étant petit fait également partie des facteurs protecteurs (Agrawal & Jess, 2022; Feuerstein & Cheifetz, 2017; Meurisse et al., 2018).

1.2.5. Flore intestinale

La flore intestinale est composée de milliards de bactéries vivant en symbiose avec le reste du corps. Parmi les plus représentées, on peut retrouver les *Bacteroides* et les *Firmicutes* (Sorrentino et al., 2019). Ces bactéries sont utiles pour le métabolisme énergétique des nutriments et pour l'initiation de la réponse immunitaire (Snapper & Abraham, 2022). En effet, elles participent à l'immunité en induisant les réponses innées et adaptatives afin de maintenir l'homéostasie. Elles jouent également un rôle dans le péristaltisme intestinal par maintien des fonctions nerveuses locales (Shen et al., 2017).

Le système immunitaire a mis en place des mécanismes de reconnaissance afin de ne pas réagir à ces microbes et d'éviter de déclencher une réponse immunitaire envers ceux-ci. Il s'agit de la **tolérance immunitaire**.

Dans la MC, on remarque que la quantité de ces bactéries est diminuée et que les composants du microbiote ne sont plus exactement les mêmes et manquent de diversité (Yoshimatsu et al., 2021). On observe notamment la répression de souches réputées comme étant capables de recruter les γ Treg. En fait, la composition du microbiome peut être influencée par plusieurs facteurs, tels que le régime alimentaire, l'utilisation d'antibiotiques ou l'exposition à certains parasites. Cela a pour conséquence le développement d'une réaction inflammatoire envers la flore intestinale elle-même avec production d'anticorps (Snapper & Abraham, 2022).

1.2.6. Influence de la nourriture

Le régime alimentaire occidental, riche en graisses, en sucres et en plats préparés mais pauvre en fibres, se répand petit à petit tout autour du globe. Celui-ci pourrait être une des raisons de la croissance mondiale de la MC (**Figure 4**) (Yeshe et al., 2020).

Tout d'abord, ce type de régime est pauvre en fibres. Or, les fibres de l'alimentation sont mal digérées par le corps. Elles sont alors utilisées par le microbiote intestinal pour la production d'acides gras à chaîne courte, servant à stocker le carbone et d'autres nutriments. Ces fibres utilisées par la flore intestinale correspondent à ce qu'on appelle les pré-biotiques. Certains aliments sont des prébiotiques de choix (légumes, fruits, ...). Les acides gras à chaîne courte, comme par exemple le butyrate, jouent un rôle important dans le recrutement et le maintien des γ Treg. Lors de carence en fibres, le microbiote va utiliser les glycoprotéines

composant le glycocalyx pour avoir son apport en nutriment, dévoilant l'épithélium et le rendant plus vulnérable au contenu luminal. Cela participe donc à créer une dysbiose (Alemao et al., 2021; Yoshimatsu et al., 2021).

Ensuite, le régime occidental est fort gras. Des études suggèrent qu'un régime riche en graisse aurait tendance à altérer la barrière de mucus, augmentant sa perméabilité. Cela aurait aussi pour conséquence de modifier la composition du microbiote, favorisant la présence de pathogènes pro-inflammatoires.

Enfin, un apport élevé en protéines peut avoir tant un effet similaire à celui des graisses sur la muqueuse qu'un effet opposé, en fonction des sources de protéines. Il pourrait dès lors être intéressant de varier celles-ci (Alemao et al., 2021).

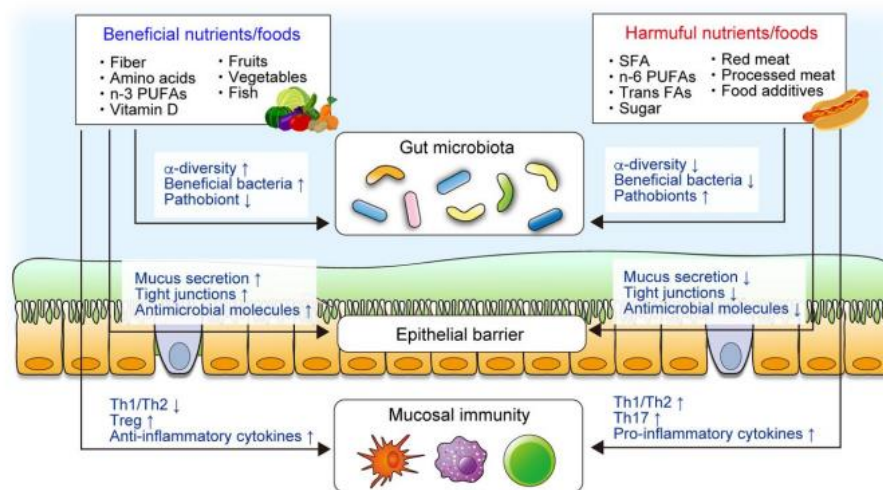


Figure 4 : Influence de la nourriture sur la muqueuse intestinale (Sugihara & Kamada, 2021)

1.2.7. Influence de la génétique

1.2.7.1. Gènes de susceptibilité

Beaucoup de gènes ont été identifiés comme jouant un rôle important dans la MC. En effet, ceux-ci comportent des loci qui augmentent quelque peu la probabilité de développer la maladie. Plus de 140 **loci de susceptibilité** ont été découverts pour la MC (Sorrentino et al., 2019). Ces gènes sont sujets à des polymorphismes génétiques de manière hétérozygote, dans le cas où ils possèdent un allèle mutant, ou homozygote si leurs deux allèles sont mutants. Cela les rend non-fonctionnels. Parmi eux, on retrouve le gène **NOD2**, qui sera discuté ci-dessous, et la protéine autophagy related 16-like 1 (ATG16L1) qui est, comme son nom l'indique, responsable d'autophagie, et permet donc l'élimination d'agents pathogènes intracellulaires (Kupka et al., 2018). Une fois activée par NOD2 dans les cellules épithéliales,

elle participe également au système de défense antibactérien en libérant des **défensines** dans la lumière intestinale (Lauro et al., 2016).

Des mutations au niveau des cytokines peuvent également perturber les fonctions de celles-ci de différentes manières, altérant la réponse immunitaire inflammatoire (Snapper & Abraham, 2022).

1.2.7.2. Implication du gène NOD2

Le gène NOD2, connu aussi sous le nom de Caspase Recruitment Domain 15 (CARD15), fut le premier gène relié à la MC à être découvert et reste, à l'heure actuelle, un des facteurs génétiques les plus importants dans le développement de la pathologie. Trois variants de ce gène semblent particulièrement impliqués dans la MC. La présence de mutations homozygotes sur NOD2, c'est-à-dire la présence de mutations sur ses deux allèles, augmente de manière considérable le risque de développer la maladie (Feuerstein & Cheifetz, 2017; Kupka et al., 2018; Meurisse et al., 2018).

Le gène NOD2 code pour une protéine appartenant à une famille de récepteurs intracellulaires de reconnaissance de motifs (pattern recognition receptors - PRR), de type NOD-like. NOD2, bien que présent majoritairement dans les cellules de Paneth, se trouve également dans les macrophages, ou encore dans des cellules endothéliales, épithéliales intestinales, dendritiques ou stromales (Snapper & Abraham, 2022). En temps normal, le gène NOD2 va reconnaître le muramylpeptide, un constituant de la paroi bactérienne. Cela va déclencher une cascade de signalisation grâce à la voie du NF- κ B et permettre ainsi la sécrétion d' α -défensines, des PAMs, qui vont mener à l'élimination de ces bactéries et au déclenchement de réponses inflammatoires (**Figure 5**). Cette libération luminale sera d'autant plus augmentée par l'interaction de NOD2 avec la protéine ATG16L.

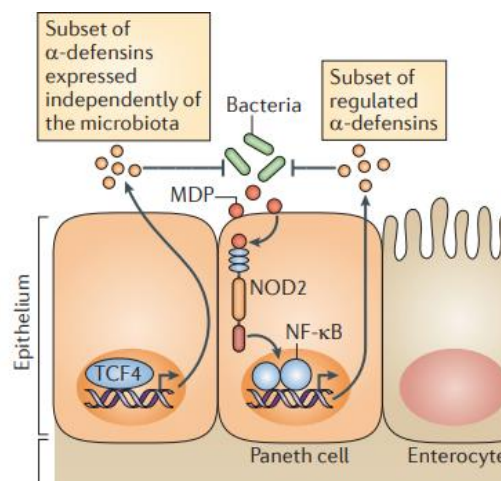


Figure 5 : Mécanisme d'action de NOD2 (Gallo & Hooper, 2012)

La présence de variants du gène NOD2 l'empêche de reconnaître correctement les constituants de la paroi bactérienne et diminue dès lors les concentrations en défensines. De plus, NOD2 n'a plus la capacité d'activer ATG16L, réduisant davantage la libération de ces PAMs. Cela va permettre aux bactéries de s'infiltrer plus facilement dans la sous-muqueuse, étant donné la diminution du mécanisme de défense antibactérien, et amener à une inflammation chronique (**Figure 6**). Par conséquent, la probabilité de développer une forme plus agressive de la maladie est accrue, tout comme le risque de développement précoce ou d'apparition de complications de la maladie, comprenant sa présentation fibreuse ou sténosante, et sa localisation particulièrement au niveau de l'iléum. Une mutation sur ce gène pourrait également diminuer la réponse aux traitements par des agents biologiques (Kupka et al., 2018; Lauro et al., 2016; Snapper & Abraham, 2022; Yang & Shen, 2021). Une méta-analyse de Adler et al. démontre cette propension au développement de complications en présence de variants du gène NOD2 (Adler et al., 2011).

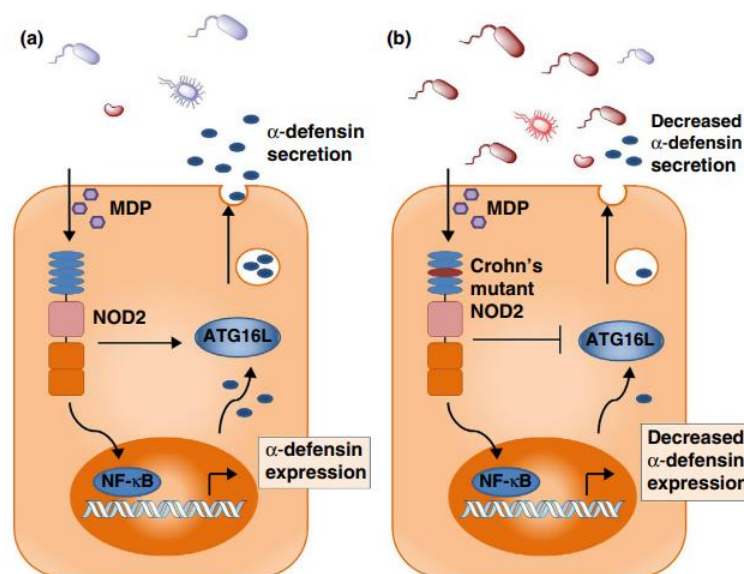


Figure 6 : Implication de NOD2 dans la MC (Lauro et al., 2016)

Le traitement de la MC par des molécules mimant les propriétés des défensines a été envisagé mais, au vu des aspects négatifs concernant leur coût de production, leur toxicité et leur stabilité, leur utilisation a été abandonnée dans cette indication (Lauro et al., 2016).

2. Prise en charge de la maladie de Crohn

2.1. Traitements existants

L'objectif principal du traitement de la MC consiste à diminuer l'inflammation et à induire la rémission clinique et histologique du patient, tout en améliorant sa qualité de vie. Pour cela, on recourt à des thérapies médicamenteuses, nutritionnelles, ou encore à de la chirurgie.

Le choix du traitement de la MC dépend de plusieurs facteurs, dont la localisation des lésions, leur sévérité, mais aussi le phénotype de la maladie ainsi que l'utilisation antérieure d'agents anti-TNF. Les préférences du patient sont également prises en compte lors de l'instauration de la thérapie, tout comme l'existence de comorbidités.

Un suivi thérapeutique est nécessaire et permet d'évaluer l'efficacité du traitement, permettant de l'adapter le cas échéant, et de contrôler l'apparition de complications éventuelles.

La Classification de Montréal est actuellement le standard permettant de décrire la MC (**Tableau 1**) (Feuerstein & Cheifetz, 2017; Tetangco & Stein, 2022).

Tableau 1 : Classification Montréal de la MC (Feuerstein & Cheifetz, 2017)

Classification Montréal de la MC	
Âge au diagnostic (années)	A1 : ≤ 16 A2 : 17-40 A3 : > 40
Localisation	L1 : Iléon L2 : Côlon L3 : Iléo-colon L4 : Isolé dans la partie supérieure du système GI
Attitude	B1 : Non-sténosant/Non-pénétrant B2 : Sténosant B3 : Pénétrant
Modification	P : Maladie périanale

2.1.1. Prise en charge médicamenteuse

La MC étant une maladie actuellement incurable, le traitement médicamenteux consiste uniquement à induire ou maintenir les phases de rémission, et peut également être symptomatique. Il s'agira d'un traitement de longue durée, souvent administré à vie. Le choix de la molécule est évalué au cas par cas et est influencé par plusieurs caractéristiques définissant la maladie.

Tout d'abord le choix de la thérapie est influencé par le **risque de progression** de la maladie. Si le patient a été diagnostiqué avant 30 ans, si son colon est atteint, si les régions périanales ou rectales sont fort touchées, s'il a des ulcères profonds, si la maladie est sténosante ou pénétrante, ou s'il a déjà subi des résections intestinales, alors le risque de progression est considéré comme élevé. Dans le cas contraire, il est considéré comme faible (Tetangco & Stein, 2022).

Ensuite, l'orientation thérapeutique est guidée par le **niveau d'activité** de la maladie qui peut être faible, modéré, ou élevé. Ce niveau d'activité est défini par le Crohn's Disease Activity Index (CDAI) en fonction de plusieurs variables provenant des symptômes et d'une évaluation endoscopique. Lorsque le CDAI est inférieur à 150 points, le patient est considéré en rémission. Pour des scores entre 150 et 219 points, la maladie est caractérisée de faible activité et sera considérée d'activité modérée entre 220 et 450 points. A partir d'un CDAI de 450 points, la maladie est alors qualifiée de sévère (Kiyokawa et al., 2022).

Et enfin, la décision thérapeutique est influencée par le **phénotype** de la maladie, décrit grâce à la classification de Montréal présentée dans le **Tableau 1**. Cette classification prend en compte l'âge de diagnostic, la localisation des lésions, l'attitude de la pathologie et les éventuelles modifications.

Certains médicaments sont toutefois à éviter, tels que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, car ceux-ci peuvent aggraver l'inflammation déjà présente. Le tabac est également à proscrire pour les mêmes raisons et il est primordial d'en informer le patient (Feuerstein & Cheifetz, 2017; Tetangco & Stein, 2022).

L'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) est composée d'un grand nombre de spécialistes des MICI et a pour but de fournir des lignes directrices concernant la prise en charge de ces maladies. Elle promeut la prise en charge thérapeutique basée sur les preuves et émet des recommandations thérapeutiques en fonction du niveau d'activité de la maladie (Torres et al., 2020).

2.1.1.1. Corticostéroïdes

En se liant à leurs récepteurs intracytoplasmiques, les corticostéroïdes vont empêcher l'activation du NF- κ B et donc la libération de cytokines inflammatoires telles que les TNF- α . C'est grâce à cette liaison qu'ils diminuent l'inflammation (Vetter & Neurath, 2018).

Selon le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), lors des exacerbations, les corticostéroïdes constituent le premier choix. On retrouve parmi ceux-ci le **budésonide**, la **béclométasone**, et la **méthylprednisolone**. Les corticostéroïdes pourraient, cependant, favoriser l'apparition de fistules ou d'abcès, et comportent de nombreux effets indésirables s'ils sont utilisés pendant une longue période. On retrouve notamment l'apparition de diabète, d'ostéoporose, de dépression ou encore d'insuffisance surrénale. Au vu de leur toxicité, ils ne seront donc pas indiqués pour le traitement d'entretien, qui sera alors assuré par des immunomodulateurs (CBIP | *Affections inflammatoires du tube digestif*, s. d.; Meurisse et al., 2018). Le budésonide pourrait toutefois, de par son premier passage hépatique important, entraîner moins d'effets indésirables que les deux autres molécules, et reste donc une option intéressante dans la MC faible à modérée pour un traitement à court terme. Il peut également remplacer les autres corticostéroïdes en cas de cortico-dépendance. Il n'a néanmoins pas montré de bénéfices pour la MC d'activité sévère et n'est donc pas utilisé pour cette indication (Torres et al., 2020; Vetter & Neurath, 2018).

2.1.1.2. Antibiotiques

Les antibiotiques font plutôt partie des traitements symptomatiques, surtout en cas de complication et pour les formes périanales (Meurisse et al., 2018). On y retrouve la **ciprofloxacine** et le **métronidazole**, qui ne sont néanmoins pas à utiliser en première intention ni sur le long terme, d'autant plus qu'il faut éviter le développement d'une résistance (Feuerstein & Cheifetz, 2017; Tetangco & Stein, 2022).

2.1.1.3. 5-Aminosalicylates

La **sulfasalazine** est composée d'un sulfamidé antibactérien et d'acide 5-aminosalicylique, aussi appelé **mésalazine**. Une fois arrivées au niveau de l'intestin, les deux sous-unités de la sulfasalazine vont s'hydrolyser et permettre ainsi une action anti-inflammatoire par inhibition des cyclooxygénases et des lipoxgénases.

La sulfasalazine et la mésalazine font toutes deux partie des thérapies indiquées dans le traitement des phases aiguës mais aussi d'entretien de la MC d'activité faible à modérée, bien que, selon le CBIP, elles ne seraient pas d'une grande efficacité (CBIP | *Affections*

inflammatoires du tube digestif, s. d.). En effet, même s'ils n'ont pas montré d'effets indésirables importants, les 5-aminosalicylates ne semblent pas avoir une efficacité significativement différente du placebo en ce qui concerne l'induction ou le maintien de la rémission de la MC. Pour cette raison, l'ECCO ne recommande donc pas leur utilisation (Torres et al., 2020).

2.1.1.4. Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs présents sur le marché sont l'azathioprine (AZA), la 6-mercaptopurine (6-MP), et le MTX à faibles doses. Ils sont utilisés uniquement en tant que traitement d'entretien (CBIP | *Affections inflammatoires du tube digestif*, s. d.). Ceux-ci seront discutés au point 3.1.

2.1.1.5. Agents biologiques

Il existe trois classes médicamenteuses comprises dans les agents biologiques utilisés lors de la MC. Il s'agit d'agents anti-TNF, anti-intégrines et anti-interleukines. Ces anticorps monoclonaux sont utilisés pour induire et maintenir les phases de rémission (Feuerstein & Cheifetz, 2017). Ils seront également discutés en aval, au point 3.2.

2.1.2. La nutrition entérale exclusive (NEE)

Toujours en cours d'étude, la NEE consiste à apporter de manière quotidienne les nutriments nécessaires au corps via un apport liquide par voie orale ou nasogastrique, de manière récurrente. Cela modifierait la composition du microbiome et alimenterait le patient de manière contrôlée, empêchant les interactions indésirées avec des particules provenant de l'alimentation. On obtiendrait donc le maintien des phases de rémission (Hansen & Duerksen, 2018). Cette technique est déjà approuvée pour l'induction de la rémission chez les enfants mais manque encore de preuves d'efficacité pour les adultes (Veauthier & Hornecker, 2018).

2.1.3. Prise en charge chirurgicale

Lorsque le patient ne répond pas aux différentes thérapies, que le traitement médicamenteux engendre trop d'effets secondaires, ou que des complications de la MC surviennent, il est parfois nécessaire de recourir à une intervention chirurgicale. C'est notamment le cas lors de la présence de fistules, d'abcès ou lorsque la maladie se situe au niveau de l'anus, mais également en cas d'occlusions, d'hémorragies incontrôlées, ou encore de sténose. L'opération peut consister en la résection du segment atteint en cas d'occlusion ou de sténose importante, mais ce n'est pas la seule option (Meurisse et al., 2018; Yeshi et al.,

2020). Il est aussi possible, dans certains cas de sténose, d'intervenir de manière moins invasive en réalisant une dilatation endoscopique (Vetter & Neurath, 2018).

L'opération ne signifie malheureusement pas la guérison, et il est important de maintenir un traitement médicamenteux par la suite pour prévenir les épisodes de rechute. Dans la plupart des cas, les patients auront besoin de plusieurs opérations au cours de leur vie (Feuerstein & Cheifetz, 2017; Tetangco & Stein, 2022).

3. Place des immunomodulateurs

3.1. Immunosuppresseurs

Actuellement, les immunomodulateurs utilisés dans la MC sont l'**AZA**, la **6-MP**, qui font partie de la famille des thiopurines, et le **MTX à faibles doses** (*CBIP | Affections inflammatoires du tube digestif*, s. d.; Tetangco & Stein, 2022). Etant donné la lenteur de leur début d'action, ils sont plutôt utilisés depuis de nombreuses années pour maintenir les phases de rémission de la MC et éviter ainsi l'apparition d'exacerbations.

Cependant, ils pourraient ne pas être aussi utiles en monothérapie qu'on ne l'a pensé au départ. Dès lors, ils sont désormais utilisés en association avec des agents anti-TNF afin de limiter leurs effets secondaires et de potentialiser l'effet des agents anti-TNF (Feuerstein & Cheifetz, 2017).

3.1.1. Thiopurines

L'**AZA** est la prodrogue de la 6-MP. Toutes deux font partie de la famille des thiopurines. Celles-ci, grâce à l'implication de diverses enzymes, vont permettre, *in fine*, la suppression de la réponse inflammatoire (Vetter & Neurath, 2018). En effet, comme on peut le voir sur la **Figure 7**, les thiopurines ont plusieurs actions. Tout d'abord, elles vont inhiber la synthèse des purines. Ensuite, elles peuvent s'insérer dans l'ARN et dans l'acide désoxyribonucléique (ADN), inhibant la synthèse d'ADN et initiant l'apoptose des ly T. Enfin, elles vont inactiver la GTPase Rac1 qui perpétuait le signal inflammatoire aux cellules de l'immunité, empêchant la multiplication des ly T (Cornish et al., 2020).

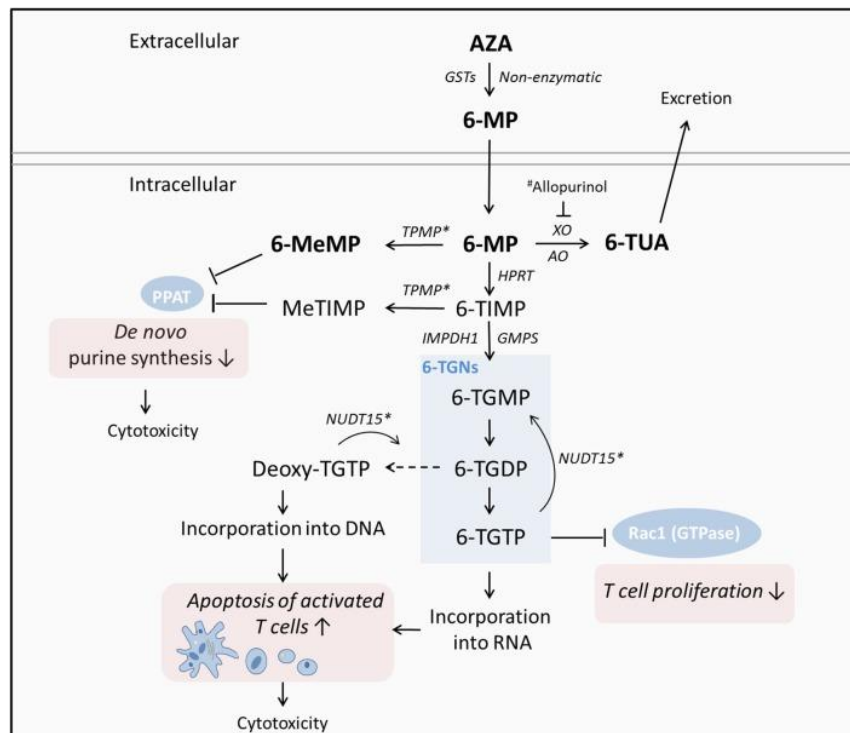


Figure 7 : Mécanisme d'action des thiopurines (Cornish et al., 2020)

Au vu de leur lenteur d'action et de leurs nombreux effets indésirables, les thiopurines ne sont donc pas indiquées dans l'induction de la rémission. Elles pourront toutefois être utiles pour maintenir une rémission induite par un corticostéroïde chez un patient qui a développé une cortico-dépendance (Torres et al., 2020).

Avant d'initier un traitement par thiopurines, il est essentiel de tester l'activité enzymatique de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) afin de s'assurer de la métabolisation adéquate de la molécule et ainsi limiter les nombreux effets indésirables de ces médicaments, notamment la toxicité hématologique (Feuerstein & Cheifetz, 2017).

3.1.1.1. Azathioprine

Selon le CBIP, les effets indésirables de l'AZA (Imuran®) comprennent majoritairement la réactivation de virus latents, un risque augmenté d'infection en tous genres ou de cancer (notamment cutanés), une leucopénie ou encore une thrombocytopénie.

L'AZA est contre-indiquée en cas de vaccination récente avec un vaccin vivant, en cas d'hypersensibilité à la mercaptopurine, ou encore si la TPMT a une activité diminuée ou inexistante. Elle est également déconseillée lors du troisième trimestre de la grossesse, sauf en cas de grande nécessité pour la mère.

Au niveau des interactions médicamenteuses, on remarque que l'AZA peut diminuer l'effet des antagonistes de la vitamine K, et peut également voir son métabolisme ralenti en

cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la xanthine-oxydase (allopurinol, ...), provoquant une toxicité hématologique importante.

Lors de l'utilisation de cette molécule, il peut être utile, avant le traitement, de faire vacciner contre le zona les patients qui ne le sont pas encore, et de promouvoir le bon usage des crèmes solaires ayant un indice de protection élevé afin de prévenir le cancer de la peau. Il faudra également assurer un suivi thérapeutique, surtout au niveau hématologique (*CBIP | Azathioprine*, s. d.).

3.1.1.2. 6-mercaptopurine

Comme dit précédemment, la 6-MP (*Puri-Nethol®*) est un métabolite de l'AZA et possède donc le même mécanisme d'action que celle-ci.

La 6-MP faisant partie des antitumoraux, elle peut avoir aussi des effets tératogènes, mutagènes, raison pour laquelle elle est totalement contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement. En présence d'une dépression médullaire, d'une infection sévère, ou de la vaccination concomitante avec des vaccins vivants, la 6-MP sera aussi contre-indiquée.

Au niveau des effets secondaires, des lésions GI de type stomatites et ulcérations buccales ou GI peuvent apparaître, tout comme une hépatotoxicité, ou encore une hématotoxicité. Des effets indésirables propres aux antitumoraux, tels que des nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, ou toxicité au niveau des organes peuvent également survenir.

Provenant de l'AZA, il paraît cohérent que la 6-MP ait les mêmes interactions que celle-ci, c'est-à-dire une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K, ainsi que la présence d'une toxicité hématologique lors de la prise simultanée avec des inhibiteurs de la xanthine-oxydase. Toutefois, il ne faut pas oublier ses propriétés antitumorales, augmentant la liste des interactions potentielles. En effet, au vu de sa marge thérapeutique-toxique étroite, une attention particulière sera requise en cas d'utilisation concomitante avec n'importe quel autre médicament ou aliment, d'autant plus que l'absorption de la molécule est altérée à cause des lésions intestinales provoquées par la MC.

À cause des nombreux effets indésirables et des interactions potentielles, il sera nécessaire de surveiller la formule sanguine, la fonction hépatique ainsi que la fonction rénale de manière régulière (*CBIP | Mercaptopurine*, s. d.).

3.1.2. Méthotrexate à faibles doses

Le MTX (*Ledertrexate®*) est un antimétabolite antifolique, utilisé à faibles doses dans la MC. Il inhibe la dihydrofolate réductase, une enzyme nécessaire dans le métabolisme de

l'acide folique qui intervient dans la synthèse de la thymidine et de l'inosine et donc de l'ADN. Son activité immunosuppressive est expliquée par le fait que les lymphocytes sont particulièrement dépendants de cette enzyme.

Le MTX ne sera utilisé qu'après échec des thiopurines et des agents biologiques (Vetter & Neurath, 2018). Il est indiqué en cas de recrudescence de la maladie chez un patient corticodépendant, dans le but d'induire la rémission clinique. Il peut être administré par voie orale, sous-cutanée, intraveineuse ou intra-musculaire, influençant sa biodisponibilité et donc le dosage à fournir (Cassinotti et al., 2022).

Il sera contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse et pendant l'allaitement mais aussi en cas d'hypoplasie médullaire, d'infections graves, d'ulcères présents dans le système GI, d'insuffisance rénale sévère, d'alcoolisme ou affection hépatique chronique, ou encore de vaccination récente avec un vaccin vivant.

Le MTX peut augmenter le risque de cancer dermatologique et peut provoquer des lésions intestinales semblables à celles provoquées par le 6-MP, et il peut provoquer de l'insuffisance rénale, une pneumopathie interstitielle, ou encore une toxicité hépatique.

La toxicité du MTX peut être augmentée en présence d'AINS, d'acide salicylique ou d'inhibiteur de pompe à proton.

Comme pour les thiopurines, il sera nécessaire de surveiller la formule sanguine au même titre que la fonction rénale et hépatique. Il est important d'insister auprès du patient et de lui préciser qu'une seule dose par semaine est nécessaire dans le cas de la MC et qu'il est possible d'associer de l'acide folique afin de réduire la toxicité du MTX. S'il est administré à une femme en âge de procréer, il est important d'utiliser une contraception, étant donné le risque tératogène de cette molécule (*CBIP | Méthotrexate (à faibles doses), s. d.*).

3.2. Agents biologiques

Les agents biologiques sont utilisés pour induire et maintenir la rémission de la MC. Il s'agit de divers anticorps monoclonaux ciblant spécifiquement certains acteurs pro-inflammatoires. Il est actuellement possible de retrouver dans l'arsenal thérapeutique belge des agents anti-TNF, anti-intégrines et anti-interleukines (*CBIP | Affections inflammatoires du tube digestif, s. d.*).

3.2.1. Anticorps monoclonaux

Les anticorps sont spécifiques d'une cible particulière et sont dotés de fonctions effectrices diverses. Ils représentent donc des outils thérapeutiques réellement intéressants,

spécialement dans les pathologies à composante immunologique comme la MC. En effet, ils vont pouvoir être manipulés en laboratoire afin de cibler spécifiquement un certain type de cellules. Pour ce faire, on va injecter dans une souris un antigène particulier de la cellule cible, ce qui va stimuler son immunité et mener à la production d'anticorps dirigés contre cet antigène. Ceux-ci se trouveront alors à la surface des ly B. La rate contenant beaucoup de ly, on va y prélever des cellules B et les fusionner avec des cellules de myélome murin vulnérables au milieu de sélection, qui ont la particularité d'être immortelles et de ne pas sécréter d'anticorps. Cela permet la formation d'hybridomes, qui seront les seuls à survivre au milieu de culture Hypoxanthine-Aminoptérine-Thymidine. Il s'agit ensuite de réaliser une dilution limite qui consiste à répartir les hybridomes chacun dans un puits d'une plaque multi-puits et de les mettre en culture afin qu'ils prolifèrent. Le surnageant des puits où il a été observé une multiplication clonale va être prélevé et on va y ajouter l'antigène cible dans le but de déceler s'il y a eu une précipitation. Dans l'affirmative, l'anticorps a réagi avec l'antigène et il est donc bien spécifique de celui-ci. On peut donc le mettre en culture afin d'obtenir une grande quantité de cet **anticorps murin** dirigé contre notre cellule d'intérêt (*Figure 8*).

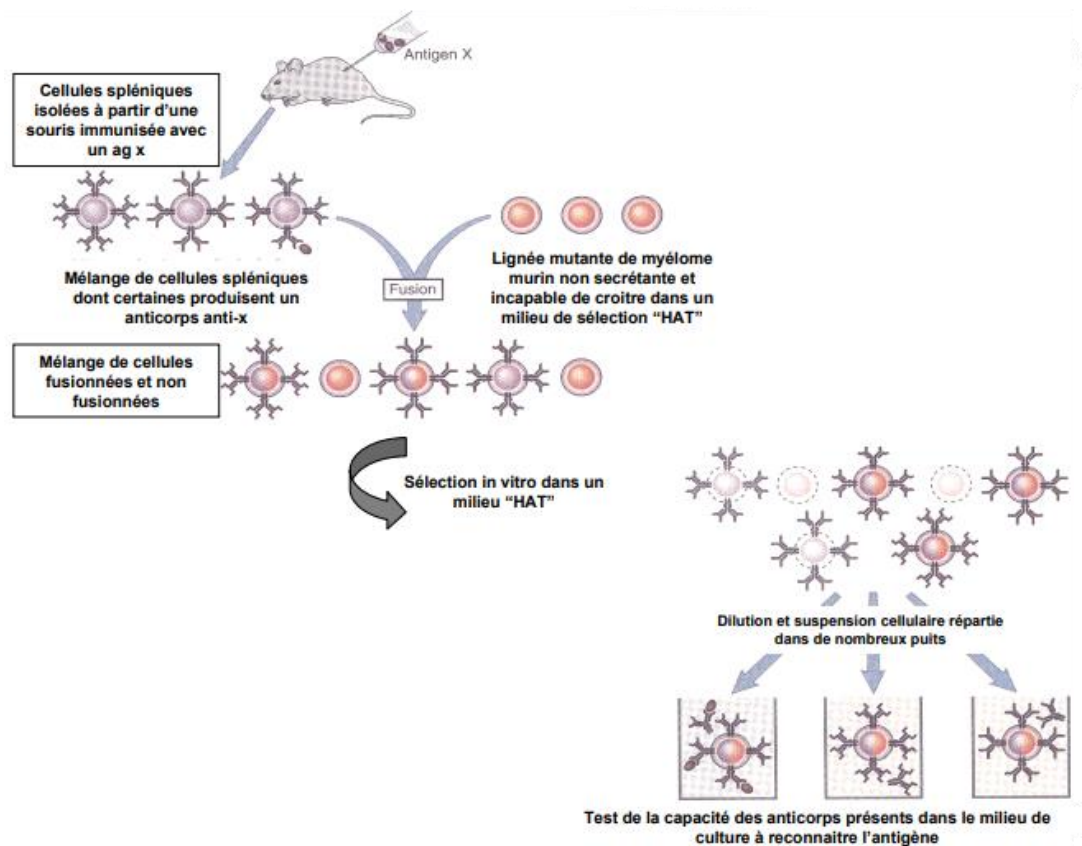


Figure 8 : Développement d'anticorps monoclonaux (Abbas et al., 2021)

Il ne s'agit pas du seul anticorps monoclonal possible. Dans le but d'obtenir moins de réactions immunitaires envers cet anticorps murin, celui-ci peut également être modifié par génie génétique afin de diminuer ou de supprimer la composante murine. Il s'agit d'anticorps chimériques, d'anticorps humanisés ou d'anticorps humains. Ceux-ci sont représentés sur la **Figure 9**.

Les **anticorps chimériques**, comme par exemple l'infliximab, seront composés de parties variables provenant de la souris et de parties constantes humaines. Les **anticorps humanisés**, quant à eux, comportent uniquement les régions déterminant la complémentarité (complementary-determining region) murines tandis que le reste de l'anticorps est humain. Cela concerne notamment le certolizumab et le vedolizumab. Enfin, les **anticorps humains** comme l'adalimumab sont d'origine humaine dans leur entièreté et proviennent d'une autre technique de production (souris dont les gènes codant pour les différentes chaînes des immunoglobulines sont d'origine humaine).

Des protéines de fusion, composées à la fois d'une partie de récepteur soluble du TNF- α et de la partie Fc d'une immunoglobuline, permettent la neutralisation du TNF- α ou la mort cellulaire et ont donné naissance à des molécules anti-TNF comme l'etanercept. Ce dernier a été testé pour la MC mais a été abandonné dans cette indication faute d'efficacité (Travers & Kupper, 2004).

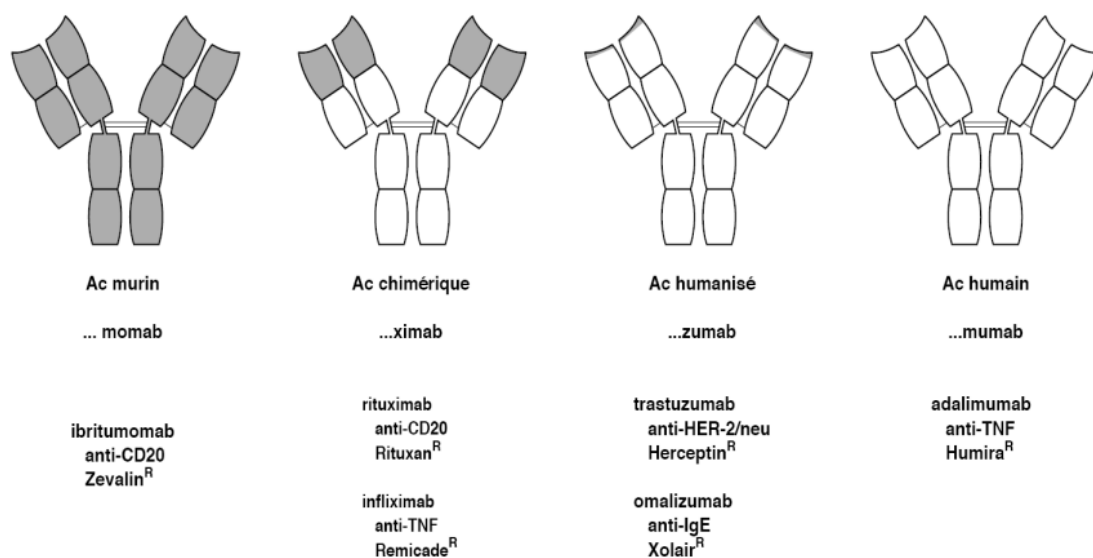


Figure 9 : Différents types d'anticorps monoclonaux (Pierre Coulie | Institut de Duve, s. d.)

3.2.2. Anti-TNF

Les agents anti-TNF utilisés dans la MC comprennent l'**infliximab** (Remicade®), l'**adalimumab** (Humira®) et le **certolizumab pegol** (Cimzia®). Ceux-ci sont représentés sur la **Figure 10**.

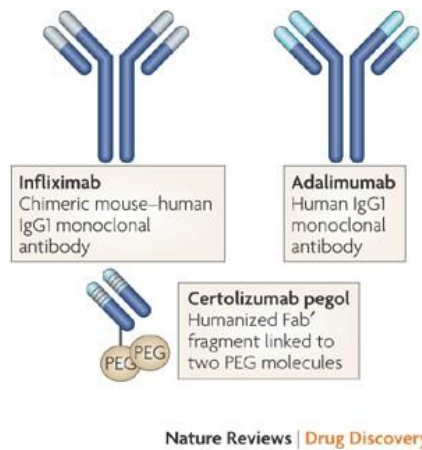


Figure 10 : Structure des agents anti-TNF (Melmed et al., 2008)

Il s'agit d'anticorps monoclonaux qui inhibent les effets du TNF- α par plusieurs mécanismes (**Figure 11**).

Ils peuvent tout d'abord **neutraliser le TNF- α** . Pour ce faire, ils se lient au TNF- α lui-même, qu'il soit soluble ou membranaire, ce qui l'empêchera de se lier à ses récepteurs et de recruter des cytokines pro-inflammatoires. Il n'aura donc plus la capacité de déclencher la réaction inflammatoire.

Ensuite, en se liant au TNF- α membranaire, ces anticorps peuvent provoquer une **signalisation inverse**, donnant lieu à une réponse opposée à celle prévue initialement. En effet, le TNF- α ne sera plus perçu comme ligand mais comme récepteur, menant à l'apoptose des cellules exprimant cette cytokine.

Enfin, les anticorps monoclonaux comportant une région Fc peuvent induire l'apoptose des ly T activés via des mécanismes de **cytotoxicité**. Comme discuté au point 1.2.2.2., dans la MC, les ly T sont activés dans la *lamina propria* car ils sont fortement exposés aux antigènes de la lumière intestinale, et ont donc tendance à y répondre en libérant des cytokines pro-inflammatoires. En se liant aux récepteurs se trouvant sur les cellules *natural* killer, les anti-TNF vont déclencher des mécanismes de cytotoxicité dépendant des anticorps médiée par les cellules (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity – ADCC) et de cytotoxicité dépendant du complément (complement-dependant cytotoxicity – CDC), menant à la mort des cellules de l'immunité et supprimant donc la réponse pro-inflammatoire (Adegbola et al., 2018; Steeland et al., 2018).

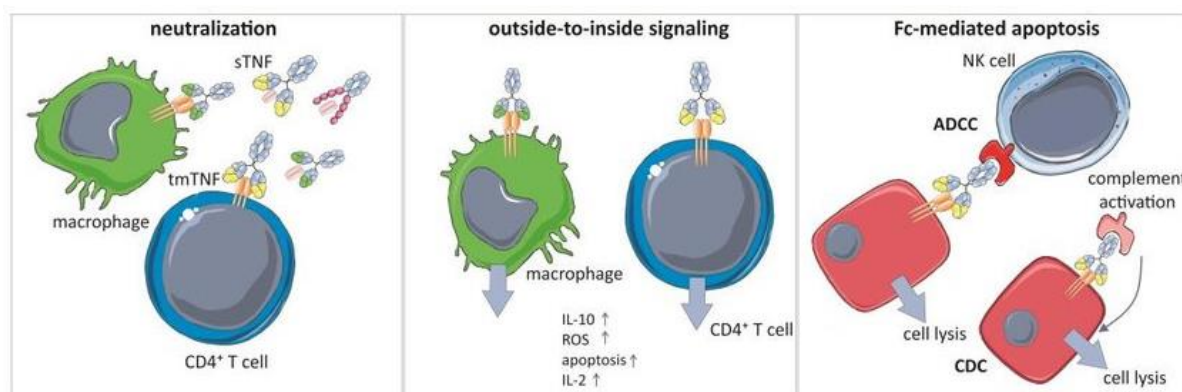


Figure 11 : Mécanismes d'action des agents anti-TNF (Steeland et al., 2018)

Les agents anti-TNF possèdent une activité anti-inflammatoire et réparatrice de la muqueuse intestinale. Ils ne sont utilisés pour l'induction de la rémission qu'en cas d'échec d'un traitement par des corticostéroïdes ou par des immunosuppresseurs et uniquement dans les cas d'activité sévère. Une fois la phase de rémission atteinte, ils peuvent être continués dans le but de la maintenir. Il est également possible de les utiliser en association dans certains cas de figure discutés en aval (Torres et al., 2020).

Avant l'initiation de cette thérapie, il est nécessaire d'évaluer la balance bénéfice-risque de ces médicaments avec le patient. Bien qu'ils apportent une rémission clinique relativement rapidement, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables qu'il ne faut pas prendre à la légère. En effet, les agents anti-TNF peuvent, à long terme, augmenter le risque d'infections opportunistes, de lésions cutanées, de réactions immunitaires, voire même de cancer. De plus, la répression des TNF a le potentiel de réveiller une tuberculose latente, raison pour laquelle il est nécessaire de vérifier l'immunité contre la tuberculose avant d'initier la médication. L'immunité de l'hépatite B et C est également à contrôler. Au vu du risque d'atteinte maligne au niveau de la peau, il est recommandé d'utiliser de la crème solaire avec un haut niveau de protection et d'éviter une exposition prolongée au soleil. On peut également observer l'apparition de céphalées, vertiges, troubles au niveau GI ou encore de réactions allergiques. Les anti-TNF peuvent également provoquer des réactions locales lorsqu'ils sont administrés par voie cutanée et une attention particulière doit être portée au développement de réaction anaphylactiques potentiellement importantes lors de l'administration d'infliximab. Une insuffisance cardiaque peut également apparaître ou s'aggraver suite à l'administration du médicament. Il existe également des patients qui ne répondent pas à ces traitements ou dont la réponse diminue au cours de la première année grâce au développement d'anticorps contre la molécule. C'est notamment le cas pour les anticorps chimériques comme l'infliximab, car

ceux-ci contiennent une partie murine importante (Adegbola et al., 2018; *CBIP | Inhibiteurs du TNF*, s. d.; Tetangco & Stein, 2022).

Le CBIP nous informe qu'il est contre-indiqué d'utiliser les anti-TNF en cas d'infection active, qu'elle soit virale, bactérienne, ou qu'il s'agisse de la tuberculose, mais aussi en présence d'une insuffisance cardiaque ou si un vaccin vivant a été administré récemment. Il est également conseillé de ne pas utiliser ces médicaments chez la femme enceinte après le deuxième trimestre, étant donné le risque d'immunosuppression chez le nouveau-né (*CBIP | Inhibiteurs du TNF*, s. d.).

3.2.2.1. *Infliximab*

Cette molécule est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre les formes solubles et transmembranaires du TNF- α . L'infliximab est utilisé en traitement d'entretien de la MC et est administré par voie intraveineuse à un dosage 5 mg/kg toutes les huit semaines, précédé de trois doses d'induction plus rapprochées (Tetangco & Stein, 2022).

Son mécanisme d'action consiste à se lier au complément et à lyser les cellules pouvant sécréter le TNF- α , inhibant le déclenchement d'une réaction inflammatoire (Adegbola et al., 2018). Associé à un inhibiteur purinique, l'infliximab pourrait donner de meilleurs résultats que lorsqu'il est utilisé en monothérapie pour les cas modérés à sévères dans le traitement de phases aiguës (Torres et al., 2020).

3.2.2.2. *Adalimumab*

Cet anticorps monoclonal humain possède également la capacité de se lier au complément et de lyser les cellules impliquées dans la libération du TNF- α . Il a l'avantage de pouvoir être administré par le patient lui-même par voie sous-cutanée à raison de 40 mg toutes les deux semaines. Cette phase de maintien fait suite à deux doses d'induction, comprenant 160 mg suivis de 80 mg deux semaines plus tard (Adegbola et al., 2018; Tetangco & Stein, 2022).

3.2.2.3. *Certolizumab pegol*

Le certilizumab pegol est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, dirigé, encore une fois, contre les TNF- α solubles et transmembranaires. Contrairement à l'infliximab et à l'adalimumab, il ne comporte pas de région Fc (**Figure 10**), mais aurait toutefois une liaison plus forte avec le TNF que ces deux-ci. Son mécanisme d'action n'est pas semblable non plus et il semblerait qu'il soit moins efficace que les deux autres dans l'induction de la rémission.

Grâce à son groupement de polyéthylène glycol, son temps de demi-vie après administration sous-cutanée est plus élevé que celui des autres molécules, permettant de ne

renouveler la dose que toutes les quatre semaines. Lors de la phase d'induction, on administre donc trois doses de 400 mg, espacées de deux puis de quatre semaines, et on continue ensuite avec une dose de 400 mg toutes les quatre semaines (Adegbola et al., 2018).

3.2.3. Anti-intégrines

Les anti-intégrines sont indiquées dans le traitement de la MC modérée à sévère.

On retrouve dans cette classe le **natalizumab** et le **vedolizumab**, qui sont dirigés respectivement contre les molécules d'adhésion $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$. Ils ont pour but d'inhiber le trafic des leucocytes jusqu'à la muqueuse (Yeshi et al., 2020). Toutefois, le natalizumab n'est utilisé, dans certains pays, que lorsqu'il y a un manque de réponse aux autres traitements et possède des effets indésirables prononcés, tels qu'une forte augmentation du risque d'infections opportunistes ou d'hépatotoxicité (Vetter & Neurath, 2018). En Belgique, ce médicament n'est pas compris dans l'arsenal thérapeutique de la MC (*CBIP | Affections inflammatoires du tube digestif*, s. d.).

D'autres molécules visant les intégrines dans le but de minimiser leur participation au développement inflammatoire sont en cours de développement. Parmi celles-ci, on peut retrouver l'**etrolizumab** qui est un anticorps monoclonal humanisé, inhibiteur de la sous-unité $\beta 7$ des intégrines visant donc les intégrines $\alpha 4\beta 7$ et $\alpha E\beta 7$. L'étude Bergamot est en phase 3 des essais cliniques visant à démontrer l'efficacité de l'etrolizumab. Celui-ci paraît prometteur avec une amélioration clinique rapide et semblerait actuellement être supérieur au placebo dans le traitement d'entretien de la MC modérée à sévère. L'abrilumab, visant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, et l'ontamalimab, visant le MAdCAM-1, ont également été testés, mais ont été abandonnés à défaut de résultats concluants (Furfaro et al., 2022; Sandborn et al., 2023).

3.2.3.1. Vedolizumab

Le vedolizumab (Entyvio®) est un anticorps monoclonal visant spécifiquement le récepteur de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. En se liant à ce dernier, le vedolizumab va empêcher l'interaction de l'intégrine avec son ligand MAdCAM-1, et donc prévenir la migration des leucocytes jusqu'au site de l'inflammation (Yeshi et al., 2020).

Selon l'étude « *Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumor necrosis factor antagonist therapy for Crohn's disease* », le vedolizumab ne serait pas significativement différent des agents anti-TNF, que ce soit en termes de sécurité, c'est-à-dire en termes d'apparition d'infections supplémentaires, ou en termes d'induction de rémission de la MC. Cette étude est toutefois nuancée en signalant que certaines variables telles que la

prise antérieure d'agents anti-TNF ou l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs influencent ces facteurs. L'utilisation du vedolizumab serait pourtant favorisée en cas de MC débutante, tandis que les agents anti-TNF seraient plus utiles en cas de MC avancée (Bohm et al., 2020).

L'utilisation du vedolizumab est recommandée par l'ECCO pour l'induction de la rémission de la maladie en cas d'activité modérée à sévère, après échec des autres thérapies, et peut être maintenue une fois la rémission atteinte (Torres et al., 2020). Cet anticorps monoclonal peut être administré par voie intraveineuse en milieu hospitalier, mais également par voie sous-cutanée par le patient lui-même, ce qui nécessite toutefois une plus grande récurrence.

Le CBIP contre-indique l'utilisation de cette molécule en cas d'infection active, de vaccination récente avec un vaccin vivant, ou encore en présence de leucoencéphalopathie multifocale progressive. En effet, cette dernière pourrait être réactivée par le vedolizumab. On pourrait également voir apparaître des troubles GI, des hémorroïdes, des réactions cutanées, des lésions périanales, des douleurs diverses, ou encore de l'hypertension. Tout comme les anti-TNF, le vedolizumab peut également ouvrir une porte aux infections opportunistes, fragilisant le patient. Il sera nécessaire de tester la présence d'une tuberculose latente avant d'instaurer le traitement pour éviter une réactivation (*CBIP | Védolizumab*, s. d.).

3.2.4. Anti-interleukines

Parmi les agents anti-interleukines, on retrouve particulièrement l'**ustekinumab** (Stelara®) qui va inhiber l'IL-12 et l'IL-23 en se liant à la sous-unité p40, commune à ces deux interleukines. Ces dernières agissant surtout sur les ly T helper Th1 et Th17, leur inhibition va permettre de calmer la réaction inflammatoire.

Afin de viser plus spécifiquement le récepteur à l'IL-23 sans impacter le récepteur à l'IL-12, la recherche d'autres molécules plus spécifiques a débuté. L'étude du **risankizumab** en particulier semble intéressante dans cette optique. Le risankizumab est une molécule en cours d'essais cliniques qui inhibe la sous-unité p19, propre à l'IL-23 et permet donc d'éviter l'impact sur l'IL-12 (Vetter & Neurath, 2018). Certaines autres molécules semblent également intéressantes pour inhiber l'IL-23 et sont actuellement étudiées dans des essais cliniques de phase 3, tout comme le risankizumab qui se trouve toutefois à un niveau de développement plus avancé. Cela comprend, entre autres, le brazikumab, le guselkumab et le mirikizumab (**Figure 12**) (Schmitt et al., 2021; Vieujean et al., 2022).

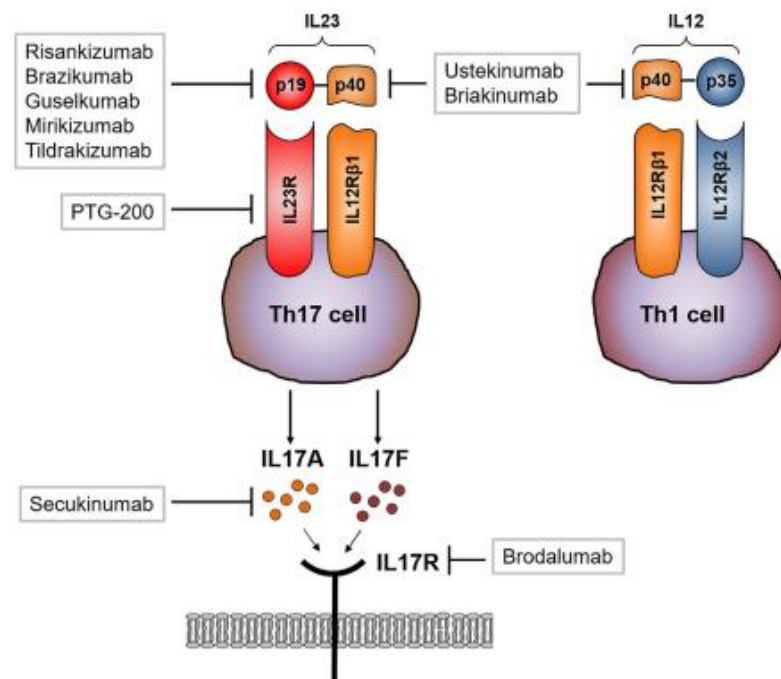


Figure 12 : Principes actifs ciblant la voie de signalisation de l'IL-23 (Schmitt et al., 2021)

3.2.4.1. Ustekinumab

Bien que l'ustekinumab ait montré une efficacité similaire aux anti-TNF pour l'induction et l'entretien de la rémission, cet anticorps monoclonal n'est utilisé qu'en cas d'échec des autres thérapies, et ce dans les cas modérés à sévères de la MC (Tetangco & Stein, 2022). Son mécanisme d'action rapide, son niveau de sécurité élevé et son faible taux de réaction immunitaire sont des avantages qui pourraient toutefois le rendre plus intéressant que le vedolizumab (D'Amico et al., 2022).

Comme pour les autres agents biologiques, le CBIP contre-indique l'usage de l'ustekinumab en cas de vaccination avec un vaccin vivant. Il en est de même en présence d'une infection, d'autant plus que, par la diminution du système immunitaire, cette molécule augmente la susceptibilité de développer des infections. Il est possible aussi d'observer l'apparition de troubles GI, de réaction locale lors de l'injection et éventuellement de cancer (CBIP | *Inhibiteurs de l'IL-12/IL-23*, s. d.).

3.2.5. Comparaison des agents biologiques

La méta-analyse intitulée « *Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease : a systematic review and network meta-analysis* » a parcouru et analysé une série d'études comparant les différents agents biologiques dans les cas de MC modérée à sévère. Ils sont évalués selon quatre critères différents comprenant leur efficacité pour induire la rémission clinique, dans le cas où le patient a déjà eu affaire aux

agents biologiques et dans le cas contraire, leur efficacité pour maintenir la rémission clinique, et leur innocuité. Les données analytiques récoltées dans cette méta-analyse sont reprises en **Annexes 1, 2, 3 et 4**.

Pour l'induction de la rémission chez les patients n'ayant pas été traités avec des agents biologiques, il en ressort que l'infliximab en association avec l'AZA, ainsi que l'adalimumab en monothérapie constitueraient le meilleur choix. Les agents biologiques ont tous été comparés à un placebo et montrent une efficacité supérieure, à l'exception du certolizumab pegol qui n'a pas montré de différence significative. En comparant les molécules entre elles, aucune différence significative n'a été démontrée entre l'ustekinumab et l'adalimumab, ni entre l'adalimumab seul versus combiné à l'AZA.

Dans le cas de l'induction de la rémission après échec de certaines thérapies biologiques, l'ustekinumab a montré plus d'efficacité que le placebo, tout comme l'adalimumab après un traitement vain à l'infliximab. Le vedolizumab, quant à lui, s'est montré efficace pour déclencher une réponse clinique mais pas la rémission.

Pour le traitement d'entretien, les agents biologiques se sont tous avérés supérieurs au placebo en termes d'efficacité, mais l'infliximab associé à l'AZA et l'adalimumab se sont démarqués positivement par rapport aux autres.

En ce qui concerne les effets indésirables graves, il y avait peu de différences significatives, si ce n'est qu'il y en aurait moins pour l'infliximab lorsque celui-ci est associé à l'AZA. L'adalimumab s'est démarqué du placebo en ce qui concerne le développement d'infections dues au traitement, ce qui était également le cas, mais dans une moindre mesure, pour l'infliximab, seul ou en bithérapie, et pour l'ustekinumab.

Le risankinumab, un inhibiteur de l'IL-23 ciblant spécifiquement la sous-unité p19 de celle-ci, n'est pas encore approuvé par l'Agence Européenne du Médicament pour la MC, mais a toutefois été également comparé aux autres agents biologiques. Il semble démontrer une certaine efficacité pour induire la rémission clinique chez les patients traités précédemment par des agents biologiques et pourrait s'avérer plus intéressant que le vedolizumab dans cette indication (Singh et al., 2021).

3.3. Perspectives

Etant donné le faible taux ou la diminution de réponse aux traitements existants, des études sont toujours en cours afin de découvrir de nouvelles molécules plus efficaces dans la MC. Les cibles potentielles sont multiples et comprennent, entre autres, les intégrines, visées notamment par l'etanercept discuté précédemment, mais aussi les IL-23, les JAK, les

inhibiteurs de TGF- β ou encore les récepteurs de la sphingosine-1-phosphate de type 1 (S1P1).

Les agents ciblant spécifiquement l'IL-23 semblent intéressants afin de limiter la réaction inflammatoire et pourraient permettre une diminution des effets secondaires. En effet, l'IL-23 est une cytokine produite par les ly Th17 qui représentent une sous-population particulièrement impliquée dans la pathogénie de la MC. Des études concernant des anticorps monoclonaux visant spécifiquement la sous-unité p19 de l'IL-23 sont en cours (Schmitt et al., 2021).

Les thérapies visant les protéines JAK associées à la portion intracytoplasmique de nombreux récepteurs aux cytokines sont en train d'émerger. Leur activité en aval des cytokines empêche le développement d'anticorps dirigés contre ces médicaments. Elles sont d'autant plus intéressantes qu'elles sont prises par voie orale, permettant une administration moins invasive que les autres agents biologiques. Parmi les molécules les plus prometteuses, on retrouve des inhibiteurs sélectifs de JAK1 (filgotinib, upadacitinib).

Le filgotinib est un inhibiteur de JAK utilisé par voie orale avec une spécificité pour JAK1 bien plus importante que pour JAK2. Grâce à son long temps de demi-vie, il pourrait être administré de manière quotidienne. La deuxième phase de l'étude clinique de cette molécule a montré une bonne efficacité et sécurité, lui permettant de passer à la phase 3 qui est actuellement en cours dans le but d'induire la rémission clinique en cas de maladie d'activité modérée à sévère.

L'upadacitinib est également un inhibiteur de JAK per os, qui aurait un avantage dans les formes modérées à sévères de la maladie. Il est encore plus sélectif pour JAK1 que ne l'est le filgotinib. Cette molécule est également en phase 3 des essais cliniques et testée pour les phases aiguës et pour l'entretien de la MC modérée à sévère en cas d'échec des immunosuppresseurs (Rogler, 2020; Spiewak & Patel, 2022; Vieujean et al., 2022).

Le deucravacitinib, un inhibiteur sélectif de TYK2, et le brepocitinib, un inhibiteur de TYK2 et JAK1, sont également étudiés et se trouvent actuellement en phase 2 des études cliniques (Furfaro et al., 2022).

Les thérapies visant à restaurer un environnement tolérant au niveau de la muqueuse digestive en augmentant **le TGF- β** émergent également. Par exemple, le mongersen est une molécule qui se lie à SMAD7 (Mothers against decapentaplegic homolog 7), un inhibiteur de TGF- β anormalement élevé dans la MC. En empêchant son action inhibitrice, il restaure les taux de TGF- β . Son action paraissait prometteuse mais, comme il n'a pas montré de

différence significative par rapport au placebo lors de la troisième phase clinique, les études de cette molécule n'ont pas été poursuivies (Vetter & Neurath, 2018).

Les thérapies ciblant les récepteurs S1P1 peuvent présenter un intérêt dans la MC. En effet, le récepteur S1P1 se trouve à la surface des ly et intervient dans plusieurs mécanismes immunologiques tels que la sortie des ly hors des nœuds lymphatiques et la migration des ly vers le site d'infection. Les modulateurs de S1P1, tel que l'ozinamod, se lient à la place de S1P et permettent d'internaliser ce récepteur, empêchant donc la sortie des ly des nœuds lymphatiques et ainsi l'exacerbation de la réaction inflammatoire (**Figure 13**). L'ozinamod est actuellement en phase 3 des essais cliniques pour le traitement de la MC modérée à sévère (Argollo et al., 2020; Vieujean et al., 2022).

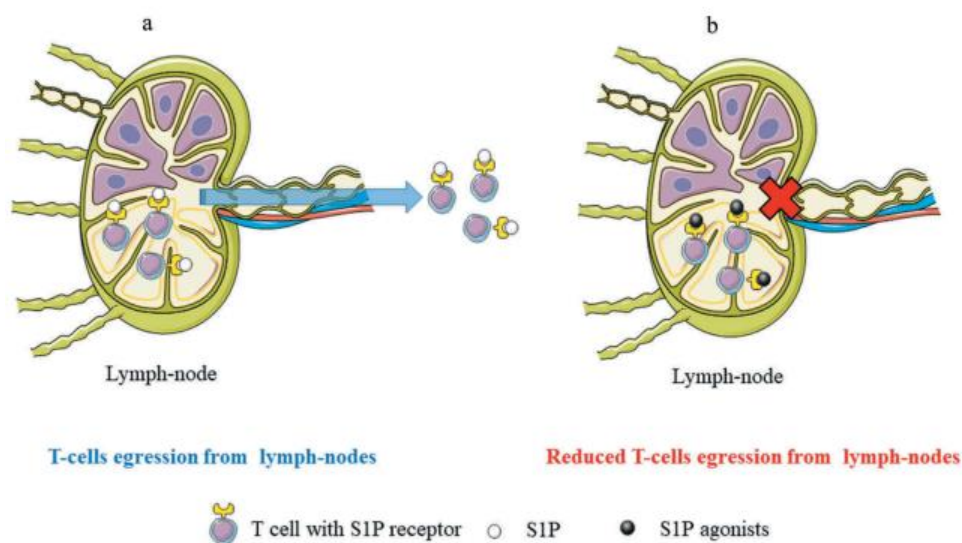


Figure 13 : Mécanisme d'action de S1P (a) et des agonistes de S1P (b)(Argollo et al., 2020)

4. Discussion

Enormément de paramètres sont à prendre en compte lors de l'instauration d'une thérapie dans le but de traiter la MC. La première difficulté consiste à diagnostiquer la maladie. En effet, le manque de symptômes spécifiques et les examens à réaliser pour le diagnostic ne rendent pas les choses aisées. Une fois identifiée, la pathologie doit être catégorisée selon sa localisation, sa sévérité et son phénotype dans le but de la traiter de la manière la plus appropriée. En fonction de la phase de la pathologie, d'exacerbation ou de rémission, le choix de traitement sera également différent. De plus, cette maladie étant incurable, le traitement sera généralement à vie et nécessitera un suivi régulier.

L'objectif thérapeutique consiste à diminuer l'inflammation et à atteindre une rémission prolongée au niveau clinique et endoscopique. Pour ce faire, l'analyse des mécanismes

immunologiques de la MC s'est avérée intéressante. En effet, elle nous a permis de découvrir divers agents ayant un impact sur le système immunitaire.

Tout d'abord, il y a les **corticostéroïdes**. Ceux-ci vont empêcher la libération de cytokines pro-inflammatoires en se liant aux divers récepteurs intracytoplasmiques qui enclenchent la voie de signalisation de NF- κ B et bloquent ainsi ce processus. Utilisés pour le traitement des phases d'exacerbation, ces molécules entraînent de nombreux effets indésirables qui peuvent être très conséquents pour le patient et doivent ainsi être limités à de courtes périodes.

Les **antibiotiques** utilisés dans la MC n'ont qu'un but symptomatique et, en prévision de l'apparition de résistances, doivent être utilisés de manière sérieuse et sur une courte période également.

On peut retrouver aussi les **immunosuppresseurs**, qui agissent sur les purines ou sur l'acide folique en les inhibant, ce qui empêche le déclenchement de la réaction immunitaire. Ils permettent d'induire la rémission clinique mais engendrent toutefois une baisse de l'immunité, ouvrant la porte aux infections opportunistes.

Actuellement, la voie des **agents biologiques** semble la plus intéressante, bien que non épargnée d'effets secondaires indésirables. En inhibant les TNF- α , les intégrines ou encore certaines interleukines, on agit directement sur le système immunitaire, permettant ainsi de régulariser la réponse inflammatoire. Un agent anti-TNF, l'infliximab, s'est distingué des autres en se montrant particulièrement efficace dans le traitement de la MC modérée à sévère, et d'autant plus en association avec l'AZA. Cette double thérapie permet de diminuer les effets indésirables tout en augmentant la réponse clinique.

D'autres voies sont encore explorées ou approfondies, donnant l'espoir de découvrir un traitement qui permettrait une rémission sur une durée prolongée, sans l'inconvénient d'effets indésirables trop conséquents. Ainsi, des molécules visant à inhiber sélectivement les JAK1 paraissent prometteuses et devraient voir le jour dans quelques années si elles passent la troisième phase d'essais cliniques dans laquelle elles sont actuellement. Il ne s'agit toutefois pas de la seule voie intéressante et de nombreuses molécules visant les IL-23 de manière spécifique, la migration des ly ou encore le récepteur S1P1 sont en cours de développement.

5. Conclusion

La MC est une pathologie complexe avec une présentation clinique très variée et qui ne connaît aucun remède miracle. Afin de pouvoir décider du traitement adéquat à administrer à chaque patient, beaucoup de facteurs sont à prendre en compte. Il est donc important de bien

comprendre la maladie en elle-même ainsi que le mécanisme d'action de chaque molécule sur le marché pour pouvoir orienter au mieux le choix du traitement.

Bien que les thérapies existantes montrent une certaine efficacité dans la réduction de l'inflammation, cela n'est pas suffisant et ne permet pas souvent une rémission à long terme, et encore moins l'absence d'effets indésirables. Il est donc important de continuer les recherches sur des molécules à visée plus spécifique, telles que les inhibiteurs de JAK ou encore les molécules visant spécifiquement l'IL-23, qui pourraient se révéler plus efficaces, et avec de moindres effets secondaires.

Méthodologie

Afin de rédiger ce mémoire, j'ai commencé par parcourir les sites suivants : « *ScienceDirect* », « *CBIP* », « *PubMed* », « *Wiley Online Library* », « *The Lancet* », « *Cochrane* » en indiquant des mots-clés tels que « *Crohn's disease* », « *Genetics* », « *Pathophysiology* », « *Immunomodulators* », « *Immunology* », « *Inflammatory Bowel Disease* », « *Therapy* » et en utilisant les modes de liaison MeSH « AND » et « OR » pour lier plusieurs mots-clés afin d'obtenir des résultats plus pertinents.

J'ai également trié les articles afin de n'avoir majoritairement que les plus récents (en-dessous de 5 ans), surtout en ce qui concerne la partie thérapeutique de cette rédaction. J'ai sélectionné de préférence les articles écrits en anglais, ayant ainsi une visée plutôt internationale, et j'ai ciblé les articles provenant de journaux spécialisés en gastroentérologie ou en immunologie.

Après une première série de recherches, j'ai approfondi mon sujet en recherchant les différents médicaments de manière individuelle, ciblant particulièrement leur résumé des caractéristiques du produit ainsi que des études ou essais cliniques les concernant.

J'ai également pu m'entretenir avec plusieurs patients atteints de la maladie de Crohn ainsi qu'avec un pharmacien hospitalier dans le but d'avoir une meilleure compréhension et une meilleure appropriation des types d'affection de la maladie et des spécificités des différents traitements pharmaceutiques.

Attestation de non-plagiat



ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

.....BRUYÈRE Sophie.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

.....Bases immunologiques de la maladie de Crohn et implications thérapeutiques qui en découlent.....

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Liège....., le 15.10.2023....

Signature de l'Etudiant,

Bibliographie

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and Molecular Immunology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Adegbola, S. O., Sahnan, K., Warusavitarne, J., Hart, A., & Tozer, P. (2018). Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), Art. 8. <https://doi.org/10.3390/ijms19082244>
- Adler, J., Rangwalla, S. C., Dwamena, B. A., & Higgins, P. D. (2011). The Prognostic Power of the NOD2 Genotype for Complicated Crohn's Disease : A Meta-Analysis. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 106(4), 699. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.19>
- Agrawal, M., & Jess, T. (2022). Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterology Journal*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1002/ueg2.12317>
- Alemao, C. A., Budden, K. F., Gomez, H. M., Rehman, S. F., Marshall, J. E., Shukla, S. D., Donovan, C., Forster, S. C., Yang, I. A., Keely, S., Mann, E. R., El Omar, E. M., Belz, G. T., & Hansbro, P. M. (2021). Impact of diet and the bacterial microbiome on the mucous barrier and immune disorders. *Allergy*, 76(3), 714-734. <https://doi.org/10.1111/all.14548>
- Alsoud, D., Vermeire, S., & Verstockt, B. (2022). Biomarker discovery for personalized therapy selection in inflammatory bowel diseases : Challenges and promises. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 3, 100089. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100089>
- Argollo, M., Furfaro, F., Gilardi, D., Roda, G., Allocca, M., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2020). Modulation of sphingosine-1-phosphate in ulcerative colitis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20(4), 413-420. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1732919>
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, 380(9853), 1590-1605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)
- Bohm, M., Xu, R., Zhang, Y., Varma, S., Fischer, M., Kochhar, G., Boland, B., Singh, S., Hirten, R., Ungaro, R., Shmidt, E., Lasch, K., Jairath, V., Hudesman, D., Chang, S., Lukin, D., Swaminath, A., Sands, B. E., Colombel, J., ... Dulai, P. S. (2020). Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumour necrosis factor

- antagonist therapy for Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 52(4), 669-681. <https://doi.org/10.1111/apt.15921>
- Cassinotti, A., Batticciotto, A., Parravicini, M., Lombardo, M., Radice, P., Cortelezzi, C. C., Segato, S., Zanzi, F., Cappelli, A., & Segato, S. (2022). Evidence-based efficacy of methotrexate in adult Crohn's disease in different intestinal and extraintestinal indications. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 15, 17562848221085888. <https://doi.org/10.1177/17562848221085889>
- CBIP | *Affections inflammatoires du tube digestif*. (s. d.). CBIP. Consulté 23 octobre 2022, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/start>
- CBIP | *Azathioprine*. (s. d.). CBIP. Consulté 30 octobre 2022, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/4?frag=12013>
- CBIP | *Inhibiteurs de l'IL-12/IL-23*. (s. d.). Consulté 6 janvier 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=8902678>
- CBIP | *Inhibiteurs du TNF*. (s. d.). Consulté 6 janvier 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=12286>
- CBIP | *Mercaptopurine*. (s. d.). CBIP. Consulté 30 octobre 2022, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/4?frag=12757>
- CBIP | *Méthotrexate (à faibles doses)*. (s. d.). CBIP. Consulté 30 octobre 2022, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/4?frag=29124>
- CBIP | *Védolizumab*. (s. d.). Consulté 6 janvier 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=21311>
- Clough, J. N., Omer, O. S., Tasker, S., Lord, G. M., & Irving, P. M. (2020). Regulatory T-cell therapy in Crohn's disease: Challenges and advances. *Gut*, 69(5), 942-952. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319850>
- Cornish, J. S., Wirthgen, E., & Däbritz, J. (2020). Biomarkers Predictive of Response to Thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00008>
- D'Amico, F., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2022). Ustekinumab in Crohn's Disease : New Data for Positioning in Treatment Algorithm. *Journal of Crohn's and Colitis*, 16(Supplement_2), ii30-ii41. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac011>
- Dotan, I., Allez, M., Danese, S., Keir, M., Tole, S., & McBride, J. (2020). The role of integrins in the pathogenesis of inflammatory bowel disease: Approved and investigational anti-integrin therapies. *Medicinal Research Reviews*, 40(1), 245-262. <https://doi.org/10.1002/med.21601>

- Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. (2017). Crohn Disease : Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(7), 1088-1103. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>
- Fiocchi, C. (1997). Intestinal inflammation : A complex interplay of immune and nonimmune cell interactions. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 273(4), G769-G775. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1997.273.4.G769>
- Furfaro, F., Ragaini, E., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2022). Novel Therapies and Approaches to Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Journal of Clinical Medicine*, 11(15), Art. 15. <https://doi.org/10.3390/jcm11154374>
- Gallo, R. L., & Hooper, L. V. (2012). Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nature Reviews Immunology*, 12(7), Art. 7. <https://doi.org/10.1038/nri3228>
- Hansen, T., & Duerksen, D. R. (2018). Enteral Nutrition in the Management of Pediatric and Adult Crohn's Disease. *Nutrients*, 10(5), Art. 5. <https://doi.org/10.3390/nu10050537>
- Kiyokawa, H., Abe, M., Matsui, T., Kurashige, M., Ohshima, K., Tahara, S., Nojima, S., Ogino, T., Sekido, Y., Mizushima, T., & Morii, E. (2022). Deep Learning Analysis of Histologic Images from Intestinal Specimen Reveals Adipocyte Shrinkage and Mast Cell Infiltration to Predict Postoperative Crohn Disease. *The American Journal of Pathology*, 192(6), 904-916. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2022.03.006>
- Krishnachaitanya, S., Liu, M., Fujise, K., & Li, Q. (2022). MicroRNAs in Inflammatory Bowel Disease and Its Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 8751. <https://doi.org/10.3390/ijms23158751>
- Kupka, T., Simova, J., Dvorackova, J., Martinek, L., Motyka, O., Uvirova, M., & Dite, P. (2018). Crohn's disease—Genetic factors and progress of the disease. *Biomedical Papers*, 162(2), 139-143. <https://doi.org/10.5507/bp.2017.058>
- Lauro, M. L., Burch, J. M., & Grimes, C. L. (2016). The effect of NOD2 on the microbiota in Crohn's disease. *Current Opinion in Biotechnology*, 40, 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.02.028>
- Melmed, G. Y., Targan, S. R., Yasothan, U., Hanicq, D., & Kirkpatrick, P. (2008). Certolizumab pegol. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(8), Art. 8. <https://doi.org/10.1038/nrd2654>
- Meurisse, M., Louis, E., Meunier, P., Delvienne, P., & Bonnet, P. (2018). *Pathologie médico-chirurgicale, Imagerie & Anatomopathologie du système digestif: Vol. Tome II* (2018^e-2019^e éd.). LIÈGE université - Médecine.

- Petagna, L., Antonelli, A., Ganini, C., Bellato, V., Campanelli, M., Divizia, A., Efrati, C., Franceschilli, M., Guida, A. M., Ingallinella, S., Montagnese, F., Sensi, B., Siragusa, L., & Sica, G. S. (2020). Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*, 15(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13062-020-00280-5>
- Pierre Coulie | Institut de Duve. (s.d.). Consulté 22 janvier 2023, à l'adresse <https://www.deduveinstitute.be/fr/human-tumor-immunology>
- Rogler, G. (2020). Efficacy of JAK inhibitors in Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(Supplement_2), S746-S754. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz186>
- Sandborn, W. J., Panés, J., Danese, S., Sharafali, Z., Hassanali, A., Jacob-Moffatt, R., Eden, C., Daperno, M., Valentine, J. F., Laharie, D., Baía, C., Atreya, R., Panaccione, R., Rydzewska, G., Aguilar, H., & Vermeire, S. (2023). Etrolizumab as induction and maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease (BERGAMOT): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 8(1), 43-55. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00303-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00303-X)
- Schmitt, H., Neurath, M. F., & Atreya, R. (2021). Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Frontiers in Immunology*, 12, 622934. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.622934>
- Serafini, M. A., Paz, A. H., & Nunes, N. S. (2022). Cholinergic immunomodulation in inflammatory bowel diseases. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 19, 100401. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100401>
- Shen, Z., Zhu, C., Quan, Y., Yuan, W., Wu, S., Yang, Z., Luo, W., Tan, B., & Wang, X. (2017). Update on intestinal microbiota in Crohn's disease 2017: Mechanisms, clinical application, adverse reactions, and outlook. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(11), 1804-1812. <https://doi.org/10.1111/jgh.13861>
- Singh, S., Murad, M. H., Fumery, M., Sedano, R., Jairath, V., Panaccione, R., Sandborn, W. J., & Ma, C. (2021). Comparative Efficacy and Safety of Biologic Therapies for Moderate-to-Severe Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 6(12), 1002-1014. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00312-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00312-5)
- Snapper, S., & Abraham, C. (2022, janvier 10). *Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease—UpToDate*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/immune-and-microbial-mechanisms-in-the-pathogenesis-of-inflammatory-bowel->

disease?search=immune%20and%20microbial%20mechanisms%20im%20the%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

- Sorrentino, D., Nguyen, V. Q., & Chitnavis, M. V. (2019). Capturing the Biologic Onset of Inflammatory Bowel Diseases : Impact on Translational and Clinical Science. *Cells*, 8(6), Art. 6. <https://doi.org/10.3390/cells8060548>
- Spiewak, T. A., & Patel, A. (2022). User's guide to JAK inhibitors in inflammatory bowel disease. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 3, 100096. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100096>
- Steeland, S., Libert, C., & Vandenbroucke, R. (2018). A new venue of TNF targeting. *International Journal of Molecular Sciences*, 19. <https://doi.org/10.3390/ijms19051442>
- Sugihara, K., & Kamada, N. (2021). Diet-Microbiota Interactions in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 13. <https://doi.org/10.3390/nu13051533>
- Tetangco, E. P., & Stein, A. C. (2022). Medical treatment of intestinal Crohn's disease. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, 33(1), 100862. <https://doi.org/10.1016/j.scrs.2022.100862>
- Torres, J., Bonovas, S., Doherty, G., Kucharzik, T., Gisbert, J. P., Raine, T., Adamina, M., Armuzzi, A., Bachmann, O., Bager, P., Biancone, L., Bokemeyer, B., Bossuyt, P., Burisch, J., Collins, P., El-Hussuna, A., Ellul, P., Frei-Lanter, C., Furfaro, F., ... on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2020). ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease : Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(1), 4-22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
- Travers, S., & Kupper, T. S. (2004). Etanercept for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, 350(8), 840-840. <https://doi.org/10.1056/NEJM200402193500818>
- Veauthier, B., & Hornecker, J. R. (2018). Crohn's Disease : Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 98(11), 661-669.
- Vetter, M., & Neurath, M. F. (2018). Treatment Perspectives in Crohn's Disease. *Digestion*, 98(3), 135-142. <https://doi.org/10.1159/000488449>
- Vieujean, S., D'Amico, F., Netter, P., Danese, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2022). Landscape of new drugs and targets in inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterology Journal*, 10(10), 1129-1166. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12305>
- Yang, E., & Shen, J. (2021). The roles and functions of Paneth cells in Crohn's disease : A critical review. *Cell Proliferation*, 54(1), e12958. <https://doi.org/10.1111/cpr.12958>

- Yeshi, K., Ruscher, R., Hunter, L., Daly, N. L., Loukas, A., & Wangchuk, P. (2020). Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), Art. 5. <https://doi.org/10.3390/jcm9051273>
- Yoshimatsu, Y., Mikami, Y., & Kanai, T. (2021). Bacteriotherapy for inflammatory bowel disease. *Inflammation and Regeneration*, 41. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00153-4>

Annexes

Annexe 1

		Induction of clinical remission							
Induction of clinical response	Infliximab	0.61 (0.31-1.19)	1.50 (0.54-4.22)	2.65 (0.70-10.02)	1.72 (0.61-4.87)	2.07 (0.63-6.87)	2.28 (0.73-7.06)	4.53 (1.49-13.79)	6.17 (2.54-15.01)
	0.56 (0.36-0.87)	Infliximab plus thiopurines	2.49 (0.73-8.52)	4.38 (0.99-19.45)	2.85 (0.83-9.82)	3.43 (0.87-13.54)	3.76 (1.01-14.03)	7.49 (2.04-27.49)	10.20 (3.34-31.10)
	8.84 (1.95-40.03)	15.88 (3.29-76.64)	Adalimumab	1.76 (0.76-4.08)	1.15 (0.66-1.99)	1.38 (0.51-3.69)	1.51 (0.61-3.74)	3.01 (1.25-7.27)	4.10 (2.31-7.27)
	..	..	..	Adalimumab plus thiopurines	0.65 (0.24-1.77)	0.78 (0.21-2.85)	0.86 (0.25-2.95)	1.71 (0.51-5.77)	2.33 (0.84-6.43)
	7.90 (1.78-35.10)	14.18 (2.99-67.26)	0.89 (0.61-1.31)	..	Ustekinumab	0.83 (0.31-2.21)	1.32 (0.54-3.23)	2.63 (1.10-6.28)	3.58 (2.05-6.25)
	..	..	..	..	..	Risankizumab	1.10 (0.38-3.19)	2.19 (0.77-6.21)	2.98 (1.33-6.64)
	12.76 (2.76-59.08)	22.91 (4.64-113.02)	1.44 (0.75-2.80)	..	1.62 (0.87-3.00)	..	Vedolizumab	1.99 (0.75-5.26)	2.71 (1.34-5.48)
	15.08 (3.46-65.83)	27.08 (5.81-126.25)	1.71 (1.02-2.84)	..	1.91 (1.21-3.00)	..	1.18 (0.67-2.10)	Certolizumab pegol	1.36 (0.70-2.66)
	22.00 (5.17-93.56)	39.49 (8.68-179.61)	2.49 (1.62-3.82)	..	2.79 (1.94-3.99)	..	1.72 (1.04-2.85)	1.46 (1.11-1.92)	Placebo

Figure 14 : Tableau comparant l'efficacité des agents biologiques dans l'induction de la réponse et de la rémission clinique de la MC modérée à sévère (Singh et al., 2021)

Annexe 2

Induction of clinical remission					
Induction of clinical response	Risankizumab	1.34 (0.79-2.27)	0.74 (0.35-1.57)	2.10 (1.12-3.92)	2.64 (1.89-3.68)
	1.34 (0.62-2.90)	Ustekinumab	0.56 (0.25-1.22)	1.57 (0.80-3.06)	1.97 (1.31-2.97)
	1.51 (0.64-3.56)	1.13 (0.51-2.51)	Adalimumab	2.82 (1.20-6.62)	3.55 (1.82-6.93)
	1.87 (0.87-4.02)	1.40 (0.68-2.87)	1.24 (0.55-2.77)	Vedolizumab	1.26 (0.74-2.14)
	3.31 (1.86-5.90)	2.47 (1.49-4.09)	2.19 (1.17-4.09)	1.77 (1.07-2.92)	Placebo

Figure 15 : Tableau comparant l'efficacité des agents biologiques dans l'induction de la réponse et de la rémission clinique de la MC modérée à sévère chez des patients traités précédemment par des agents biologiques (Singh et al., 2021)

Annexe 3

Maintenance of clinical remission								
Infliximab	0.68 (0.37-1.23)	0.86 (0.40-1.84)	0.97 (0.34-2.78)	1.13 (0.53-2.40)	1.69 (0.71-4.00)	1.44 (0.69-3.03)	1.32 (0.57-3.06)	2.96 (1.60-5.49)
Infliximab plus thiopurines	1.27 (0.48-3.33)	1.43 (0.43-4.80)	1.67 (0.64-4.35)	2.49 (0.87-7.09)	2.12 (0.82-5.50)	1.94 (0.69-5.44)	1.94 (0.69-5.44)	4.37 (1.85-10.29)
		Adalimumab	1.13 (0.55-2.34)	1.31 (0.76-2.26)	1.96 (0.92-4.19)	1.68 (0.90-3.12)	1.53 (0.74-3.19)	3.44 (2.17-5.46)
		Adalimumab plus thiopurines	1.16 (0.47-2.88)	1.74 (0.61-4.97)	1.48 (0.57-3.86)	1.36 (0.48-3.81)	1.36 (0.48-3.81)	3.05 (1.29-7.21)
				Ustekinumab	1.49 (0.70-3.17)	1.27 (0.69-2.36)	1.17 (0.56-2.42)	2.62 (1.66-4.13)
						Risankizumab	0.85 (0.41-1.79)	1.75 (0.96-3.20)
							Vedolizumab	0.92 (0.45-1.87)
								Certolizumab pegol
								2.25 (1.27-3.97)
								Placebo

Figure 16 : Tableau comparatif de l'efficacité des agents biologiques dans le maintien de la rémission clinique de la MC modérée à sévère (Singh et al., 2021)

Annexe 4

Risk of infection	Risk of serious adverse events						
	Infliximab	1.77 (1.03-3.05)	1.51 (0.83-2.77)	1.28 (0.64-2.53)	0.96 (0.51-1.80)	1.13 (0.45-2.81)	0.94 (0.60-1.47)
	1.18 (0.77-1.81)	Infliximab plus thiopurine	0.85 (0.38-1.93)	0.72 (0.30-1.73)	0.54 (0.24-1.25)	0.64 (0.22-1.84)	0.53 (0.26-1.07)
	0.54 (0.33-0.90)	0.46 (0.24-0.89)	Adalimumab	0.84 (0.53-1.36)	0.64 (0.35-1.17)	0.75 (0.31-1.83)	0.62 (0.41-0.94)
	0.79 (0.45-1.36)	0.67 (0.33-1.33)	1.45 (1.03-2.02)	Ustekinumab	0.75 (0.38-1.49)	0.88 (0.34-2.29)	0.74 (0.44-1.24)
	0.70 (0.39-1.25)	0.59 (0.29-1.22)	1.29 (0.79-2.09)	0.89 (0.52-1.52)	Vedolizumab	1.17 (0.47-2.92)	0.98 (0.63-1.52)
	0.28 (0.05-1.47)	0.24 (0.04-1.32)	0.51 (0.10-2.63)	0.35 (0.07-1.85)	0.40 (0.08-2.10)	Certolizumab pegol	0.83 (0.38-1.84)
	0.84 (0.55-1.27)	0.71 (0.39-1.29)	1.54 (1.17-2.01)	1.06 (0.75-1.51)	1.19 (0.80-1.78)	3.00 (0.60-15.03)	Placebo

Figure 17 : Tableau comparatif de la sécurité des agents biologiques dans le traitement de la MC modérée à sévère (Singh et al., 2021)

RÉSUMÉ

La maladie de Crohn est une des maladies inflammatoires les plus répandues, et sa prévalence ainsi que son incidence ne font qu'augmenter. Bien qu'il soit connu que son développement fasse suite à l'interaction complexe de facteurs génétiques, environnementaux et d'une composante immunitaire, son étiologie reste un mystère à l'heure actuelle. Cette pathologie est caractérisée par une hausse de perméabilité de la muqueuse intestinale, provoquant des réactions immunitaires inappropriées pouvant altérer sérieusement la qualité de vie des patients qui en souffrent.

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif pour cette maladie connue pour ses phases de poussées et de rémission, ni de gold standard concernant sa prise en charge. Les thérapies actuelles comprennent des antibiotiques, des immunosuppresseurs, des corticostéroïdes et des agents biologiques. Le choix du principe actif se fait au cas par cas, en fonction des informations récoltées sur la maladie et des données personnelles du patient. Malgré leur efficacité démontrée dans les études pour les phases aiguës ou d'entretien de la maladie, les traitements actuels montrent un manque ou une diminution de réponse chez une partie importante des patients et ne sont pas dénués d'effets secondaires pouvant être très graves.

Afin de mieux comprendre l'impact de chaque molécule et de pouvoir prendre une décision thérapeutique, il est donc important de comprendre les divers mécanismes immunitaires prenant part dans cette pathologie. La connaissance de ces mécanismes peut permettre également d'envisager d'autres cibles thérapeutiques dans le but de trouver des molécules présentant une meilleure efficacité et moins d'effets secondaires.

ABSTRACT

Crohn's disease is one of the most common inflammatory bowel diseases, and its prevalence and incidence are only increasing. Although it is well-known that its development follows the complex interaction of genetic, environmental factors, and an immune component, its etiology remains a mystery. This pathology is characterized by an increase in permeability of the intestinal mucosa, causing inappropriate immune reactions that can seriously alter the quality of life of patients who suffer from it.

There is no curative treatment for this disease characterized by phases of flare-ups and remission, nor a gold standard for its management. Current therapies include antibiotics, immunosuppressants, corticosteroids, and biological agents. The choice of the active substance is made individually, depending on the information collected on the disease and the patient's data. Despite their demonstrated efficiency in studies for induction or maintenance of remission, current treatments show a lack or a decrease in response in a significant proportion of patients. Moreover, they are not free of side effects that can be very serious.

To better understand the impact of each molecule and to be able to make a therapeutic decision, it is, therefore, crucial to understand the various immune mechanisms involved in this pathology. Previous knowledge of these mechanisms also allow us to consider other therapeutic targets to find molecules with better efficacy and fewer side effects.