

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Trouver les causes, affiner les traitements

Même si les avancées de la recherche de ces dernières décennies ont bouleversé la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, beaucoup de chemin reste encore à parcourir pour parfaire la compréhension de ces pathologies très handicapantes. Un travail essentiel à la mise au point de traitements plus spécifiques et plus efficaces que ceux disponibles aujourd'hui.

Salicylés

Médicaments antalgiques non opiacés à base d'acide salicylique ou dérivés

TNF- α

Molécule impliquée dans l'inflammation

Sténose

Modification anatomique qui donne lieu à un rétrécissement d'une structure.

Biothérapie

Traitement des produits issus d'organismes vivants ou d'animaux, par exemple, thérapie génique, cellulaire ou tissulaire, immunothérapie, phagothérapie...

Laurent Peyrin-Biroulet : unité 954
Inserm - Université de Lorraine

L Peyrin-Biroulet et al. *Gut*, février 2012 ; 61 (2) : 241-7

L Peyrin-Biroulet et al. *Lancet*, 5 juillet 2008 ; 372 (9632) : 67-81

A. Bressenot et al. *British Journal of Nutrition*, 28 février 2013 ; 109 (4) : 667-77

L Peyrin-Biroulet et al. *Gut*, janvier 2014 ; 63 (1) : 88-95

L Peyrin-Biroulet et al. *Current Opinion in Gastroenterology*, juillet 2013 ; 29 (4) : 397-404

En France, plus de 200 000 personnes souffrent de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), qui ont pour point commun la persistance d'une inflammation de l'appareil digestif : sur toute sa longueur (maladie de Crohn) ou seulement au niveau du gros intestin (rectocolite hémorragique). « *Les MICI se présentent comme une alternance de rémissions sans symptômes et de poussées au cours desquelles les patients ont des douleurs abdominales et des diarrhées impérieuses invalidantes* », précise Laurent Peyrin-Biroulet (☛), hépato-gastro-entérologue au CHU de Nancy et chercheur au sein de l'unité Nutrition - Génétique et exposition aux risques environnementaux où il dirige le groupe MICI. « *Elles sont particulièrement handicapantes dans la vie quotidienne, qu'elle soit sociale ou professionnelle. Et surtout, elles restent incurables en 2014.* »

Depuis une dizaine d'années, de véritables progrès ont été réalisés en matière de prise en charge. Plusieurs molécules anti-TNF α , initialement développées pour traiter des maladies inflammatoires chroniques rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante...), ont apporté de bien meilleurs résultats que les traitements disponibles jusque-là (corticoïdes, salicylés ☛, immunomodulateurs) : « *En se fixant sur le TNF α ☛, ces médicaments bloquent l'un des acteurs clés à l'origine de l'inflammation* », explique le spécialiste. Malgré cela, seul un patient sur deux est complètement soulagé à long terme, comme l'ont montré les travaux réalisés par le chercheur nancéen et son équipe. Pour les autres, l'évolution de la maladie perdure à plus ou moins bas bruit : elle peut engendrer des complications sur certaines parties de l'intestin - notamment

des sténoses ☛ ou des perforations - qui doivent être retirées chirurgicalement, sans pour autant que cela signe la fin de la maladie. Il y a donc une véritable attente en termes d'innovations thérapeutiques dans la communauté des patients comme celle des médecins. Heureusement, la relève arrive. « *Dans les prochains jours, un nouveau médicament, le védolizumab, va être commercialisé* », s'enthousiasme Laurent Peyrin-Biroulet. Une nouvelle d'importance pour les patients atteints de symptômes sévères ne répondant pas ou plus aux anti-TNF α . « *Cette nouvelle molécule bloque le recrutement des lymphocytes vers le site inflammatoire, ce qui empêche le phénomène de se produire.* » Dans les années qui viennent, c'est l'ustékinumab, une biothérapie ☛ qui cible un vecteur inflammatoire différent (l'IL12/23) qui pourrait recevoir une autorisation de mise sur le marché.

Il pourrait être utilisé en cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance aux autres molécules, mais aussi pour des combinaisons dans les cas les plus sévères. Est-ce pour autant la panacée ? Non, évidemment. Car la véritable révolution serait non plus de bloquer l'inflammation mais la composante qui

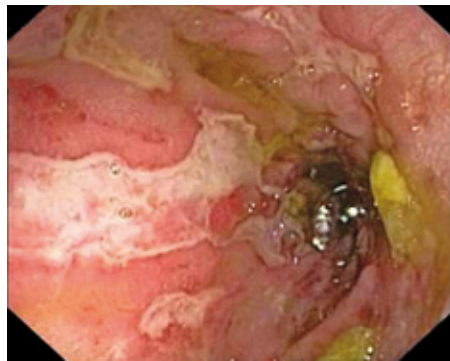
« Un nouveau médicament va être commercialisé »

Inflammation du côlon (en blanc) dans un cas de rectocolite hémorragique





© DU CANE MEDICAL IMAGING/SPLUPHANTIE



© GASTROLAB/SPLUPHANTIE

La maladie de Crohn provoque des inflammations ulcéreuses, donnant aux parois de l'intestin un aspect déchiqueté et irrégulier (en orange sur l'IRM à gauche, à droite : endoscopie).

en est à l'origine. En d'autres termes, ne plus traiter les symptômes mais les prévenir. Dans cette quête du Graal, la compréhension des mécanismes déclencheurs est indispensable, imposant un lien fort entre recherche fondamentale et recherche clinique. « C'est un travail particulièrement complexe, car plusieurs facteurs sont certainement impliqués », souligne Laurent Peyrin-Biroulet, dont l'expertise dans ces domaines lui a valu d'être reconnu comme l'un des meilleurs référents mondiaux de la maladie de Crohn, selon le classement mondial *ExpertScape* 2014 [9]. D'ailleurs, les pistes de recherche évoluent encore. « Pendant quinze ans, les prédispositions génétiques ont été très étudiées. Aujourd'hui, on revient en arrière car, finalement, elles ne joueraient qu'un rôle mineur dans la survenue de ces maladies chroniques. » D'autres facteurs sont donc à l'étude : immunitaires,

« La flore intestinale interagit avec l'immunité, »

environnementaux, infectieux... « Les MICI sont probablement, le fruit d'une défaillance d'un composant de l'immunité innée [9], qui constitue la première défense de notre organisme. Un facteur de l'environnement, habituellement bloqué, pourrait ainsi agir et engendrer toute une cascade de réactions anormales et durables à l'origine des symptômes. » Reste à déterminer les deux partenaires de ce couple explosif. Un travail difficile, compliqué certainement par l'intervention d'autres composants. « Beaucoup d'équipes s'intéressent à la composition de la flore intestinale, le microbiote, dont on sait maintenant qu'elle interagit directement avec l'immunité. Celle des patients atteints de MICI serait différente, sans que l'on sache pour l'instant si c'est une cause ou une conséquence de l'inflammation intestinale. » Pour le savoir, une grande étude internationale a été lancée à Toronto, au Canada : le projet GEM. Elle s'attache à l'évolution du microbiote de personnes saines appartenant à des familles à haut risque de MICI. Le service de Laurent

Peyrin-Biroulet, fort de la plus large cohorte constituée en France avec près de 3 000 patients, y participe. Résultats attendus d'ici deux ou trois ans. D'autres pistes sont prometteuses, notamment celle de la nutrition et de son impact épigénétique [9]. L'équipe de Laurent Peyrin-Biroulet étudie justement le rôle de certains nutriments sur le stress cellulaire [9] et l'inflammation dans le système digestif, plus particulièrement celui des vitamines B9 et B12. « Nous avons montré que des carences prolongées, fréquentes dans la population générale, augmentent l'inflammation intestinale et le risque de maladie de Crohn. » Par ailleurs, ces nutriments portent des groupements chimiques de type méthyle qui peuvent se fixer à l'ADN et moduler son expression. « Ils influenceraient ainsi la façon dont certains gènes impliqués dans l'immunité s'expriment. » Il est trop tôt pour parler d'une transposition clinique de ces données mais elles montrent, avec d'autres, qu'un changement de paradigme se prépare.

À moyen terme, ce sont les concepts de prise en charge qui évolueront : « Jusque récemment, l'objectif du traitement était de limiter l'ampleur des symptômes, explique le spécialiste. On sait maintenant que, même en l'absence de manifestations cliniques, des lésions existent à bas bruit dans l'intestin. Le but est désormais d'obtenir leur cicatrisation. » À l'instar de ce qui s'est passé dans les maladies chroniques inflammatoires rhumatismales, la gastro-entérologie fait donc évoluer ses concepts. Et de l'aveu même du spécialiste, elle s'inspire largement de la rhumatologie : la description du phénomène inflammatoire, le développement, la hiérarchisation et la combinaison de médicaments spécifiques, l'optimisation des objectifs thérapeutiques... Le cheminement est le même pour les deux disciplines, mais l'étude des MICI a quelques années de retard. « L'ensemble des équipes Inserm qui travaillent sur le sujet tentent aujourd'hui de réduire ce fossé et de faire avancer conjointement les connaissances communes à ces deux domaines. » ■

Caroline Guignot

ExpertScape

Site américain qui classe chaque année les 10 meilleurs médecins mondiaux, par spécialité

Immunité innée

Première ligne de défense immédiate de l'organisme contre les agents infectieux, en comparaison de l'immunité adaptative

Épigénétique

Étude des modifications de l'expression des gènes qui, bien que transmises au cours du renouvellement cellulaire, mais aussi de génération en génération, ne s'expliquent pas par des modifications de la séquence d'ADN.

Stress cellulaire ou stress oxydant

Déséquilibre entre la production par l'organisme d'agents oxydants nocifs (radicaux libres, notamment) et celle d'agents antioxydants (comme les vitamines E et C). Il entraîne une inflammation et la survenue de mutations de l'ADN.

 www.gemproject.ca/fr