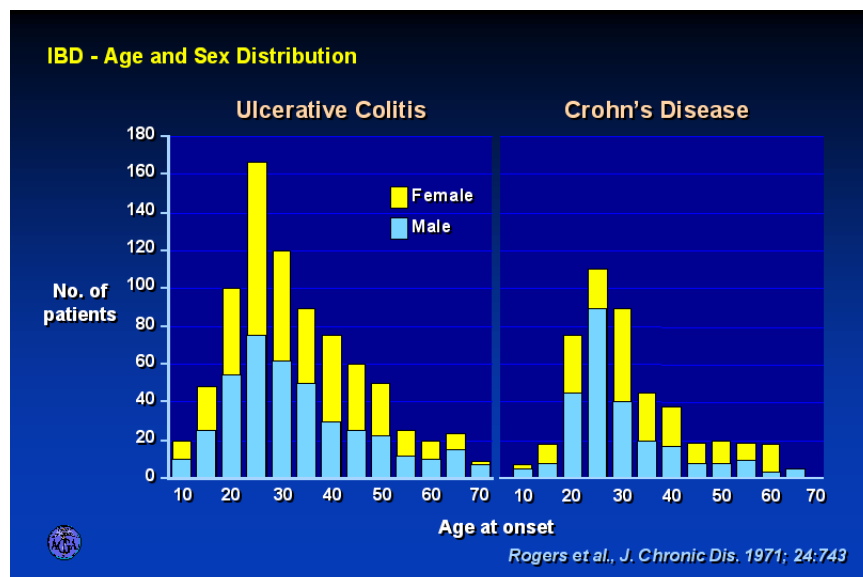


Paris, le 12 avril 2005

Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique : un point sur deux pathologies invalidantes et méconnues

La maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique sont deux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ayant de nombreuses similitudes épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. La principale différence se situe au niveau de la localisation des lésions, la rectocolite hémorragique (RCH) se limitant au côlon tandis que la maladie de Crohn (MC) peut atteindre l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus.

Ces deux pathologies qui se manifestent par poussées suivies de phases de rémission touchent des sujets jeunes. Elles se caractérisent par des douleurs abdominales, de la diarrhée et une altération de l'état général avec fatigue et perte de poids. La persistance ou la répétition des symptômes permet d'évoquer le diagnostic de MICI qui sera confirmé par des explorations endoscopiques et/ou radiologiques. Cette inflammation chronique du côlon ou du tube digestif est la conséquence d'une réponse immunitaire intestinale inadaptée à l'encontre des bactéries habituelles de la flore intestinale. Chez les patients atteints, le risque de survenue d'un cancer colo-rectal est cinq fois supérieur à celui de la population.



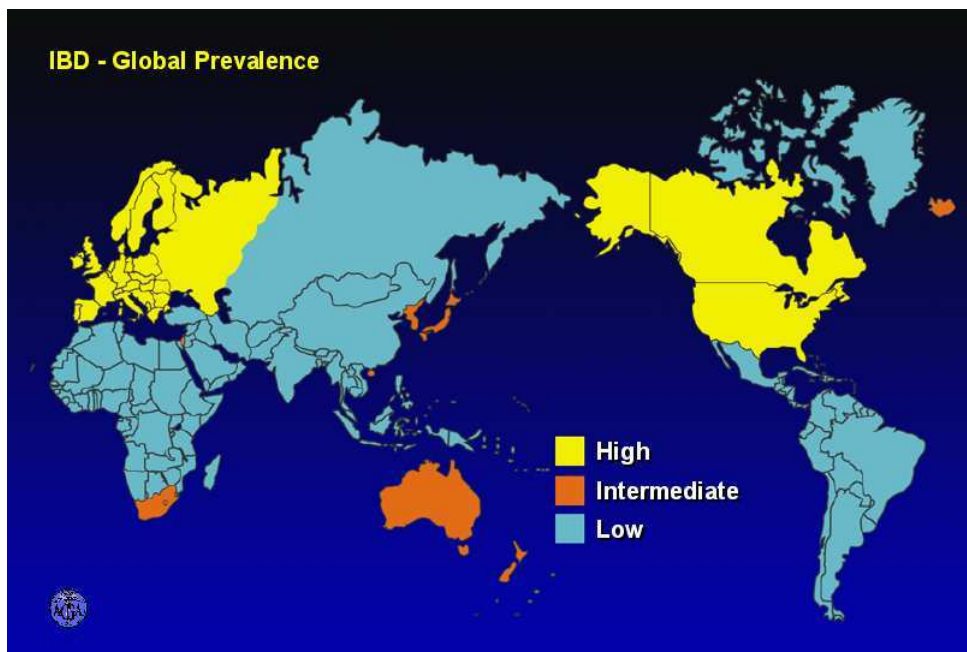
■ MICI et industrialisation

Le nombre de cas de MICI a connu une progression fulgurante dans les pays industrialisés entre 1945 et 1980. Ensuite, le nombre de cas de maladie de Crohn s'est stabilisé sauf en France et en Belgique où il a progressé. Actuellement, les pays qui connaissent la plus forte progression sont ceux en cours d'industrialisation tels que l'Asie, le Japon, l'Afrique du Sud.

La modification de l'environnement et plus particulièrement l'industrialisation semble jouer un rôle important dans la survenue de ces pathologies. Pollution, alimentation, mode de vie, stress... Autant de facteurs qui ont été avancés, sans preuve à ce jour. Le seul facteur de risque avéré aujourd'hui est le tabac qui favorise la survenue de la maladie de Crohn mais protège de la rectocolite hémorragique.

De nombreuses études ont tenté d'établir des liens de cause à effet avec divers facteurs de risque et de prévention. Ainsi, certaines études ont avancé qu'une appendicectomie avant l'âge adulte protégerait de la RCH tandis que la nourriture de type fast-food augmenterait simultanément le risque des deux pathologies.

Comme pour les allergies alimentaires ou toutes les maladies auto-immunes, on suppose que l'augmentation du niveau d'hygiène durant l'enfance empêche le tube digestif de s'adapter à diverses bactéries et provoque à l'âge adulte une réaction excessive.



La mystérieuse augmentation des cas de maladie de Crohn dans la région Nord.

Environ 2,5 millions de cas sont recensés dans le monde, dont 200 000 en France (environ 120 000 MC et 80 000 RCH) avec une prévalence particulière dans la région Nord-Pas de Calais. Cette région présente 3 particularités non élucidées à ce jour :

- Persistance actuelle d'une augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn alors qu'elle stagne ou diminue dans les autres pays.
- Existence de formes familiales beaucoup plus fréquentes qu'ailleurs.
- Inversion de la prévalence de la maladie de Crohn par rapport à la rectocolite hémorragique. Le Nord est, avec la Belgique, la seule région dans le monde à avoir une prévalence de maladie de Crohn supérieure à la rectocolite hémorragique.

L'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn dans cette région est inexplicable. Des facteurs environnementaux et génétiques sont probablement en cause.

▪ Des facteurs génétiques avérés

L'implication de facteurs génétiques dans la maladie de Crohn (MC) repose sur plusieurs arguments. Tout d'abord la mise en évidence d'une prédisposition génétique. Il existe en effet des formes familiales de MC, dont la fréquence varie de 5 à 35 % selon les pays. On sait également que le risque d'être atteint pour un parent au premier degré d'un sujet porteur d'une MC est quinze fois supérieur à celui de la population générale.

Par ailleurs, dans les formes familiales, on observe également une bonne "concordance" – de 80 à 90 %– pour la MC. En clair, lorsqu'une famille est affectée par une MC, tous les membres touchés souffrent de MC ; le constat est identique pour la rectocolite hémorragique. De même, la localisation de la maladie et le type de lésion sont similaires chez les membres atteints. Enfin, les formes familiales de MC se distinguent des autres formes par un âge de début plus jeune, aux alentours de vingt ans contre vingt-sept ans.

➤ **CARD 15 : Un gène de susceptibilité à la maladie de Crohn**

Les études génétiques, qui ont débuté à partir du milieu des années 90, ont permis de localiser une première zone sur le chromosome 16 et de l'identifier¹. Les travaux menés ensuite ont permis d'affiner les données sur le premier gène impliqué dans la MC : le CARD15/NOD2, découvert en 2001 par trois équipes indépendantes². D'autres chromosomes sont probablement impliqués dans la maladie de Crohn, notamment les chromosomes 3, 7 et 12.

Le premier gène de susceptibilité à la maladie de Crohn d'abord appelé NOD2, a ensuite été rebaptisé CARD15. Une trentaine de mutations de CARD15 sont actuellement connues. Les trois mutations les plus fréquentes permettent de distinguer trois catégories de patients :

- les hétérozygotes simples qui ont une seule mutation sur un des deux chromosomes ;
- les homozygotes mutés, qui se caractérisent par la même mutation sur les deux chromosomes ;
- les hétérozygotes composites qui ont deux mutations sur deux chromosomes.

Globalement, 50 % des patients atteints de MC n'ont aucune mutation, 30 % sont des hétérozygotes simples et 20 % des homozygotes mutés ou des hétérozygotes composites. Ces deux derniers groupes de malades qui se différencient vraiment de la population générale, avec un risque de développer une maladie de Crohn 40 fois supérieur à celui de la population n'ayant pas cette mutation. En revanche, le risque chez les hétérozygotes simples n'est que 2 fois plus grand.

Améliorer la prise en charge des patients grâce au dépistage génétique ne peut pourtant être envisagé à l'heure actuelle, et ce pour deux raisons : d'une part, la population cible ne représente que 20 % des malades et, d'autre part, même si une mutation génétique était détectée, aucun moyen de prévenir la maladie n'est actuellement disponible.

▪ Traitements et perspectives

35% des malades présentent une forme grave avec des poussées régulières et très invalidantes. Il existe deux types de traitements :

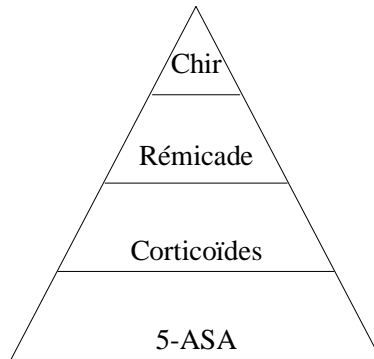
- Traitement des poussées destiné à écourter leur durée et à limiter les symptômes
- Traitement de prévention des poussées en phase de rémission

¹ Hugot JP(U 458 Inserm), Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. Nature 1996 ; 379(6568) : 821-3

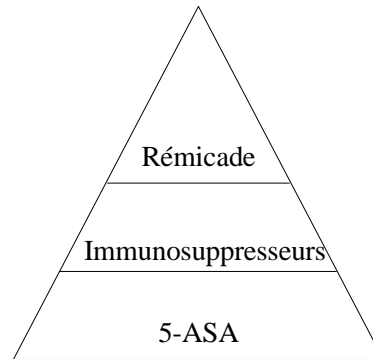
² Hugot JP (U458 Inserm), Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001 ; 411(6837) : 599-603. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001 ; 411(6837) : 603-6. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. Lancet 2001 ; 357(9272) : 1925-8).

Principales stratégies thérapeutiques dans les MICI

Traitement des poussées



Traitement d'entretien



Les plus largement prescrits

- Les **5-aminosalicylés (5-ASA)** sont les traitements prescrits chez 85% des patients en raison de la bonne tolérance et du peu d'effets secondaires de ces médicaments.
- Les **corticoïdes**, prescrits en deuxième intention en cas d'inefficacité ou de poussées graves de la maladie, sont plus efficaces, mais présentant un certain nombre d'effets secondaires.
- Les **biothérapies** ciblées sur les TNF α de type Rémicade® sont prescrites en cas d'échec des traitements conventionnels. Ils concernent approximativement moins de 10% des cas.
- **Chirurgie** : 90% des patients atteints de maladie de Crohn sont opérés au moins une fois pour enlever la partie la plus atteinte du tube digestif, avec un taux de récurrence endoscopique 1 an après la chirurgie de 80%.

▪ Des pistes pour mieux combattre les MICI ?

Bien que de nombreuses hypothèses soient avancées, « *la piste privilégiée passe par une meilleure connaissance des interactions entre le système immunitaire intestinal et la flore intestinale* » estime Pierre Desreumaux, directeur de l'Equipe Inserm 114. Il semble clair que la flore intestinale joue un rôle extrêmement important dans l'entretien, et très probablement dans l'induction, des lésions au niveau de l'intestin.

Contact Chercheur

Pierre Desreumaux
Directeur de l'Equipe 114
Inserm-Université de Lille 2
« Physiopathologie des maladies
inflammatoires de l'intestin »
Hôpital Swynghedauw, rue Verhaeghe
59037 Lille cedex
Tel. : 03 20 44 55 48/03 20 44 47 14
pdesreumaux@chru-lille.fr

Contact presse Inserm

Anne Mignot
Tel. : 01 44 23 60 73
anne.mignot@tolbiac.inserm.fr

→ A partir du 21/04/2005