

MALADIE DE CROHN DE L'ENFANT ORIGINE ET TRAITEMENT

par

F. RUEMMELE

La maladie de Crohn (MC) est une maladie chronique de la muqueuse intestinale caractérisée par une inflammation transmurale de la paroi intestinale potentiellement intéressant toutes les parties de l'axe digestif. Les formes pédiatriques de la MC représentent environ 15 % de l'ensemble des MC. Elles peuvent se révéler bien avant l'âge de 10 ans et plus exceptionnellement dans les 2 premières années de vie, mais la plupart des patients débudent leur maladie entre 10 et 25 ans. Il existe un gradient Nord-Sud marqué : la MC est plus fréquente dans les pays du Nord en milieu urbain et dans les zones où le niveau socio-économique est relativement élevé [1,2]. En France, son incidence a été estimée à 2 cas par année pour 100 000 enfants de moins de 17 ans. Il y a plusieurs études récentes indiquant une nette augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn, surtout chez l'enfant en dessous de 15 ans.

A ce jour, la cause précise et les facteurs déclenchants de la maladie de Crohn restent inconnus. Mais, des nouvelles approches de recherche fondamentale ont permis d'identifier les premiers mécanismes moléculaires et génétiques impliqués dans la pathogénie de la maladie de Crohn. Les données actuelles accréditent de plus en plus l'hypothèse de la MC comme une conséquence d'une réaction inappropriée et exagérée du système immunitaire de la muqueuse intestinale vis-à-vis d'antigènes d'origine microbienne de la flore intestinale. Cette activation immunitaire anormale est en partie génétiquement déterminée. Des facteurs environnementaux – en grande partie non identifiés – semblent jouer un rôle important dans l'induction de la réaction inflammatoire au niveau intestinal. Par exemple, l'observation de l'émergence de MC chez des personnes appartenant à des populations ayant une faible incidence de MITD qui migrent vers les pays développés suggère fortement l'impact de facteurs environnementaux. L'étude française EPIMAD a montré une association significative entre certains facteurs liés à l'environnement ou au mode de vie et l'incidence de la MC [3]: parmi eux, curieusement l'allaitement maternel n'a pas montré d'effet protecteur tandis que la consommation de l'eau du robinet le serait.

Le tabac est le facteur de risque le mieux établi. Il multiplierait par deux le risque de développer une MC [4]. Par ailleurs, la poursuite d'un tabagisme actif augmente le risque d'atteinte iléale, de fistules, de sténoses ainsi que le risque de récurrence après résection chirurgicale (risque multiplié par 4 chez les femmes fumeuses *versus* les non fumeuses). Inversement, l'arrêt du tabac permet de diminuer l'incidence des poussées ainsi que les besoins en corticoïdes et en immunosuppresseurs.

BASES GÉNÉTIQUES DE LA MC

Depuis la découverte du premier gène de susceptibilité de la maladie de Crohn, *nod2/CARD15* en 2001, plus de trente différents gènes de susceptibilité ayant potentiellement un effet biologique ont été répertoriés à ce jour [5-7]. Ces avancées ont pu être réalisées grâce à des grands consortiums permettant l'analyse de plusieurs milliers de patients. Il est de plus en plus clair que la maladie de Crohn est une maladie multigénique complexe. C'est-à-dire, il y a une forte composante génétique, mais contrairement aux maladies monogéniques, il s'agit des plusieurs facteurs de susceptibilité, qui dans un contexte (environnemental) particulier contribuent au développement de la maladie. Nous pouvons aujourd'hui distinguer trois catégories différentes de gènes de susceptibilité pour la maladie de Crohn : des gènes qui codent 1) pour des molécules du système immunitaire inné, 2) pour des molécules impliquées dans la fonction de la barrière intestinale et 3) des molécules impliquées dans la régulation des réponses inflammatoires adaptatives. Le gène *nod2/CARD15* est à ce jour le facteur génétique le plus étudié. *Nod2/CARD15* est l'analogue du gène du facteur R identifié chez les plantes et qui protège contre des infections. *CARD15* fait partie d'une famille de protides intracellulaires, la famille des NOD qui est impliquée dans la reconnaissance des structures bactériennes et joue ainsi un rôle clé dans le système immunitaire inné [8]. Le séquençage de *CARD15* chez les patients ayant une MC a permis d'identifier l'insertion d'une cytosine en position 3020 dans l'exon 11, il s'agit d'un codon-stop. De plus, 2 mutations « non-sens » ont été identifiées chez des patients ayant une MC et présentant une mutation de *CARD 15* [5,6]. La présence d'une mutation de *CARD15* augmente le risque relatif de développer une MC, d'un facteur 3. Avec deux mutations de *CARD15*, le risque relatif est multiplié par trente-huit. Chez les patients hétérozygotes composites (avec deux mutations différentes de *CARD15*), le risque de développer une MC est augmenté de quarante-quatre fois. Deux autres facteurs génétiques se sont confirmés à travers plusieurs études avec une puissance statistique très importante, les polymorphismes dans les gènes codant pour la molécule *ATG16L1* et le récepteur à *IL-23* [7,9]. *ATG16L1* (autophagy-related 16-like 1 gene) est impliqué dans le processus d'autophagie cellulaire et le polymorphisme *ATG16L1-T300A* est fortement associé à la maladie de Crohn. Cette observation ouvre une nouvelle piste dans la recherche de la physiopathologie de la MC. Contrairement à ce polymorphisme d'*ATG16L* qui est associé à la MC, le polymorphisme *IL23R p.Arg381Gln* est plutôt protecteur contre le développement de la MC, et on retrouve ce polymorphisme moins souvent chez les patients par rapport aux cohortes témoins. L'impact et la valeur des différents autres gènes (polymorphismes) dans le développement de la MC est actuellement en cours de validation et nous sommes dans l'attente des retombées de ces études génétiques.

L'identification de ces facteurs génétiques prédisposant au développement de la MC a considérablement enrichi la recherche et surtout, elle a recentré cette recherche sur l'interaction entre le microbiome intestinal et le système immunitaire intestinal, notamment le contrôle et le fonctionnement des réponses immunitaires innées, des défenses antibactériennes incluant les mécanismes d'autophagie. Les mécanismes moléculaires exacts, par lesquels une molécule mutée ou altérée, comme *nod2/CARD15* contribue à l'inflammation chronique de l'intestin, sont l'objet d'une recherche extrêmement fructueuse et chez l'animal et chez l'homme.

MÉCANISMES D'INFLAMMATION DE LA MC

Le système immunitaire de la muqueuse intestinale est exposé à une multitude d'antigènes d'origine alimentaire ou microbienne. En conséquence, la muqueuse intestinale a développé différentes stratégies afin de prévenir et/ou contrôler une réaction inflammatoire liée à cette charge antigénique. En d'autres termes, le système immunitaire de la muqueuse intestinale est physiologiquement dans un état d'activation réduit malgré cette charge antigénique massive et permanente. Actuellement, les données concernant la réponse inflammatoire au cours de la MC ont été acquises en partie à partir des modèles animaux. La diversité des modèles animaux de MITD indique que différents mécanismes moléculaires interfèrent dans le développement d'une réaction inflammatoire chronique. La colite induite par l'administration de TNBS chez les souris SJL/J, qui entraîne une inflammation transmurale avec formation de granulomes (comme chez les patients atteints de maladie de Crohn), correspond à un profil d'inflammation de type Th1. Au niveau de la muqueuse inflammatoire de ces souris, les taux de cytokines interleukine (IL)-12, interféron (IFN) γ et TNF α sont très élevés. Des analyses chez les patients ayant une MITD confirment cette dichotomie entre réactions immunitaires de type Th1 chez les patients ayant une MC *versus* une réaction de type Th2 chez les patients atteints de RCH [10]. Et l'observation de la formation de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires chez les patients MC est une réaction Th1 par excellence. Mais avec la découverte de la voie immunitaire Th17 (pour des lymphocytes T caractérisés par la production de la cytokine IL-17), cette vision de l'inflammation chez les patients MC s'est montrée trop simpliste. Nous savons aujourd'hui que l'axe IL-23/L-17 est primordial dans l'induction d'une réponse inflammatoire au niveau intestinal dans la MC [11]. Chez la souris invalidée pour la cytokine IL-23, on observe une nette diminution de la réaction inflammatoire dans un modèle animal de MICI (modèle de transfert induisant une colite), confirmant l'importance de cette cytokine dans l'induction d'une réponse inflammatoire [12]. Chez les patients, une nette augmentation de la réponse Th17 a été documentée, mais celle-ci n'est pas constante (données personnelles). Un certain nombre de faisceaux d'arguments converge à une nouvelle notion des fonctions de lymphocytes T avec une grande plasticité permettant de moduler les réponses Th1, Th17, Th2 et T régulateur au cours du temps et surtout en fonction des besoins et des facteurs environnementaux. Le polymorphisme du récepteur IL-23 pourrait contribuer à une exagération des réponses IL-23/IL17 au niveau de la muqueuse intestinale. Des données très récentes indiquent clairement que l'induction de cet axe est particulièrement importante en réponse aux motifs microbiens de nature et bactérienne et fongique.

Plusieurs hypothèses ont été mises en avant pour expliquer cette suractivation immunitaire et réponse inflammatoire médiée par les lymphocytes T chez les patients atteints d'une MC. Soit il s'agit d'une perte de tolérance vis-à-vis de la microflore intestinale, soit il y a un changement dans la composition du microbiome chez les patients, soit les deux. Nous savons aujourd'hui que la reconnaissance des motifs microbiens via les Toll-like récepteurs et les molécules nod (notamment nod2/CARD15) est altérée ou défectueuse chez les patients avec une mutation dans le gène nod2/CARD15. Par exemple, il existe un défaut de recrutement initial de cellules inflammatoire chez les patients avec une mutation nod2/CARD15 en réponse d'une stimulation/agression microbienne. En parallèle, plusieurs arguments ont mis en avant indiquant un défaut de la production des molécules bactéricides (défensines) au niveau de la barrière intestinale, également secondaire à des mutations ou polymorphismes des molécules du système immunitaire inné ou de l'autophagie observés chez les patients atteints de MC. Des anomalies (souvent mineures) peu-

vent se traduire soit par une charge bactérienne augmentée au niveau épithéliale soit dans une modification de la composition de la flore intestinale causant secondairement une réaction inflammatoire adaptative exagérée voire pathologique.

Une autre piste nouvelle de recherche assez prometteuse vise à comprendre les mécanismes endogènes de retro-contrôle de l'inflammation via des cellules T régulateurs. Le système immunitaire associé à l'intestin (Gut Associated Lymphoid Tissue, GALT) est capable de développer un certain nombre de stratégies pour prévenir un processus inflammatoire. L'une d'entre elles est connue sous le nom de « tolérance orale ». Les bases moléculaires de la tolérance orale reposent sur la déplétion clonale des cellules T effectrices ou sur l'induction de cellules T suppressives ou régulateurs de type Th3 produisant des quantités importantes de TGF β . Une des questions importantes concernant les MITD est l'existence ou non d'un défaut d'acquisition de tolérance orale. Actuellement, cette importante question n'a pas de réponse claire en raison de difficultés à mettre au point des modèles expérimentaux de même qu'aux manques de données fonctionnelles chez les patients atteints de MITD. Cependant, une étude importante de Duchmann et al. [13] suggère une rupture de la tolérance orale chez les patients atteints de MC. Les cellules T isolées de la muqueuse intestinale ne réagissent ni par prolifération, ni par activation lorsqu'elles sont stimulées par la flore intestinale d'un individu sain. Cependant, chez les patients atteints de MC, il existe une activation significative des lymphocytes T de la *lamina propria* induite par leur propre flore bactérienne [13]. Cette réaction inflammatoire peut être due à une activation pathologique des cellules T effectrices ou bien secondaire à un déficit des cellules T régulateurs.

L'analyse de colites expérimentales induites par le transfert de cellules CD45 RB^{high} à des souris SCID ou Rag-2 déficientes a montré que le co-transfert avec des cellules CD45 RB^{low} permet de prévenir le développement d'une colite [14]. Les cellules T régulatrices qui diminuent ou bloquent l'activation des cellules T effectrices sont supposées protéger ces souris SCID ou Rag-2 déficientes d'une colite. Cette hypothèse peut être confirmée par le fait que le transfert isolé des cellules T régulatrices de type CD4-CD25+ au lieu de CD45 RB^{low} assure le même effet préventif. La principale cytokine anti-inflammatoire dans ce modèle de colite est le TGF- β . L'administration simultanée d'un anticorps neutralisant le TGF- β supprime totalement l'effet préventif des cellules CD4-CD25+ dans ce modèle de colite expérimentale. Cependant, le rôle précis du TGF- β en tant que cytokine régulatrice dans les MITD doit être confirmé puisque les cellules T régulatrices CD25+ de souris déficientes en TGF- β 1 gardent une activité suppressive *in vitro*.

Une autre population cellulaire intéressante est celle des cellules régulatrices Tr1 marquées par la production de la cytokine IL-10, une cytokine avec des propriétés anti-inflammatoires importantes. Que l'IL-10 pourrait être impliqué dans le développement de la MC est discuté depuis longtemps, car les souris KO pour l'IL-10 développent spontanément une colite extrêmement sévère, mais seulement en condition non axénique [15]. Ceci indique l'importance de cette population cellulaire et surtout de l'IL-10 de diminuer la réaction inflammatoire provoquée normalement par le microbiome intestinal. Par ailleurs, l'administration exogène d'IL-10 protège complètement ces souris du développement d'une colite. En revanche, une fois que l'inflammation de la muqueuse est établie, l'administration d'IL-10 n'a pratiquement plus d'effet. La recherche sur le rôle et la régulation des cellules avec des propriétés de régulateur d'inflammation est très difficile, car en dehors des facteurs de transcription FOXP3, nous manquons de marqueurs moléculaires précis pour ces cellules.

BASES MOLÉCULAIRES DU TRAITEMENT DE LA MC

Les approches thérapeutiques dans le traitement de la MC sont multiples et elles sont en grande partie empiriques. Mais le développement de nouvelles pistes thérapeutiques sur les dernières années, surtout des traitements biologiques sont les premiers fruits de connaissances récents sur les MICI.

Au cours d'une MC active, le traitement dépend de la sévérité de la poussée, de la localisation de la maladie et d'éventuelles réponses thérapeutiques antérieures. La MC peut être classée modérée, sévère ou fulminante en fonction du score d'activité clinique (Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI) ou du score d'Harway Bradshaw). L'objectif du traitement est la mise en rémission et son maintien. Schématiquement, nous pouvons distinguer un traitement d'induction (un traitement d'attaque) d'un traitement d'entretien permettant de maintenir une rémission durable. Le traitement de la MC de l'enfant est donc modulé en fonction des poussées évolutives (chronologie et sévérité) et du retentissement nutritionnel. Le diagnostic de MC impose d'informer les parents et l'enfant du caractère chronique de l'affection et du haut risque de dépendance thérapeutique. Une prise en charge psychologique doit être systématiquement envisagée, même si elle n'est pas toujours acceptée et par conséquent suivie.

Le traitement médical repose sur des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide 5-aminosalicylique, sulfasalazine), sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate). La meilleure compréhension de l'immunopathologie de la MC et l'introduction récente des anticorps anti-TNF ouvre de nouvelles voies thérapeutiques, plus spécifiques. Enfin, le retentissement de la MC sur la croissance justifie, en particulier en phase pubertaire et prépubertaire, une utilisation assez large des techniques de nutrition thérapeutique.

Nous voulons nous limiter dans cette mise au point sur la MC à la revue des mécanismes moléculaires aux traitements immunomodulateurs et biologiques.

Les immunosuppresseurs de type azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate ont un rôle fondamental dans le maintien en rémission. Actuellement, plusieurs études montrent clairement l'efficacité de l'azathioprine (Imurel®) ou de la 6-mercaptopurine (Purineto®). Une méta-analyse récente montre que 67 % des patients traités par de l'azathioprine ou 6-MP sont maintenus en rémission comparés à 53 % qui reçoivent un placebo [16]. L'étude pédiatrique de Markowitz confirme le rôle du 6-MP pour le maintien en rémission [17]. Dans cette étude contrôlée contre placebo, 55 enfants avec une maladie de Crohn active ont été traités soit par l'association prednisone-6-MP, soit prednisone-placebo. Le taux de rémission initial dans les deux groupes était similaire. Cependant, le groupe recevant du 6-MP a nécessité moins de corticoïdes à 12 mois comparé à ceux qui recevaient seulement de la prednisone. Par ailleurs, sur un suivi de 18 mois, seulement 9 % des patients traités par 6-MP ont rechuté, comparé à 47 % dans le groupe contrôle. Le génotypage enzymatique et la surveillance des taux des métabolites de l'azathioprine ou du 6-MP a considérablement augmenté la sécurité de ce type de traitement.

Le méthotrexate est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, en général en cas d'intolérance ou d'échec du traitement par Imurel® ou 6-MP (Purineto®). Notre étude multicentrique indique pour le MTX administré en sous-cutané une efficacité autour de 50 % dans le maintien de rémission à long terme chez les patients atteints d'une MC sévère [18]. Ces données sont confirmées par deux autres études pédiatriques récentes. Globalement, la tolérance de MTX est satisfaisante avec un peu moins de 10 % d'effet secondaires.

A ce jour le mode d'action moléculaire des thiopurines et du MTX n'est que partiellement élucidé. Des données récentes indiquent que les thiopurines peuvent induire activement l'apoptose des lymphocytes T activés via CD3/CD28 par compétition avec des molécules impliquées dans la régulation d'apoptose. Ce mécanisme est très intéressant car la réaction inflammatoire au niveau intestinal est marquée par une résistance à l'apoptose physiologique des lymphocytes T.

Une approche thérapeutique biologique, établie depuis maintenant environ 10 ans, repose sur la découverte de l'implication et l'impact de la cytokine TNF α dans l'inflammation intestinale. Au début des années 90, le TNF α a été identifié comme un des effecteurs majeurs de l'inflammation dans des modèles animaux de colite Crohn-like ou chez des patients atteints de MC. Les cellules mononuclées isolées de la muqueuse intestinale de patients atteints de MC produisent des larges quantités de TNF α . Ainsi, il était naturel de développer des stratégies thérapeutiques pour neutraliser ou diminuer l'effet de concentrations tissulaires élevées de TNF α . A cet égard, le premier essai clinique contrôlé utilisant un anticorps murin humanisé anti-TNF α (infiximab) a montré une capacité spectaculaire à induire une rémission clinique chez des patients présentant une MC résistante [19]. Depuis, les anticorps anti TNF (Remicade[®], puis Humira[®] ou Cimizia[®]) ont été étudiés chez l'adulte pour le maintien en rémission. L'étude ACCENT 1 a inclus 573 patients adultes ayant reçu un traitement d'induction par trois injections d'Infiximab[®] [20]. Après traitement d'induction, les patients ont été séparés en trois groupes : placebo, Infiximab[®] toutes les huit semaines à 5 mg/kg/jour, Infiximab[®] toutes les huit semaines à 10 mg/kg/jour. Le taux de rémission à 30 semaines était de 21 % dans le groupe placebo et à respectivement 39 % et 45 % chez les patients traités par Infiximab[®] à 5 ou 10 mg/kg/jour. Cette stratégie thérapeutique a été récemment validée dans deux études indépendantes chez l'enfant avec des résultats comparables. Globalement, la majorité d'études pédiatriques indique que les enfants répondent extrêmement bien à un traitement anti-TNF, surtout parce que la maladie évolue depuis moins longtemps et la part inflammatoire est au premier plan (contrairement aux patients avec une évolution de la maladie depuis des longues années).

L'Infiximab[®] n'est pas le seul anticorps anti-TNF actuellement utilisé en clinique. Récemment, un anticorps humanisé Humira[®] est devenu disponible. Humira[®] semble être aussi efficace qu'Infiximab[®]. Son avantage réside dans une meilleure humanisation (5 % de protéine de souris contre 25 % pour l'Infiximab[®]) le rendant ainsi moins immunogène. Des nouveaux anticorps anti-TNF complètement humanisés sont actuellement en cours d'étude. Les approches d'utiliser des molécules de fusion faite du récepteur au TNF (p55 (Onercept) ou p75 (Etanercept)) couplé au domaine Fc de l'immunoglobuline G1 ne semblent pas efficaces pour la MC, contrairement aux arthrites rhumatoïdes.

Une approche tout à fait différente des stratégies thérapeutiques classiques anti-TNF α consiste en l'inhibition de la synthèse même du TNF α . Ainsi, la thalidomide est un agent anti-TNF qui dégrade son ARN messenger. De plus, la thalidomide bloque sélectivement la biosynthèse de l'IL-12. En effet, actuellement deux essais pilotes non contrôlés ont démontré l'efficacité thérapeutique de la thalidomide. Cependant, l'utilisation clinique de la thalidomide reste limitée en raison de ses effets tératogènes bien connus.

La compréhension des mécanismes moléculaires des thérapeutiques anti-TNF s'est clarifiée. Compte tenu du fait que leur effet thérapeutique dure de l'ordre de 8 semaines, il est peu probable que cet effet soit seulement lié à la neutralisation de l'effet biologique du TNF. Des analyses *ex vivo* et *in vitro* ont permis d'identifier un effet pro-apoptotique de l'Infiximab[®] des lymphocytes T activés et des macrophages de la muqueuse intestinale. En effet, l'élimination sélective de sous-populations de lymphocytes T et/ou de macrophages pourrait logiquement expliquer l'effet prolongé de l'administration d'une dose unique

d'anti-TNF. Pour aller dans le sens de cette hypothèse, l'Etanercept qui n'a pas des effets aussi importants dans la MC, est incapable de neutraliser le TNF α fixé à la membrane cellulaire et par conséquent, n'induit pas d'apoptose.

Des nouvelles cibles thérapeutiques pourraient être les voies d'induction de réponse immunitaire ainsi que les cellules T effecteurs. Initialement visant la voie IL-12/IFN γ , des anticorps anti-IL12 ont été introduits dans les modèles expérimentaux puis en ouvert chez les patients avec une efficacité anti-inflammatoire nette [21]. Mais une discordance entre l'efficacité de l'inhibition de la voie IL-12 et de l'IFN γ est apparue avec un effet négligeable d'inhibition d'IFN. Sur la base des observations récentes, il est intéressant de réinterpréter ces résultats : étant donné que la cytokine IL12 (dimère de p35/p40) partage la sous-unité p40 avec la cytokine IL23 (dimère de p19/p40) l'hypothèse a émergé que l'effet thérapeutique anti-IL-12 (basé sur un anticorps anti-p40) consiste plutôt dans l'inhibition de la cytokine IL-23, confirmé par une approche ciblée contre IL-23 (en bloquant la sous-unité p19). En effet, l'inhibition de l'activité biologique d'IL-12 par un anticorps neutralisant la sous-unité p35 reste sans effet dans des modèles animaux. Un effet bénéfique a été également observé chez les patients atteints de MC dans une étude ouverte utilisant des anticorps anti-p40, a priori attribuable à l'inhibition de l'action d'IL-23. Ces données ouvrent des nouvelles pistes thérapeutiques futures.

Une autre approche thérapeutique testée actuellement consiste dans la supplémentation en IL-10. Les résultats initialement très encourageants chez les patients traités par IL-10 ne se sont pas confirmés dans une étude clinique de phase 2. Néanmoins, l'effet de l'administration d'IL-10 sur la muqueuse colique reste extrêmement intéressant. A cet égard, Steidler et al. [22] ont tout récemment démontré des taux extrêmement élevés d'IL-10 au niveau de la muqueuse colique après administration de bactéries de type *lactococcus* génétiquement modifiées pour produire de grandes quantités d'IL-10. Une autre façon d'augmenter la production d'IL-10 au niveau de la muqueuse intestinale inflammatoire a été tout récemment proposée en utilisant des cellules T régulatrices génétiquement modifiées. Nous sommes seulement au début d'une série d'approches thérapeutiques innovatrices.

CONCLUSION

L'étude des mécanismes moléculaires de l'inflammation dans les MITD a permis de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Mais à l'heure actuelle, cette approche thérapeutique (traitement biologique) dirigée spécifiquement contre des cytokines ou des molécules biologiques reste un traitement symptomatique. Les données génétiques impliquant actuellement CARD15 et la défense anti-microbienne ainsi que pas loin de 30 autres facteurs de susceptibilité ouvrent des voies de recherche essentielles dont on peut attendre d'importantes retombées thérapeutiques. Un nouveau volet dans le traitement de la MC est ouvert, nourrissant les grandes attentes des patients ainsi que des praticiens prenant en charge des MICI.

F. Ruemmele

INSERM U793, Service de Gastroentérologie pédiatrique

Programme d'immunopathologie digestive, Centre de référence de maladies digestives rares

Hôpital Necker Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, E-mail : frank.ruemmele@nck.aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988;29:990-6.
2. Baron S, Turck D, Leplat C, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:357-63
3. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135:1106-13.
4. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:481-96.
5. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:599-603.
6. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:603-6.
7. Duerr R et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-3.
8. Chamaillard M, Girardin SE, Viala J, Philpott DJ. Nods, Nalps and Naip: intracellular regulators of bacterial-induced inflammation. *Cell Microbiol*. 2003;5:581-92.
9. Hampe J et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*. 2007;39:207-11.
10. Romagnani S; Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:285-94
11. Neurath M. IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med*. 2007;13:26-8.
12. Hue S, Ahern P, Buonocore S, et al. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med*. 2006 ;203:2473-83
13. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Buschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD) *Clin Exp Immunol*. 1995;102:448-55.
14. Powrie F, Leach MW, Mauze S, Caddle LB, Coffman RL. Phenotypically distinct subsets of CD4+ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice. *Int Immunol*. 1993;5:1461-71.
15. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993;75:263-74.
16. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123:132-42.
17. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;119:895-902.
18. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cézard JP, Turck D, Ruemmele FM. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1053-7.
19. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35.
20. Hanauer SB et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 ;359:1541-9
21. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 ;351:2069-79
22. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neirynek S, Obermeier F, Falk W, Fiers W, Remaut E. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science*. 2000;289:1352-5.