

# Maladies inflammatoires chroniques intestinales

## Que sont les maladies inflammatoires chroniques intestinales?

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) revêtent principalement deux formes: la rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie de Crohn. Le tableau ci-dessous résume les différences fondamentales entre les deux pathologies, bien qu'il ne soit pas toujours possible de les distinguer avec certitude. La principale manifestation clinique des MICI est l'inflammation de la muqueuse intestinale entraînant ulcérations, douleurs, diarrhée (sanglante dans la rectocolite hémorragique) et syndrome obstructif du grêle (dans la maladie de Crohn). L'évolution des deux affections est imprévisible, se faisant classiquement vers la chronicité ponctuée de récidives et de périodes de rémission. Elle comporte un risque d'anémie, de malnutrition et de difficulté à maintenir un bilan sodé équilibré, ainsi qu'un risque accru de cancérisation.

**Les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont des maladies qui atteignent l'intestin et provoquent d'intenses douleurs et de nombreux désagréments. Alors que plusieurs médicaments modernes permettent déjà aux patients de mener une vie supportable, de nombreuses recherches sont en bonne voie et devraient permettre à des millions de patients de mener une vie plus normale.**

### Principales différences entre la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn

	RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE	MALADIE DE CROHN
Segments atteints	Gros intestin et rectum seulement	N'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche au rectum
Zones atteintes	Seule la muqueuse intestinale est enflammée	Toutes les couches du tube digestif peuvent être enflammées

Il est généralement admis aujourd'hui que les MICI sont la résultante de l'interaction inadéquate de trois facteurs principaux, vraisemblablement en association avec des éléments nutritionnels: le capital génétique de chacun; le système immunitaire; et les bactéries commensales qui peuplent l'intestin. Les gènes suspectés jusqu'à présent sont dispersés sur différents chromosomes, notamment les chromosomes 3, 5, 6, 7, 12 et 16.

Les 400 mètres carrés de surface absorbante de l'intestin représentent la plus grande surface unique existant dans ou sur le corps humain. La couche unique de cellules tapissant le tube digestif au niveau de l'intestin, est exposée en permanence à des concentrations élevées de bactéries et d'agents pathogènes. On a montré qu'une mutation d'un gène baptisé NOD2, situé sur le chromosome 16, est responsable d'une nette augmentation de la susceptibilité à la maladie de Crohn, mais n'influe aucunement sur la prédisposition à la rectocolite hémorragique. Une protéine de ce gène est impliquée dans la reconnaissance par les cellules



intestinales d'un constituant de la membrane des bactéries appelé lipopolysaccharide. Il a été suggéré qu'une réponse immunitaire inappropriée à la flore bactérienne intestinale, avec migration de leucocytes inflammatoires dans la muqueuse de l'intestin, pouvait être l'un des mécanismes à l'origine de la maladie de Crohn.

Les chercheurs ont également émis la théorie selon laquelle la protéine codée par le gène NLRP3 de susceptibilité à la maladie de Crohn, la cryopirine, est un détecteur intracellulaire de bactéries qui joue un rôle majeur pour initier la réponse immunitaire. Ce détecteur de bactéries est probablement défectueux chez certains patients et ne reconnaît pas correctement la présence de bactéries nuisibles.

### Qui est atteint de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn?

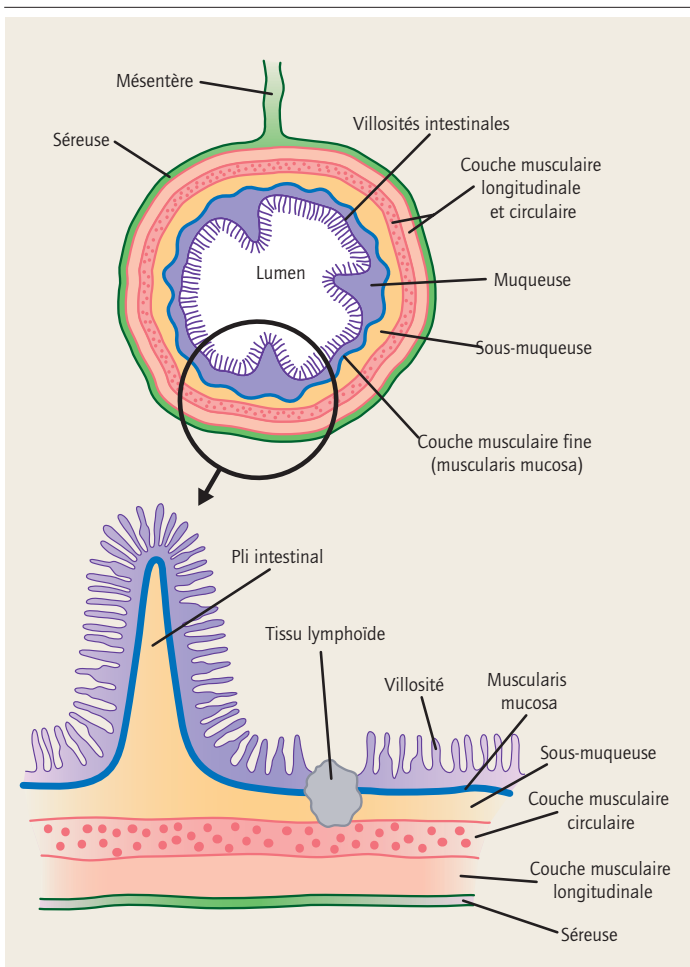
Dans l'Union européenne, quelque 500.000 individus souffrent de rectocolite hémorragique et 30.000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. La maladie de Crohn frappe environ 250.000 personnes, avec une incidence annuelle de 18.000 nouveaux cas. Les experts européens estiment que tous les cas n'étant pas recensés, le véritable nombre de sujets atteints de MICI dans l'Union européenne pourrait approcher le million. La maladie de Crohn a été observée dans le monde entier. Il semble, toutefois, qu'elle soit plus fréquente en Amérique du Nord et dans le nord de l'Europe. Mais c'est au Canada que l'on trouve l'une des incidences les plus élevées au monde. L'âge auquel apparaissent majoritairement les deux maladies se situe entre 15 et 30 à 35 ans, hommes et femmes étant atteints à égalité.

### Quels sont les traitements actuels?

La prise en charge de la phase aiguë des MICI implique généralement un traitement symptomatique avec des anti-diarrhéiques, des mesures hygiéno-diététiques et le recours aux anti-inflammatoires stéroïdiens qui induisent une rémission totale ou partielle dans 80% des cas environ. Dans les cas sévères, un traitement immunodépresseur peut s'avérer nécessaire.

Une fois maîtrisée la symptomatologie aiguë, la rémission est habituellement entretenue avec des dérivés du 5-amino-salicylate. Tous sont autorisés dans le traitement de la rectocolite hémorragique, mais seul l'un d'entre eux est également indiqué dans la maladie de Crohn. Ils agissent par inhibition de la 5-lipoxygénase et de diverses hormones inductrices de l'inflammation (cytokines). Ils sont également utilisables dans le traitement aigu de la rectocolite hémorragique bénigne ou modérée, mais semblent être moins efficaces que les corticoïdes. Lorsque la maladie est limitée au rectum et au segment inférieur du côlon, le traitement peut être administré sous forme de suppositoires ou de lavements.

Les MICI sont un groupe de pathologies caractérisées par la surproduction de cytokines inflammatoires telles que le facteur de nécrose des tumeurs alpha (TNF-alpha), l'interféron gamma et l'interleukine 1. Ce phénomène peut entraîner des lésions tissulaires locales. S'il était possible de réguler la production de ces cytokines, la maladie pourrait elle-même être contrôlée, voire éliminée. Plusieurs équipes de recherche ont pris conscience de ce potentiel et, ces dernières années, la cible privilégiée d'une intervention a été le TNF-alpha. Des agents anti-TNF-alpha

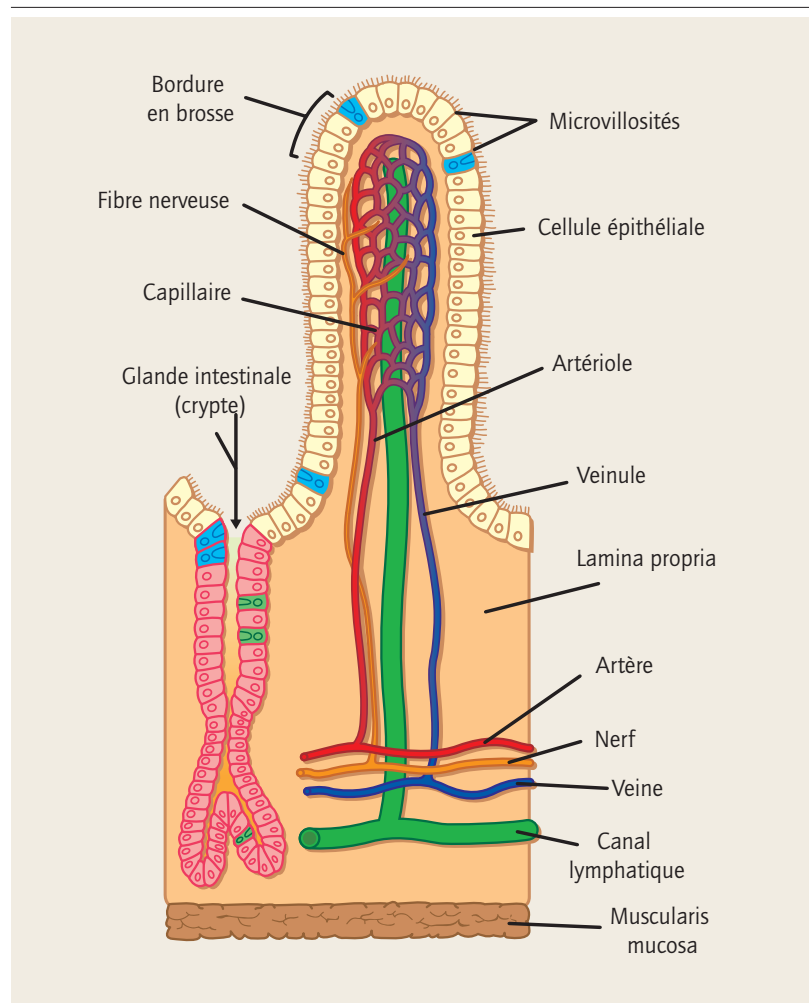


Section de l'intestin grêle humain

sont commercialisés en Europe dans l'indication du traitement d'entretien de la maladie de Crohn évolutive sévère avec fistulisation.

De nouveaux médicaments anti-TNF-alpha sont à l'étude. Il s'agit de montrer que ces produits peuvent permettre de supprimer les corticoïdes au cours des rémissions de la maladie. On dispose, également, d'un anticorps monoclonal pégylé, dirigé contre le même antigène, que l'on administre une fois par mois, en injection sous-cutanée, plutôt qu'en perfusion intraveineuse.

Dans les MICI sévères ne répondant pas au traitement pharmacologique, l'exérèse chirurgicale du segment pathologique de l'intestin peut se révéler nécessaire. La chirurgie finit par s'imposer chez environ 75% des patients atteints de la maladie de Crohn, contre seulement 20% des cas de rectocolite hémorragique. Une amputation massive de l'intestin peut déterminer un syndrome de malabsorption par résection intestinale étendue – pathologie grave et susceptible de mettre en jeu le pronostic vital. L'utilisation d'une somatotrophine (hormone de croissance) recombinante est autorisée dans cette indication.



Structure détaillée d'une villosité intestinale montrant la richesse en vaisseaux sanguins, nerfs et canaux lymphatiques au niveau de la lamina propria sous-jacente

### Quels sont les traitements en développement?

Les autres stratégies englobent une autre molécule anti-TNF-alpha, l'étude d'une protéine de liaison du TNF recombinante dans la maladie de Crohn et le développement d'un inhibiteur de l'enzyme à l'origine de la formation du TNF-alpha. L'interféron bêta-1a en est à la Phase III dans la rectocolite hémorragique. Le facteur de croissance hématopoïétique des leucocytes est en essai de Phase III pour la maladie de Crohn.

Les intégrines  $\alpha_4$  jouent un rôle important dans l'adhésion des leucocytes à la paroi des vaisseaux sanguins et leur migration ultérieure dans le tissu sous-jacent, comme le tissu intestinal, où elles peuvent prendre une part active dans la réaction inflammatoire qui caractérise les MICI. Un anticorps monoclonal humanisé inhibant l'intégrine  $\alpha_4$  est actuellement à l'étude. Les résultats cliniques obtenus chez des patients atteints de la maladie de Crohn ont révélé une nette diminution de l'activité de la maladie. Il faut toutefois attendre les résultats d'autres essais.

Le développement de dérivés stéroïdiens spécifiques des MICI se poursuit également. Dans ce domaine, la recherche se concentre sur un corticoïde oral dont l'activité s'exerce sélectivement au niveau de l'intestin et dont la concentration sanguine demeure toutefois faible, ce qui devrait réduire l'incidence des effets secondaires. Une autre équipe de recherche utilise un dispositif d'administration intracolique (formulation pour lavement) pour une corticothérapie locale avec le même objectif de réduire les effets secondaires généraux.

Le facteur de croissance épidermique (EGF) sous forme de lavements pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans le traitement de la rectocolite hémorragique. Le lavement doit être préféré à la forme orale, sinon la dégradation de la protéine intervien-

draît dans les voies digestives hautes. Les résultats de la recherche semblent indiquer que l'EGF pourrait avoir un effet bénéfique en facilitant la réparation des cellules intestinales lésées, mettant ainsi un terme à l'irritation de la muqueuse colique induite par les antigènes.

D'autres voies et mécanismes jouent probablement un rôle dans les MICI. L'une de ces voies est celle du CD 40 qui est impliquée à la fois dans la production d'anticorps et dans les processus de contact intercellulaire («cellule-à-cellule») qui interviennent dans l'intestin inflammé. De nouveaux anticorps capables d'inhiber cette voie sont à l'étude. Sont également en cours d'évaluation des petites molécules qui simulent l'action d'une enzyme qui joue un rôle dans l'inflammation en participant à la capture des formes réactives d'oxygène.



### Quelles sont les perspectives à plus long terme?

Diverses autres stratégies thérapeutiques sont en développement pour les MICI. L'une d'elles consiste en un traitement avec un anticorps anti-interféron gamma dans la maladie de Crohn. La molécule d'adhésion intercellulaire ICAM-1, molécule de reconnaissance des glycoprotéines impliquée dans la réaction inflammatoire, est la cible d'un inhibiteur antisens qui a déjà fait la preuve de son efficacité clinique lors d'un essai de Phase II dans la rectocolite hémorragique évolutive. Dans le même temps, le produit antisens est disponible sous forme de lavement.

Le récepteur PPAR gamma, récepteur nucléaire présentant un grand intérêt pour la recherche sur le diabète, est capable d'inhiber la lésion tissulaire associée à l'activation immunitaire. Il peut donc devenir une cible pour le traitement des MICI, de même que le facteur de transcription «Nuclear Factor-B» (facteur nucléaire B). Compte tenu de la multitude de molécules concernées par le processus pathologique de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, les cibles ne manquent pas pour le développement futur de nouveaux médicaments. Tout semble indiquer que les chercheurs vont redoubler d'efforts. De nombreux symptômes associés aux MICI étant en eux-mêmes invalidants, tout médicament capable de les atténuer ou de les supprimer est un facteur appréciable de l'amélioration de la qualité de vie des malades.

---

#### MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. **Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.**

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre „Des médicaments au service de l'humanité” est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction - Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Bill Kirkness, Dr. Jean-Marie Muschart et Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos - ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Dermatology Group Practice (Brussels), Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis, sanofi-pasteur

Design & Production - Megaluna

Dernière mise à jour: juillet 2009