

# THÉRAPIES BIOLOGIQUES ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES

C. REENAERS (1), E. LOUIS (2), J. BELAICHE (3)

**RÉSUMÉ :** La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite-ulcérohémorragique (RCUH) sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) qui peuvent échapper aux traitements conventionnels. Une meilleure connaissance de la physiopathologie a permis le développement d'anticorps (Ac) monoclonaux humanisés, dirigés contre une cible biologique de la cascade inflammatoire. Trois traitements anti-TNF permettent aujourd'hui d'induire des rémissions prolongées en cas de MC sévère à modérée. L'infliximab est également efficace dans la RCUH. Le certolizumab pegol permet d'induire des réponses précoces en cas de MC active, mais la réponse à long terme n'est pas satisfaisante. Des inhibiteurs de la migration leucocytaire (inhibiteur des intégrines) ont également vu le jour avec un bon profil d'activité dans la MC. Le natalizumab (anti- $\alpha 4$ ) n'est plus utilisé en Europe dans la MC compte tenu de ses effets secondaires tandis que le MLN02 (anti- $\alpha 4\beta 7$ ), toujours à l'étude, possède un bon profil de sécurité. D'autres inhibiteurs cytokiniques trouvent leur place dans le traitement de la MC notamment l'ustékinumab, Ac anti-IL12/IL23, qui présente un bon profil d'efficacité et de sécurité dans les études préliminaires. Le développement de ces nouvelles molécules a considérablement modifié le décours des MICI.

**MOTS-CLÉS :** *Maladies inflammatoires intestinales - Cytokines - Anti-intégrine - Anti-TNF*

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent deux entités. La maladie de Crohn (MC) est une pathologie chronique et progressive caractérisée par une inflammation transmurale. La majorité des patients développe des complications tels des abcès, fistules, sténoses, obstructions intestinales. Seule la moitié des patients présente une forme peu active avec faible prévalence de complications et d'hospitalisations (1, 2). La rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) touche la muqueuse intestinale colique et rectale exclusivement et se complique exceptionnellement de sténose ou de fistule. Un quart des patients développe une forme chronique active et 20% nécessitent le recours à la chirurgie avec réalisation d'une coloproctectomie et confection d'un réservoir iléo-anal (3). L'obtention d'une rémission sans corticoïde, la cicatrisation muqueuse, une diminution des hospitalisations et du recours à la chirurgie consti-

**BIOLOGIC THERAPIES IN CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES**  
**SUMMARY :** Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic inflammatory bowel diseases which can be difficult to control with conventional therapies. Thanks to a better knowledge of their physiopathology, new therapies aimed at specific targets of the inflammatory cascade were developed. Three monoclonal anti-TNF antibodies were produced. Infliximab and adalimumab, currently widely used, can induce sustained remission in Crohn's disease. Infliximab is also efficacious in UC. Certolizumab pegol provides good short term results; its long term efficacy, however, remains to be assessed by further clinical trials. Therapies targeting leucocyte trafficking (anti-integrine) have also been provided and are associated with good clinical responses in Crohn's disease. Natalizumab (anti- $\alpha 4$ ) is responsible for significant side effects and is no longer in use in gastroenterology in Europe whereas MLN02 (anti- $\alpha 4\beta 7$ ) has a good profile in terms of efficacy and safety. Monoclonal antibodies targeting other cytokines are under development, mainly ustekinumab which inhibits IL12 and IL23. Ustekinumab generates favourable clinical responses in Crohn's disease. The development of biologic therapies in inflammatory bowel disease has dramatically altered the course and management of these disorders.

**KEYWORDS :** *Inflammatory bowel diseases - Cytokines - Anti integrine - Anti TNF*

tuent les objectifs du traitement des MICI. Les maladies chroniques actives avec cicatrisation muqueuse incomplète sous traitements conventionnels (corticoïdes, traitements immunosuppresseurs), nécessitent le recours aux traitements biologiques. Une meilleure connaissance de la physiopathologie des MICI a permis l'émergence des thérapies biologiques orientées vers une cible spécifique de la cascade inflammatoire permettant d'induire et de maintenir de façon prolongée la rémission clinique et endoscopique tout en étant bien tolérées et peu immunogènes.

## LES TRAITEMENTS ANTI-TNF

Les traitements anti-TNF ont considérablement modifié le décours des MICI. Ces agents peuvent à la fois induire et maintenir une rémission prolongée en cas de maladie modérée à sévère. Ils inhibent la forme soluble et membranaire du TNF- $\alpha$ . L'adalimumab et l'infliximab induisent également l'apoptose des cellules T et des monocytes (4, 5). L'étanercept, inhibiteur de la sous-unité p75 du récepteur au TNF, est efficace dans la polyarthrite rhumatoïde mais inactif dans les MICI suggérant des mécanismes moléculaires sous-jacents encore obscurs (6).

(1) Assistante, Chargée de Recherche FNRS,  
(2) Professeur de clinique, Maître de Recherche FNRS,  
(3) Professeur ordinaire, Service de Gastroentérologie, Centre de Thérapie cellulaire et moléculaire, GIGA, Université de Liège, CHU de Liège.

L'*infliximab* est un anticorps (Ac) monoclonal IgG1 chimérique qui permet d'induire une rémission clinique et endoscopique rapide dans la MC et la RCUH. Dans l'étude ACCENT 1 (7) portant sur la MC, l'administration d'*infliximab* par voie IV à une dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2, 6, puis, de façon épisodique toutes les 8 semaines, a permis d'obtenir des taux de rémission de 29% à la semaine 54 contre 5% dans le groupe placebo. Une cicatrisation muqueuse était observée dans 44% des cas contre 18% dans le groupe placebo. L'étude ACCENT 2 (8) a prouvé l'efficacité de l'*infliximab* dans les formes fistulisantes de MC et démontré une réponse soutenue jusqu'à la 54<sup>ème</sup> semaine de traitement dans 69% et 46% des cas chez les patients traités respectivement par 10 et 5 mg/kg toutes les 8 semaines contre 23% dans le groupe placebo. L'apparition d'Ac anti-*infliximab* est susceptible d'induire des réactions d'hypersensibilité retardée et une perte d'efficacité secondaire du traitement. (9). Leur apparition est réduite en cas de traitement systématique toutes les 8 semaines (7 à 10% des patients) par rapport à des traitements administrés de façon épisodique (60%). Les études ACCENT 1 et 2 ont démontré un bon profil de sécurité du traitement. L'étude TREAT (10) a observé des taux de mortalité similaires dans les groupes traités et placebo. Le risque d'infection était principalement corrélé à la prise concomitante de corticostéroïdes. La réactivation d'une tuberculose latente est à craindre; une intradermoréaction à la tuberculine et une radiographie thoracique doivent être réalisées avant de débiter le traitement. Plus récemment, les études ACT 1 et ACT 2 (11) ont démontré l'efficacité de l'*infliximab* dans la RCUH modérée à sévère avec réponse clinique à la semaine 8 dans 61% et 68% des cas avec une dose respectivement de 5 et 10 mg/kg contre 30% dans le groupe placebo. Les taux de colectomie ont également chuté de 67% dans le groupe placebo à 27 % dans le groupe traité.

L'*adalimumab* est un Ac monoclonal IgG1 anti-TNF entièrement humanisé dont l'administration se fait par voie sous-cutanée. Son immunogénicité est faible (3% d'Ac anti-*adalimumab*). L'étude CLASSIC 1 (12) a analysé l'efficacité de l'*adalimumab* chez 299 patients présentant une MC modérée à sévère. Une rémission à la 4<sup>ème</sup> semaine a été observée chez 36% des patients recevant une dose d'induction de 160 mg et 80 mg à la semaine 0 et 2 respectivement comparés aux 24% des patients recevant des doses d'induction de 80 et 40 mg à la semaine 0 et 2 respectivement et aux 12% dans le groupe placebo. Cinquante-cinq patients de

l'étude CLASSIC 1 ont été inclus dans l'étude CLASSIC 2 qui a démontré des taux de rémission à la semaine 54 de 74%, 83% et 44% en cas de traitement systématique par *adalimumab* 40mg toutes les semaines, toutes les 2 semaines et dans le groupe placebo respectivement. L'étude CHARM (11) qui évaluait la réponse à l'*adalimumab* chez des patients ayant déjà bénéficié d'autres traitements anti-TNF ou non a démontré que la réponse à l'*adalimumab* était meilleure chez les patients n'ayant jamais bénéficié de traitement anti-TNF auparavant. Cette étude atteste de l'efficacité de l'*adalimumab* dans les formes fistulisantes avec des taux de fermeture complète des fistules de 36%, 46% et 14% dans les groupes traités respectivement toutes les semaines, une semaine sur 2 et dans le groupe placebo. De façon tout à fait intéressante, l'étude GAIN (13) observe une réponse à l'*adalimumab* chez des patients initialement traités par *infliximab* et qui sont devenus intolérants ou secondairement non répondeurs au traitement, suggérant que l'*adalimumab* peut être utilisé avantageusement en deuxième choix après l'*infliximab* chez ces malades. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité de l'*adalimumab* dans la RCUH.

Le *certolizumab pegoll* est une forme pegylée du fragment Fab d'un Ac humanisé anti-TNF. L'adjonction de 2 fragments de polyéthylène glycol à l'Ac augmente sa demi-vie et permet l'administration du traitement par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les études PRECISE 1 et PRECISE 2 (14) ont démontré, à la dose de 400 mg toutes les 4 semaines, une réponse clinique dans 2/3 des cas comparé au groupe placebo, mais pas de rémission soutenue significative aux semaines 6 et 26. Cette molécule prometteuse est toujours en cours d'étude aux Etats-Unis et est disponible en usage compassionnel en Europe.

Le *golimumab* (Centocort) est un nouvel Ac anti-TNF entièrement humanisé qui peut être administré soit par voie veineuse, soit par voie sous-cutanée. Il est actuellement en cours de développement et sera prochainement disponible dans des protocoles d'études au CHU de Liège.

#### LES INHIBITEURS DE LA CIRCULATION LEUCOCYTAIRE

Le nombre de cellules inflammatoires au sein de la paroi intestinale dépend de la prolifération cellulaire et de l'apoptose, mais aussi du recrutement leucocytaire. Les molécules d'adhésion, principalement les intégrines ( $\alpha 4\beta 7$ ,  $\alpha 4\beta 1$ ), jouent un rôle crucial dans la migration des

leucocytes des vaisseaux sanguins vers le tissu intestinal dans les MICI.

Le *natalizumab* est un Ac monoclonal IgG4 humanisé dirigé contre le fragment  $\alpha 4$  des intégrines, efficace pour induire la rémission de MC modérées à sévères dans diverses études pilotes. L'étude ENATC 1 (15), enrôlant 905 patients, comparait l'efficacité du natalizumab administré par voie sous-cutanée à la dose de 300 mg aux semaines 0, 4 et 8 au placebo. Des taux de réponse similaires ont été observés à la semaine 10 dans les groupes traités et placebo. Les patients répondeurs ont toutefois été inclus dans l'étude ENACT 2 (15) qui, elle, a démontré des taux de réponse (61% *versus* 28%) et de rémission (44% *versus* 26%) supérieurs dans le groupe natalizumab par rapport au placebo à la semaine 36. Bien que le traitement semblait initialement sûr, il a été démontré que dans 1 cas sur 1.000, l'usage de natalizumab pouvait être associé à une leucoencéphalopathie multifocale (16). Il s'agit d'une infection opportuniste démyélinisante, fatale, due au virus JC. Cette molécule semble toujours utilisée dans le traitement de certaines formes réfractaires de MC aux USA, mais son usage a été retiré en Europe en gastroentérologie. Il reste cependant utilisé dans certaines indications de sclérose en plaques.

Suite aux effets secondaires majeurs induits par le virus JC, de nouveaux Ac monoclonaux dirigés contre les molécules d'adhésion ont été développés notamment le *MLN02*, un Ac monoclonal IgG1 dirigé contre l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ . Deux études contrôlées ont été réalisées chez 181 patients présentant une RCUH active et 185 patients présentant une MC modérée à sévère et n'ont démontré aucun effet secondaire majeur (17). Les taux de rémission clinique à la semaine 6 dans la RCUH étaient de 33%, 32% et 14% dans les groupes recevant respectivement 0,5mg/kg, 2 mg/kg et un placebo. Une minorité de patients a développé des Ac anti-MLN02 à un titre supérieur à 1/250 rendant la molécule inefficace pour cause de saturation incomplète du récepteur sur les lymphocytes circulants. Cette molécule sera bientôt disponible au CHU de Liège dans le cadre de protocoles d'études.

#### ANTI-IL12/IL23

L'*IL12* est une cytokine-clef de la réponse inflammatoire de la MC présente en quantité importante dans la paroi intestinale. Elle est principalement produite par les cellules présentatrices d'antigènes et joue un rôle crucial dans l'orientation Th1 du système lymphocytaire. L'*IL12* est un hétérodimère constitué de 2 sous-

unités p35 et p40, cette dernière étant commune à l'*IL23* si bien que l'inhibition de l'activité biologique de l'*IL12* conduit à une inhibition de l'activité biologique de l'*IL23*. Le rôle de l'*IL23* dans la réponse inflammatoire n'a été identifié que récemment. Il favorise l'orientation Th17 du système lymphocytaire conduisant à la libération de cytokines pro-inflammatoires telles l'*IL6* et l'*IL17*. Deux Ac monoclonaux IgG1 dirigés contre la sous-unité p40 de l'*IL12* et de l'*IL23* ont été développés: *ABT-874* (Abbott) et *CNT-1275* (Centocor). Une étude contrôlée randomisée portant sur 79 patients traités par *ABT-874* à 1 mg/kg ou 3 mg/kg a démontré une réponse au traitement à la 7<sup>ème</sup> semaine dans 75% des cas par rapport à 25% de réponses dans le groupe placebo (18). Seuls, 3 patients ont développé des Ac anti-*ABT-874*. Plus récemment, une étude contrôlée randomisée en double aveugle utilisant le *CNT-1275* (*ustékinumab*) a démontré des taux de réponse à la semaine 4 de 53% *versus* 30 % dans le groupe contrôle. (19). Le sous-groupe de patients ayant préalablement reçu de l'*infliximab* présentait des taux de réponse significativement plus importants à la semaine 8. Cette molécule sera bientôt disponible au CHU de Liège dans le cadre de protocoles d'études.

#### AUTRES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

D'autres traitements biologiques sont également en voie de développement mais avec un profil moins prometteur et sans être utilisés encore en pratique médicale quotidienne. Pour mémoire, des Ac monoclonaux anti-CD3, un récepteur lymphocytaire permettant leur activation, ont été développés (*visilizumab*) avec réponse encourageante et bon profil de sécurité dans la RCUH (20).

L'*IL-6* joue un rôle majeur dans l'orientation lymphocytaire Th1 et le contrôle de l'apoptose des cellules T. Le *tocilizumab*, un Ac monoclonal humanisé anti-*IL6*, a été développé pour le traitement de diverses pathologies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, mais aussi la MC. Il a montré son efficacité à une dose de 8 mg/kg toutes les 2 ou 4 semaines par voie IV dans des études de phase 2 en cas de MC active modérée à sévère à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement (21).

L'administration d'*IL10 recombinant*, une cytokine anti-inflammatoire puissante, a été testée dans la MC, mais avec des résultats peu encourageants (22).

Etant donné que des troubles de perméabilité épithéliale sont impliqués dans la physiopathologie des MICI, l'*EGF recombinant*, connu pour restaurer l'intégrité de la barrière muqueuse, a été testé

dans la RCUH avec obtention de taux de rémission de 84% (23).

Le *GM-CSF*, capable de stimuler l'immunité innée, a été testé dans une étude de phase 2 dans le traitement de la MC et a démontré des taux de rémission significatifs. Son mécanisme d'action dans ce contexte reste cependant peu clair (24).

## CONCLUSION

Une meilleure connaissance de la physiopathologie des MICI a conduit au développement de traitements spécifiques, dirigés contre des étapes précises de la cascade inflammatoire. Les premiers traitements biologiques utilisés dans les MICI étaient les anti-TNF, principalement l'infliximab dont l'utilisation date de la fin des années 90. Ces thérapeutiques ont modifié considérablement le décours des MICI avec obtention de rémissions prolongées et de cicatritions muqueuses complètes. Depuis lors, d'autres thérapies biologiques se sont développées, dirigées contre d'autres cytokines pro-inflammatoires mais aussi inhibant la migration lymphocytaire et stimulant l'apoptose lymphocytaire. La tendance actuelle est d'utiliser ces traitements agressifs de plus en plus tôt dans l'évolution de la maladie, notamment en présence de facteurs prédictifs péjoratifs d'évolution sévère et non plus après échec des autres traitements conventionnels comme c'était l'usage antérieurement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, et al.— Increased production of tumour necrosis factor-alpha interleukin-1 beta, and interleukin-6 by morphologically normal intestinal biopsies from patients with Crohn's disease. *Gut*, 1996, **39**, 684-689.
2. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V.— Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*, 1995, **30**, 699-706.
3. Hoie O, Wolters FL, Riis L, et al.— Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology*, 2007, **132**, 507-515.
4. Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, et al.— Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2003, **124**, 1774-1785.
5. Shen C, Van Assche GV, Colpaert S, et al.— Adalimumab induces apoptosis of human monocytes : a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, **21**, 251-258.
6. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al.— Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2001, **121**, 1088-1094.
7. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.— ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 1541-1549.
8. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al.— Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 876-885.
9. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al.— Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, **2**, 542-553.
10. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al.— Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease : TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, **4**, 621-630.
11. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al.— Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 2462-2476.
12. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al.— Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, 2006, **130**, 323-333.
13. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al.— Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, **146**, 829-838.
14. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al.— PRECISE I Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 228-238.
15. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al.— Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1912-1925.
16. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al.— Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 362-368.
17. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al.— Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha-4beta7 integrin. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 2499-2507.
18. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al.— Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2069-2079.
19. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al.— A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2008, **135**, 1130-1141.
20. Plevy S, Salzberg B, Van Assche G, et al.— A phase I study of visilizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007, **133**, 1414-1422.
21. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, et al.— A randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004, **126**, 989-996.
22. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, et al.— Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. *Gastroenterology*, 2000, **119**, 1473-1482.
23. Sinha A, Nightingale J, West KP, et al.— Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 350-357.
24. Sinha A, Nightingale J, West KP, et al.— Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 350-357.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Belaiche, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.