

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 27/03/2026
Par Monsieur Rémi DENISSELLE**

**État des lieux de l'intérêt du ciblage des cytokines : perspectives
thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques de
l'intestin**

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur des Universités en Immunologie, Département de Pharmacie – UFR3S

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur BERTIN Benjamin, Professeur des Universités en Immunologie, Département de Pharmacie – UFR3S

Assesseur(s) : Madame ROGEL Anne, Maître de Conférences en Immunologie, Département de Pharmacie – UFR3S

Monsieur BEAUVILLAIN Xavier, Pharmacien d'Officine

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Sommaire

1	Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin	16
1.1	Définitions	16
1.1.1	Maladie de Crohn	16
1.1.2	Rectocolite hémorragique	17
1.2	Épidémiologie	18
1.3	Signes cliniques	19
1.3.1	Maladie de Crohn	19
1.3.2	Rectocolite hémorragique	20
1.4	Diagnostic	20
1.4.1	Critères cliniques	20
1.4.2	Critères biologiques	21
1.4.3	Critères endoscopiques	22
1.4.4	Critères histologiques	23
2	Physiopathologie	24
2.1	Facteurs génétiques et microbiote intestinal	24
2.2	Facteurs environnementaux	27
2.3	Barrière intestinale	31
2.3.1	Barrière intestinale saine	31
2.3.1.1	Structure physique de la barrière intestinale	32
2.3.1.2	Barrière chimique et immunitaire	33
2.3.1.3	Régulation de la prolifération et de la survie des cellules épithéliales	34
2.3.1.4	Interaction avec le microbiote	34
2.3.2	Barrière intestinale dans les MICI	34
2.4	Les facteurs immunologiques	36
2.4.1	L'immunité innée	36
2.4.2	Les cytokines	38
2.4.3	L'immunité adaptative	43
3	Prise en charge thérapeutique des MICI	56
3.1	MC	56
3.2	RCH	57
4	Cytokines efficaces hors-MICI dans d'autres pathologies inflammatoires : résultats contrastés dans l'intestin ?	60
4.1	Interleukine 17 (IL-17)	60
4.2	Interleukine 6 (IL-6)	64
4.3	Interleukine 13 et 4 (IL-13 et IL-4)	66
4.4	Interleukine 1 (IL-1)	69

4.5	Interleukine 12 et 23 (IL-12 et IL-23).....	71
5	Cytokines émergentes : nouvelles cibles prometteuses dans les MICI	75
5.1	TL1A.....	75
5.1.1	Généralités.....	75
5.1.2	Rôle de l'axe TL1A-DR3.....	76
5.1.3	Pertinence du TL1A dans les MICI.....	77
5.1.4	TL1A et fibrose intestinale	78
5.1.5	Anti-TL1A : molécules évaluées et phases d'essais cliniques.....	78
5.1.5.1	PF-06480605 / RVT-3101	78
5.1.5.2	Tulisokibart (MK-7240 / PRA023).....	79
5.1.5.3	Duvakitug (TEV-48754).....	79
5.2	Interleukine (IL-6).....	80
5.2.1	Étude FUTURE : inhibition sélective de la trans-signalisation de l'IL-6 par l'olamkicept dans les MICI	81
5.2.1.1	Résultats cliniques	81
5.2.1.2	Résultats biologiques et mécanisme	81
5.2.1.3	Tolérance et interprétation	82
5.2.2	Étude de phase II randomisée dans la RCH : validation clinique du ciblage de la trans-signalisation de l'IL-6.....	82
5.2.2.1	Résultats d'efficacité	82
5.2.2.2	Tolérance	83
5.2.2.3	Interprétation et place thérapeutique.....	83
5.3	Interleukine 33 (IL-33).....	83
5.3.1	Une cytokine alarmine de la famille des IL-1	83
5.3.2	Biologie moléculaire	84
5.3.3	L'axe IL-33/ST2.....	84
5.3.4	Sources et fonctions de l'IL-33.....	85
5.3.4.1	Sources et dynamique d'expression en contexte inflammatoire ...	85
5.3.4.2	Effets sur la barrière épithéliale	86
5.3.5	Dérégulation de l'axe IL-33/ST2 dans les MICI	86
5.3.6	IL-33 : Effets pro-inflammatoires vs réparateurs	87
5.3.6.1	Activation de réponses effectrices Th2 et risques en phase aiguë	87
5.3.6.2	Effets protecteurs : réparation de la muqueuse, phase chronique et restauration de la barrière	88
5.3.6.3	Axe ILC2-amphiréguline-EGFR : mécanisme clé de protection tissulaire	88
5.3.6.4	IL-33, Tregs et contrôle de l'agression de la muqueuse	88
5.3.6.5	IL-33 et Th17 : modulation dépendante de la localisation	88
5.3.6.6	Macrophages M2 et polarisation vers la résolution.....	89
5.3.7	Interprétation.....	89

5.3.8	Perspectives cliniques : biomarqueurs et essais.....	89
5.3.8.1	sST2 comme biomarqueur : exemple d'un essai dans la RCH.....	89
5.3.8.2	Faisabilité pharmacologique du ciblage de l'axe IL-33/ST2	90
5.4	Interleukine 36 (IL-36).....	91
5.4.1	Généralités.....	91
5.4.2	Récepteur IL-36R : une voie IL-1 amplificatrice	91
5.4.3	Expression et sécrétion de l'IL-36.....	91
5.4.4	Activation protéolytique : lien entre l'IL-36 et les neutrophiles.....	92
5.4.5	Cellules cibles intestinales	92
5.4.6	Données expérimentales.....	93
5.4.6.1	IL-36 dans l'inflammation intestinale aiguë	93
5.4.6.2	IL-36 dans l'inflammation chronique.....	94
5.4.6.3	IL-36 et recrutement inné	95
5.4.6.4	Microbiote et IL-36.....	95
5.4.6.5	IL-36 et fibrose.....	95
5.4.6.6	IL-36 γ et colite T-dépendante	95
5.4.7	Données chez l'Homme	96
5.4.8	Stratégies thérapeutiques	96
5.4.8.1	Idées conceptuelles.....	96
5.4.8.2	Anti-IL-36R : anticorps disponibles.....	98
5.4.8.3	Essais cliniques de spesolimab dans la RCH	98
5.4.8.4	Interprétation	99
5.4.8.5	Vers des stratégies plus fines	99
5.4.8.6	Place de l'IL-36 parmi les cytokines émergentes.....	100
5.5	Perspectives thérapeutiques et stratégies futures du ciblage de cytokines	101
5.5.1	Limites actuelles du ciblage et reprogrammation inflammatoire	101
5.5.2	Concept de cellules inflammatoires dominantes et résistance aux biothérapies	101
5.5.3	Thérapies combinées avancées	102
5.5.4	Inhibiteurs de JAK : une approche de blocage multi-cytokines en aval	102
5.5.5	Nouvelles générations d'anticorps et ingénierie rationnelle des cytokines.....	102
5.5.6	Ciblage tissulaire, nanomédecine et nouvelles modalités.....	103
5.5.7	Vers une médecine de précision guidée par les signatures cytokiniques	103
	Bibliographie	105
	Annexe 1 : Cytokines et récepteurs en tant que cibles thérapeutiques chez les patients atteints de MICI	126

Annexe 2 : Score endoscopique CDEIS	127
Annexe 3 : Score endoscopique SES-CD.....	128
Annexe 4 : Score d'activité CDAI.....	129
Annexe 5 : Score de Mayo	130
Annexe 6 : Score endoscopique UCEIS	131

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telles que la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont de plus en plus fréquentes en population. De nombreuses causes peuvent en être à l'origine notamment l'implication de facteurs environnementaux, génétiques et immunitaires qui en font des maladies incurables.

Ces maladies présentent une composante inflammatoire centrale associée à un déséquilibre du microbiote et une susceptibilité génétique. Il existe des médicaments sur le marché permettant d'améliorer significativement la qualité de vie des patients par la réduction de leurs symptômes, parfois très invalidants dans la vie de tous les jours. Beaucoup de classes médicamenteuses sont utilisées pour prendre en charge ces patients cependant les biothérapies font parties des thérapeutiques les plus efficaces. Ces biothérapies ont permis de caractériser des cibles à l'intersection des circuits inflammatoires, à l'origine de traitements de poussées et de maintien. Ces cibles sont majoritairement des cytokines. Ces cytokines permettent la communication intercellulaire et l'activation du système immunitaire. De façon délétère, une hyperactivité de ces cytokines et une hyperactivation de cellules immunitaires sécrétant d'autres médiateurs de l'inflammation peut pérenniser cette réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse intestinale. En inhibant ces cytokines et notamment les plus impliquées dans la réaction inflammatoire, on s'est rendu compte que ces traitements étaient particulièrement efficaces chez les patients atteints de MICI. Néanmoins, l'utilisation de biothérapies ciblant les cytokines impliquées dans les MICI s'est parfois montrée inefficace voir délétère chez certains patients.

Pour cela, de nombreuses études ont été réalisées afin de découvrir le rôle des cytokines ainsi que leur implication particulière au sein des voies inflammatoires représentées.

Cette thèse a pour but de décrire la physiopathologie des MICI afin de comprendre quelles sont les principales pistes de traitement mais également de comprendre pourquoi certaines cytokines peuvent être ciblées dans d'autres pathologies inflammatoires mais pas dans les MICI. Enfin, nous nous intéresserons à certaines cytokines dites émergentes pouvant être des futures pistes de développement dans les MICI ainsi qu'à de nouvelles perspectives de recherche.

1 Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

1.1 Définitions

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (ou MICI) regroupent la Maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH). Elles ont en commun de se manifester par phases de poussées inflammatoires entrecoupées de phase de rémission plus ou moins longues. (1)

1.1.1 Maladie de Crohn

La MC peut atteindre l'entièreté du tube digestif : de la bouche à l'anus mais se localise préférentiellement au niveau de l'intestin grêle et du côlon avec comme particularité, une inflammation transmurale de l'ensemble de la paroi intestinale. (2) De plus, les lésions sont discontinues avec des intervalles de paroi saine.

On peut tout de même distinguer plusieurs types de MC qui sont illustrés à la figure 1 (3) :

- MC colique : atteinte uniquement du côlon (25 % des cas)
- MC iléale : atteinte uniquement de l'iléon (25 % des cas)
- MC iléo-colique : atteinte de l'iléon et du côlon (50 % des cas).

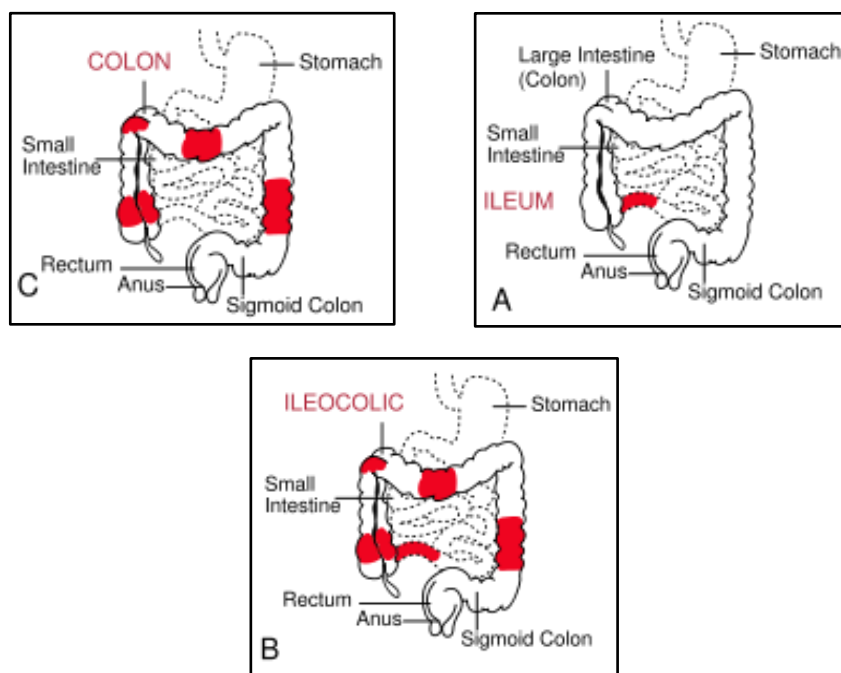


Figure 1 : Localisation et terminologie des atteintes digestives de la MC (3)

Dans certains cas, la MC peut s'accompagner de lésions ano-périnéales, telles que fissures, ulcérations ou fistules. D'autres complications liées à l'inflammation chronique peuvent également survenir, comme des perforations intestinales, des abcès ou des sténoses.

1.1.2 Rectocolite hémorragique

La RCH quant à elle atteint uniquement le côlon et le rectum et se caractérise par une inflammation diffuse et continue sans intervalle de paroi saine. Elle se limite à la muqueuse qui correspond à la partie la plus superficielle de la paroi colique et s'étend de manière proximale à partir du rectum. (4) Il n'y a pas d'attaque au niveau de l'intestin grêle. (5)

On peut distinguer plusieurs types de RCH (6) qui sont illustrés à la figure 2 (7) :

- Rectite : atteinte du rectum
- Recto-sigmoïdite : atteinte du rectum et du sigmoïde

Ces RCH distales représentent 30 à 50 % des cas.

- Pancolite : atteinte du rectum et de la totalité du côlon (20 % des cas).
- Rectocolite gauche : atteinte du rectum et du côlon mais ne dépassant pas l'angle colique gauche (20 à 30 % des cas).

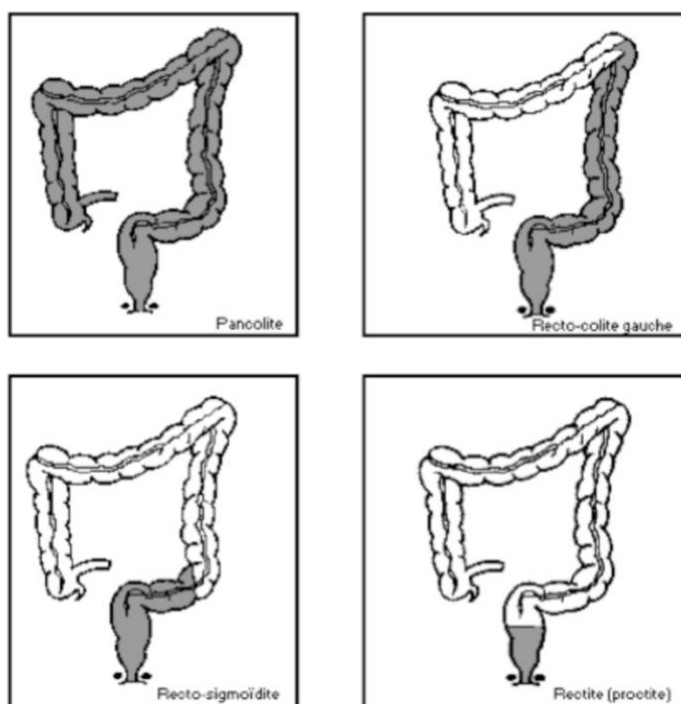


Figure 2 : Localisation et terminologie des atteintes digestives de la RCH (7)

On peut donc qualifier les MICI de pathologies dites hétérogènes car malgré leur atteinte au niveau du tube digestif, elles ont leurs caractéristiques propres. Dans certains cas, ces maladies peuvent s'accompagner de manifestations extra-intestinales.

1.2 Épidémiologie

À l'échelle mondiale, les zones géographiques qui enregistrent les plus hautes incidences (nombre de nouveaux cas d'une maladie observés sur une période donnée) sont l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Australie (8). Néanmoins, une augmentation rapide de l'incidence est observée dans les pays nouvellement industrialisés et dans les régions émergentes d'Asie, d'Amérique Latine et d'Afrique (9). Les MICI sont donc très présentes dans les pays développés et industrialisés.

Au niveau mondial, il existe un gradient Nord-Sud, ce qui porte à croire qu'il existe certains facteurs notamment environnementaux et génétiques qui peuvent influencer l'apparition de ces MICI. (8)

Selon l'association François-Aupetit (Afa), la prévalence (nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les anciens) est estimée à 10 millions dans le monde dont 3 millions en Europe. (10)

En France, on compte un peu plus de 300 000 cas selon les données de l'assurance maladie en 2023. (11)

En France, un registre de recensement de tous les cas incidents de MICI a été mené de 1988 à 2017 dans le Nord de la France. Ce registre EPIMAD prend en compte 5,9 millions d'habitants soit 9 % de la population métropolitaine et on y dénombre 22 879 cas incidents de MICI entre 1988 et 2017 dont 59 % de MC et 38 % de RCH.

On observe une augmentation de l'incidence de MC de 5,1 pour 10^5 habitants en 1988-1990 à 7,9 pour 10^5 habitants en 2015-2017 avec un rythme annuel de progression de +1,9 % et une augmentation de l'incidence de RCH de 4,5 pour 10^5 habitants en 1988-1990 à 6,1 pour 10^5 habitants en 2015-2017 avec un rythme annuel de progression de +1,3 %. (12)

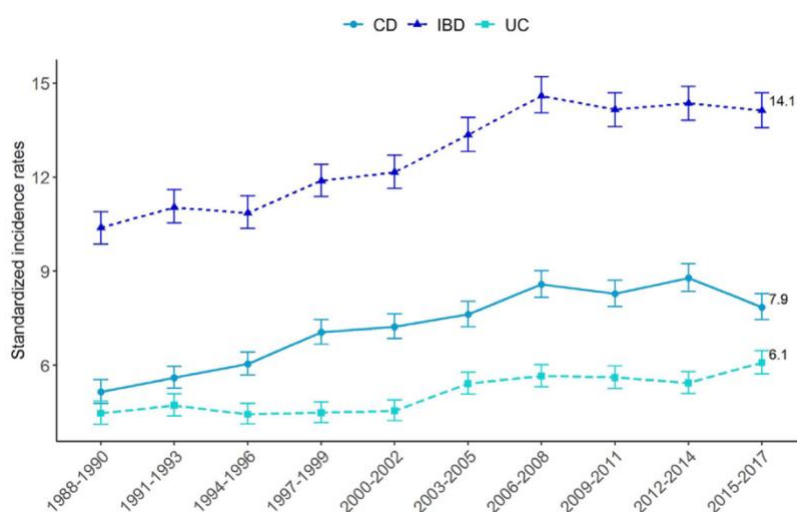


Figure 3 : Évolution des taux d'incidence des MICI, de la MC et de la RCH dans le Nord de la France de 1988 à 2017 (12)

Une forte hausse de l'incidence a été observée chez les enfants de moins de 17 ans avec un rythme annuel de progression de +4,3 % dans la MC et de +5,4 % dans la RCH suivi des jeunes adultes (17-39 ans) avec une augmentation de +1,9 % dans la MC et de +1,5 % dans la RCH.

L'incidence varie avec l'âge avec un pic de diagnostic observé entre 15 et 35 ans en France avec environ 8000 nouveaux cas de MICI diagnostiqués chaque année au niveau national. Les formes pédiatriques sont de plus en plus fréquentes et plus graves car elles peuvent être à l'origine d'un ralentissement de la croissance. (10)

Enfin, en se référant au registre EPIMAD, on peut observer une prédominance de la MC chez les femmes alors que pour la RCH, il s'agit des hommes (12) dans le Nord de la France bien qu'en population générale, les études ne soient pas d'accord entre-elles. Selon les données de l'assurance maladie, on observe des données semblables pour le nombre de femmes (166 900) et hommes (148 600) prises en charge pour MICI en 2023. (11)

1.3 Signes cliniques

Dans les MICI, on va retrouver des signes cliniques récurrents mais qui ne sont pas spécifiques. La MC et la RCH présentent des symptômes communs bien qu'il existe certaines divergences cliniques.

Pour ce qui est des symptômes communs, on va retrouver une altération de l'état général dans les deux maladies avec de la fatigue, un amaigrissement, une perte d'appétit, une pâleur qui peut être due à une carence en vitamine B12 ou bien encore due à une anémie et/ou causée par l'inflammation et enfin une cassure de la courbe de croissance chez l'enfant. (13) (14)

On peut également retrouver des manifestations extra-intestinales avec des atteintes au niveau articulaire, cutané, oculaire et hépatique présentes chez plus de 50 % des patients atteints de MICI. (15)

Les atteintes articulaires sont les plus fréquentes et peuvent être à l'origine de rhumatismes axiaux (spondylarthrite) ou périphériques. Au niveau de la peau et des muqueuses, on peut retrouver la présence d'aphtes buccaux ou d'un érythème noueux (nodule inflammatoire sous-cutanée). (13) (14)

1.3.1 Maladie de Crohn

Les symptômes digestifs les plus fréquents sont des douleurs abdominales, crampes qui peuvent être fortes, sous forme de crises localisées dans la fosse iliaque droite (similaires à celles de l'appendicite) et des diarrhées chroniques. Le patient présentera plus rarement des diarrhées glairo-sanglantes dans la MC. (13)

L'évolution de la maladie est difficile à prévoir et les patients peuvent être sujets à des complications comme les lésions ano-périnéales qui concernent 25 % des patients atteints de la MC. (16)

On regroupe dans ces lésions ano-périnéales, des fistules (orifices ou conduits se formant anormalement entre deux organes ou entre un organe et la surface du corps), des fissures anales (lésions ulcéreuses de la marge anale), des abcès (accumulation de pus dans une cavité) par perforation de la paroi intestinale et des sténoses (rétrécissement de la lumière de la muqueuse) avec notamment des sténoses ano-rectales.

1.3.2 Rectocolite hémorragique

Le symptôme majeur de la RCH est la rectorragie (présence de sang dans les selles) présent dans plus de 90 % des cas. Ces rectorragies peuvent s'accompagner de glaires, diarrhées et diarrhées glairo-sanglantes le plus souvent afécales.

Le patient peut présenter d'autres symptômes comme des ténésmes (tensions douloureuses dans la région anale avec sensation de brûlure et envies constantes d'aller à la selle), des épreintes (douleurs coliques et/ou rectales associées à une fausse envie d'aller à la selle), des douleurs abdominales et des impériosités nocturnes. (14)

La RCH peut aboutir à certaines complications comme les colites aiguës, les péritonites, des hémorragies digestives et une augmentation accrue du risque de cancer colorectal.

1.4 Diagnostic

Le diagnostic des MICI se fait le plus souvent lors d'une poussée et reste complexe car il n'existe pas de marqueur spécifique à ces maladies. Ce diagnostic porte sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, radiologiques, endoscopiques et histologiques tout en excluant les principaux diagnostics différentiels. (1,17)

1.4.1 Critères cliniques

Avant de s'intéresser aux critères cliniques des MICI, l'anamnèse va être primordiale afin de retracer le récit de la maladie. Ce qui va alerter le patient dans un premier temps sont ses symptômes digestifs qui sont assez similaires dans la MC et dans la RCH. Dans l'ensemble, le patient va retrouver des diarrhées et des douleurs abdominales avec des rectorragies plus fréquentes dans la RCH et des lésions ano-périnéales dans la MC. (18)

De plus, ces critères permettent de déterminer un score de Lichtiger qui permet de diagnostiquer des colites aiguës graves. Un score supérieur à 10 définit une poussée sévère. (19)

Critère	Symptômes	Score
Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel)	0 – 2	0
	3 – 4	1
	5 – 6	2
	7 – 9	3
	10 et plus	4
Selles nocturnes	Non	0
	Oui	1
Saignement rectal (en % du nombre de selles)	Absent	0
	< 50 %	1
	≥ 50 %	2
	100 %	3
Incontinence fécale	Non	0
	Oui	1
Douleurs abdominales	Aucune	0
	Légères	1
	Moyennes	2
	Intenses	3
État général	Excellent	0
	Très bon	1
	Bon	2
	Moyen	3
	Mauvais	4
	Très mauvais	5
Nécessité d'un antidiarrhéique	Non	0
	Oui	1

Tableau 1 : Score de Lichtiger (19)

1.4.2 Critères biologiques

Un bilan biologique par analyse sanguine devra être établi à chaque suspicion de MICI avec une demande en priorité de la NFS (Numération de Formule Sanguine) et de la CRP (Protéine C-réactive). Cela permet d'explorer une éventuelle anémie, thrombocytose, hypoalbuminémie, carence martiale, carence en folates et vitamines B12 ou encore un syndrome inflammatoire. (1)

Il existe également des biomarqueurs sériques comme les ASCA (anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*) et les ANCA (Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), étudiés dans le diagnostic des MICI mais ne sont pas assez sensibles pour être utilisés en routine. (20)

Une analyse des selles devra être réalisée systématiquement afin d'éliminer une potentielle pathologie infectieuse et parasitologique. Il faudra donc une absence de *Clostridium difficile* et des coprocultures qui reviennent négatives. (21)

Dans les selles pourra être dosée la calprotectine fécale. Il s'agit d'une protéine qui constitue un indicateur pertinent dans l'orientation diagnostique des MICI en raison de sa sensibilité (82 %) et de sa spécificité (90 %) élevées chez l'adulte. La calprotectine fécale sera augmentée en cas d'inflammation sévère de l'intestin. Elle permet de distinguer une MICI d'un trouble fonctionnel intestinal. (1,20)

Ces critères biologiques ne sont pas spécifiques des MICI mais permettent d'orienter le diagnostic.

1.4.3 Critères endoscopiques

L'iléo-coloscopie est l'examen de référence pour le diagnostic de la MC et de la RCH car elle permet de visualiser l'ensemble du côlon et de l'iléon. (1)

Lorsqu'une MC est suspectée alors que l'endoscopie initiale ne révèle aucune anomalie, il est recommandé d'explorer l'intestin grêle de manière complémentaire. Cette investigation peut se faire par vidéocapsule endoscopique (VCE) ou via des méthodes d'imagerie telles que l'échographie ou l'entéro-IRM.

Il est recommandé de réaliser une endoscopie oeso-gastro-duodénale (EOGD) mais pas systématiquement chez les patients présentant une MC avec lésions digestives hautes. (21)

Dans la MC, on retrouve une inflammation transmurale de l'ensemble de la paroi intestinale avec des lésions qui sont discontinues avec des intervalles de paroi saine tandis que la RCH se caractérise par une inflammation diffuse et continue sans intervalle de paroi saine et se limite à la muqueuse.

Ces examens permettent la détection de scores endoscopiques nécessaires à la stratification des MICI. Dans la MC, seuls deux scores endoscopiques ont été validés : le CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) et le SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn Disease). Le CDEIS est peu utilisé du fait de sa complexité et est remplacé par le SES-CD. Ces scores sont déterminés en fonction de la taille des ulcères, de l'étendue de la surface affectée et ulcérée et la présence et type de sténoses. (22)

Concernant la RCH, le sous-score endoscopique de Mayo reste le plus employé en pratique, mais à ce jour, l'UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) est le seul score ayant fait l'objet d'une validation. En pratique, les 2 scores sont utilisés conjointement. Ces scores sont calculés en fonction de la disparation de la trame vasculaire, de la présence de saignements et la présence d'érosions et/ou ulcérations. (22)

1.4.4 Critères histologiques

L'endoscopie permet la réalisation de biopsies afin de réaliser un examen anatomopathologique. Les deux formes de MICI présentent sur le plan histologique, une inflammation de la muqueuse associée à des altérations de l'architecture glandulaire, traduisant le caractère chronique du processus inflammatoire.

Dans la MC, l'atteinte muqueuse est de type discontinue et l'on peut observer la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires (figure 4), dépourvus de nécrose caséuse centrale. Ces granulomes constituent un élément très suggestif de la MC, bien qu'ils ne soient mis en évidence que dans environ 30 % des cas.

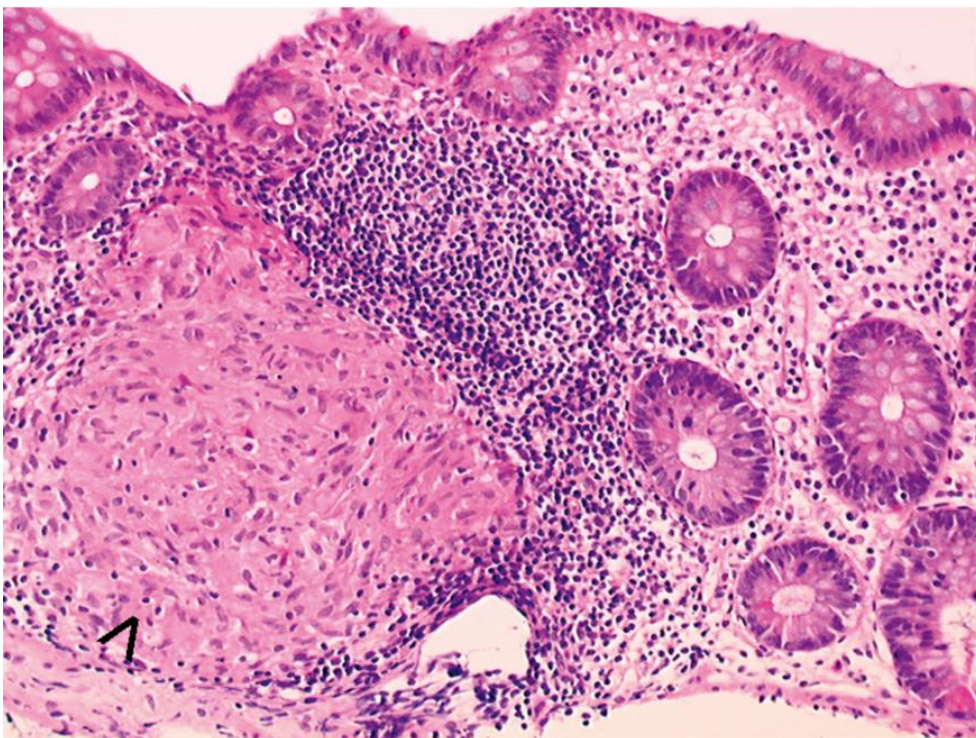


Figure 4 : Microphotographie de l'aspect histologique de la MC : muqueuse colique montrant un infiltrat inflammatoire avec amas lymphoïde et présence d'un granulome épithélioïde (flèche noire) (23)

Dans la RCH, l'atteinte muqueuse est de type continue avec une absence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires. D'autres caractéristiques, moins spécifiques, peuvent également être présentes comme une infiltration lymphoplasmocytaire (figure 5), accompagnée de modifications de l'architecture glandulaire et d'une réduction de la production de mucus, signes d'une inflammation chronique avec régénération, bien que moins prononcés que dans la MC ; des micro-abcès cryptiques, témoignant d'une poussée inflammatoire, observés aussi dans la MC mais en nombre plus restreint et enfin la présence d'ulcérations. (23)

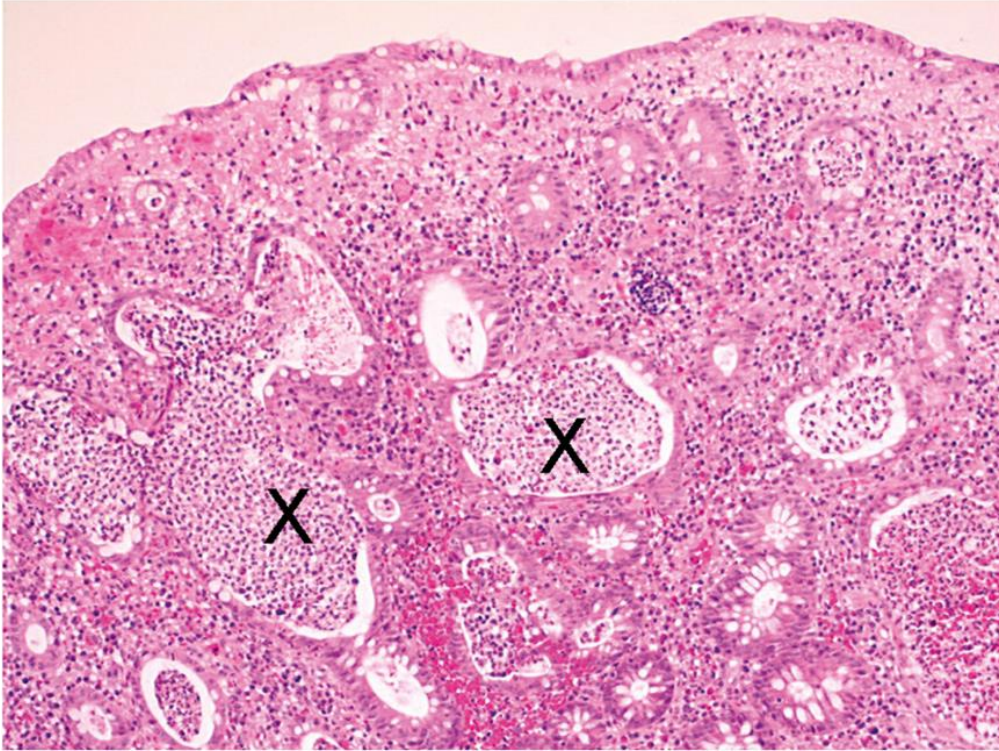


Figure 5 : Microphotographie de l'aspect histologique d'une RCH en poussée : muqueuse colique présentant une infiltration lymphoplasmocytaire et présence de micro-abcès

2 Physiopathologie

Les MICI sont des maladies multifactorielles dont la cause n'est pas clairement élucidée. Néanmoins, plusieurs éléments semblent jouer un rôle dans leur développement, notamment une susceptibilité génétique, des facteurs immunologiques et le microbiote intestinal. (5)

Ces maladies résulteraient d'un dérèglement de la réponse immunitaire muqueuse contre le microbiote intestinal sous l'influence combinée de facteurs génétiques et environnementaux. (24)

2.1 Facteurs génétiques et microbiote intestinal

De nombreuses études suggèrent que les MICI possèdent une composante génétique significative. Plusieurs études épidémiologiques ont en effet mis en évidence une prévalence familiale des MICI révélant que 2 à 14 % des patients atteints de MC présentent des antécédents familiaux de MC ou de RCH.

De plus, le risque de développer une MICI est fortement augmenté chez les individus ayant un parent au premier degré atteint : il est estimé entre 15 et 42 fois plus élevé pour la MC et entre 7 et 17 fois pour la RCH. Les études menées sur les jumeaux confirment également cette influence génétique : le taux de concordance pour la MC est de 20 à 50 % chez les jumeaux monozygotes contre 10 % chez les dizygotes,

tandis que pour la RCH, il se situe entre 13 et 19 % chez les jumeaux monozygotes et seulement entre 0 et 5 % chez les dizygotes. Ces résultats soulignent de manière cohérente l'importance génétique mais n'excluent pas l'importance d'autres facteurs non génétiques. Par ailleurs, la composante génétique dans la RCH apparaît moins prononcée que dans la MC. (25)

Plusieurs études ont mis en évidence l'existence de gènes de susceptibilité et plus de 240 loci génétiques (position fixe d'un gène ou d'un marqueur génétique sur un chromosome) associés à la prédisposition et à l'apparition des MICI, dont une trentaine sont communs à la MC et à la RCH. Ces loci regroupent notamment des gènes impliqués dans la reconnaissance des pathogènes, l'autophagie et la régulation du microbiote intestinal. Leurs altérations entraînent une dysbiose, c'est-à-dire une modification qualitative, quantitative et fonctionnelle du microbiote, qui joue un rôle déterminant dans l'inflammation chronique caractéristique des MICI. (25,26)

Le gène NOD2 a été le premier facteur génétique identifié comme étant associé à la MC, en 2001. Ce gène code pour un récepteur intracellulaire exprimé dans les cellules épithéliales, les cellules souches intestinales et les macrophages capable de reconnaître le muramyl dipeptide (MDP), un fragment bactérien des parois à Gram positif et négatif. L'activation de NOD2 induit des voies de signalisation telles que MAPK et NF- κ B, déclenchant la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α) et l'autophagie. Les mutations du gène NOD2 altèrent la capacité des cellules intestinales à détecter et éliminer les agents pathogènes. (26,27)

Le gène ATG16L1 participe au processus d'autophagie, essentiel à la dégradation des agents pathogènes et à la régulation de la réponse immunitaire. Le polymorphisme T300A constitue un facteur de risque majeur de MC. Cette variation diminue la capacité de dégradation intracellulaire et perturbe la sécrétion de peptides antimicrobiens par les cellules de Paneth (cellule épithéliale intestinale)

Les mutations des gènes NOD2 et ATG16L1 sont également associées à une augmentation des *Proteobacteria* (notamment *Enterobacteriaceae* et *Escherichia coli*) et à une diminution des *Firmicutes* bénéfiques comme *Faecalibacterium prausnitzii*, bactéries productrices de butyrate aux effets anti-inflammatoires.

Le gène CARD9 est un acteur clé de la réponse immunitaire innée. Exprimé dans les cellules myéloïdes (macrophages, cellules dendritiques et neutrophiles), il intervient dans la signalisation inflammatoire et la défense contre les micro-organismes intestinaux. Certains variants augmentent la susceptibilité aux MICI. Les déficits en CARD9 entraînent une altération du microbiote et notamment une dysbiose fongique intestinale révélant le lien entre l'immunité de la muqueuse intestinale et les levures intestinales. De plus, les mutations du gène CARD9 provoquent une diminution de la

production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF α et INF- γ), Th17 et de cytokines liées aux cellules lymphoïdes innées (CLI) (IL-17A, IL-17F et IL-22).

Le gène CLEC7A code un récepteur membranaire impliqué dans la reconnaissance des glucanes microbiens et la régulation de la réponse immunitaire locale. Son altération participe à la rupture du dialogue entre l'hôte et sa flore commensale, favorisant une activation excessive du système immunitaire intestinal et la persistance de l'inflammation.

Une étude récente a mis en évidence l'importance des interactions entre bactéries et champignons dans le développement de l'inflammation intestinale. La colonisation fongique du tractus digestif est modulée par la population bactérienne des *Enterobacteriaceae*, qui collabore avec les levures comme *Candida albicans* pour favoriser leur implantation et leur participation active aux processus inflammatoires intestinaux. En parallèle, une diminution des *Saccharomyces boulardii* est observée due à l'inflammation intestinale, la présence d'ASCA et à la dysbiose bactérienne. (26,28)

Des mutations concernant l'expression des cytokines et leurs récepteurs ont été étudiées dans les MICI.

Le récepteur de l'IL-23 appartient à la famille des récepteurs cytokiniques de type I et est codé par le gène IL23R. Son expression est observée dans de nombreuses populations cellulaires, notamment au sein des cellules myéloïdes. Ce récepteur joue un rôle central dans l'immunité dépendante des LT et des concentrations élevées de ce récepteur ont été rapportées chez les patients atteints de la MC comme de la RCH. L'IL-23 contribue de manière déterminante au maintien et au développement du phénotype Th17, via une boucle de rétro-activation positive régulant notamment l'IL-17, ROR γ t, le TNF, l'IL-1 et l'IL-6. Ce mécanisme participe à l'expansion des cellules Th17 pro-inflammatoires impliquées dans les MICI. Les polymorphismes du gène IL23R ont été étudiés et associés à la physiopathologie des MICI, soulignant l'importance de l'axe IL-23/IL-17 dans l'inflammation de la muqueuse intestinale.

Par ailleurs, l'interaction de l'IL-23 avec les cellules dendritiques et les macrophages favorise une production prolongée de diverses molécules pro-inflammatoires notamment l'IL-6, l'IL-12, l'IL-17, l'IFN γ , le TNF α ainsi que l'IL-23 elle-même. Il est important de souligner qu'il existe des polymorphismes du gène IL23R protecteurs vis-à-vis des MICI. (26)

L'IL-10 est une cytokine aux propriétés anti-inflammatoires qui se lie aux récepteurs cytokiniques de type II. Elle joue un rôle essentiel dans la modulation de l'immunité innée comme de l'immunité adaptative. Des mutations affectant l'IL-10 ou son récepteur IL10R ont été identifiées comme facteurs de susceptibilité aux MICI. L'IL-10 exerce son effet protecteur en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires

telles que l'IFN γ , l'IL-2, l'IL-3 et le TNF α . L'absence ou la diminution d'IL-10 favorise ainsi le développement des MICI, en raison d'une réaction immunitaire exacerbée dirigée contre le microbiote intestinal. Un élément associé à la voie de l'IL-10 est le polymorphisme de STAT3. STAT3 est un régulateur clé de la transcription des gènes impliqué notamment dans l'angiogenèse et la prolifération cellulaire. Dans la MC active, une augmentation de l'activation de STAT3 a été mise en évidence au sein des cellules épithéliales intestinales. Les polymorphismes de l'IL-10 sont impliqués dans le développement des MICI. (26)

Ainsi la relation entre facteurs génétiques et microbiote intestinal est bidirectionnelle : les mutations de gènes liés à l'immunité et à l'autophagie modifient la composition du microbiote, tandis que le microbiote influence à son tour l'expression génique et la réponse immunitaire. Cette interaction dynamique contribue à l'installation et à la chronicisation de l'inflammation intestinale. Ainsi, les gènes NOD2, ATG16L1, CARD9 et CLEC7A sont au centre d'un réseau pathogénique où la dérégulation de la reconnaissance microbienne et de l'autophagie aboutit à une dysbiose caractérisée par la perte des agents microbiens bénéfiques et l'enrichissement en bactéries et levures favorisant un environnement pro-inflammatoire. Cette dysbiose entretient à son tour l'activation immunitaire et les lésions intestinales typiques des MICI. (26)

2.2 Facteurs environnementaux

Les données utilisées dans cette section proviennent d'une revue systématique de méta-analyses (« Umbrella review ») conduite par Piovani et al. (2019) et publiée dans Gastroenterology. Cette étude a regroupé et analysé l'ensemble des méta-analyses disponibles sur les facteurs environnementaux impliqués dans la survenue des MICI. Les auteurs ont inclus uniquement des méta-analyses d'études observationnelles jusqu'en 2018 présentant des estimations quantitatives (OR, RR, IC 95 %), et ont évalué la qualité méthodologique selon la grille AMSTAR. (29)

Grâce à l'intégration de données provenant de plusieurs centaines d'études internationales, cette revue offre une estimation robuste et hiérarchisée du risque associé à chaque facteur. Les associations les plus solides concernent le tabagisme, l'exposition aux antibiotiques, l'allaitement maternel, l'appendicectomie et les conditions d'hygiène durant l'enfance. Ces données constituent actuellement la référence internationale pour la quantification du rôle des facteurs environnementaux dans les MICI.

D'autres données, provenant de la méta-analyse de Mallon et al. (2025) viennent compléter celle de Piovani et al. (2019) en se concentrant spécifiquement sur le rôle des facteurs alimentaires dans la survenue des MICI. Mallon et al. ont réalisé une

revue systématique et méta-analyse des études observationnelles disponibles jusqu'en 2024 portant sur les habitudes alimentaires et les groupes d'aliments impliqués dans ces maladies. Cette étude, menée selon les recommandations PRISMA et utilisant des modèles statistiques à effets aléatoires, regroupe plusieurs milliers de patients atteints de MICI et des centaines de milliers de témoins. Elle offre ainsi une analyse robuste et complémentaire à celle de Piovani et al., permettant de préciser comment la nature du régime alimentaire peut, au même titre que d'autres expositions environnementales, moduler le risque de MICI. (30)

- Tabagisme

Le tabagisme est l'un des facteurs environnementaux les plus solidement établis dans les MICI. Il exerce un effet délétère sur la MC, favorisant son apparition et son évolution plus sévère, tandis qu'il semble au contraire conférer un effet protecteur vis-à-vis de la RCH. Ce contraste illustre les différences physiopathologiques entre les deux affections : dans la MC, la fumée de tabac accentue la perméabilité intestinale, le stress oxydatif et la dysbiose bactérienne ; dans la RCH, elle semble moduler la réponse immunitaire muqueuse en réduisant certaines voies inflammatoires. (29)

- Activité physique

L'activité physique régulière est associée à un effet protecteur notable vis-à-vis de la MC. Elle favorise la régulation de l'immunité intestinale, stimule l'autophagie cellulaire et réduit les cytokines pro-inflammatoires. En revanche, son effet sur la RCH demeure moins net, sans lien de causalité clairement établi. L'exercice régulier participe néanmoins au maintien d'un microbiote diversifié, ce qui pourrait contribuer à la prévention globale des MICI. (29)

- Allaitement maternel

L'allaitement maternel exerce un effet protecteur contre la MC et la RCH. Il favorise l'installation d'un microbiote intestinal sain chez le nouveau-né et renforce le développement d'une immunité muqueuse tolérante. Cette protection semble d'autant plus marquée que l'allaitement est prolongé. (29)

- Condition d'hygiène et milieu de vie

Les conditions d'hygiène durant l'enfance influencent le risque ultérieur de MICI, selon la théorie hygiéniste. Une exposition microbienne précoce, notamment le contact avec des animaux de ferme, la vie rurale ou la cohabitation avec plusieurs frères et sœurs, est associée à une réduction du risque, en particulier pour la MC. À l'inverse, le mode de vie urbain et les environnements très aseptisés sont corrélés à un risque accru,

probablement en raison d'une stimulation insuffisante du système immunitaire et d'une moindre diversité microbienne intestinale. (29)

- Mode d'accouchement

La naissance par césarienne est associée à une augmentation du risque de MC, sans effet démontré sur la RCH. Cette relation s'explique par la colonisation intestinale altérée des nouveau-nés par césarienne qui acquièrent une flore moins diversifiée et moins bénéfique que ceux nés par voie naturelle. (29)

- Appendicectomie

L'appendicectomie illustre un effet paradoxal entre les deux maladies : elle augmente le risque de MC mais protège contre la RCH. L'appendice, considéré comme un réservoir immunologique et bactérien, pourrait jouer un rôle protecteur dans la régulation des réponses inflammatoires coliques. Son ablation pourrait ainsi favoriser le développement de la MC, tout en réduisant les mécanismes impliqués dans la RCH. (29)

- Amygdalectomie

L'amygdalectomie est associée à un risque accru de MC, sans effet sur la RCH. Cette association pourrait être liée à la prise répétée d'antibiotiques lors d'infections ORL avant l'intervention, induisant des altérations précoces du microbiote intestinal. (29)

- Antibiotiques

L'exposition répétée ou prolongée aux antibiotiques avant le diagnostic est associée à un risque accru de MC. Cette relation s'explique par la dysbiose bactérienne qu'ils induisent : une réduction de la diversité microbienne et une prolifération d'espèces pro-inflammatoires. Cet effet est particulièrement marqué lorsqu'ils sont administrés pendant l'enfance. L'association avec la RCH est moins claire, mais une influence sur le microbiote intestinal reste plausible. (29)

- Infection à *Helicobacter pylori*

L'infection gastrique à *Helicobacter pylori* est inversement associée au risque de MICI, suggérant un effet protecteur. Elle pourrait induire une tolérance immunitaire et stimuler la production de lymphocytes T régulateurs. En revanche, certaines espèces entériques non-*H. pylori* sont associées à un risque accru d'inflammation intestinale. (29)

- Contraceptifs oraux

L'utilisation prolongée de contraceptifs oraux est associée à une augmentation du risque de MICI, aussi bien pour la MC que pour la RCH. Les hormones exogènes pourraient influencer la perméabilité intestinale et la réponse immunitaire, créant un terrain plus favorable à l'inflammation chronique. (29)

- Vitamine D

Un statut optimal en vitamine D apparaît protecteur contre les MICI, tandis qu'une carence semble augmenter le risque, en particulier pour la MC. La vitamine D joue un rôle clé dans la régulation de l'immunité intestinale, la production de peptides antimicrobiens et le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale. (29,30)

- Consommation de thé

La consommation régulière de thé, notamment de thé vert, semble réduire le risque de RCH. Les polyphénols qu'il contient exercent des effets antioxydants et anti-inflammatoires, et favorisent la croissance de bactéries commensales bénéfiques. (29)

- Alimentation

Les régimes riches en fruits, légumes, fibres, riz, lait et produits laitiers sont associés à un effet protecteur, aussi bien pour la MC que pour la RCH. Ces aliments favorisent la diversité microbienne, renforcent la barrière épithéliale et modulent positivement la réponse immunitaire intestinale. Les vitamines antioxydantes, notamment vitamines C et D, contribuent également à la protection en limitant le stress oxydatif et en régulant la production de cytokines inflammatoires. (30)

À l'inverse, les régimes de type occidental, riche en protéines animales, viandes rouges, produits transformés et sucres simples, sont associés à une augmentation du risque de MC, probablement via la production de métabolites pro-inflammatoires et la perturbation du microbiote intestinal. L'effet sur la RCH est moins marqué mais pourrait participer à l'entretien d'un état inflammatoire sous-jacent.

Une alimentation équilibrée, diversifiée et riche en végétaux joue un rôle protecteur global vis-à-vis des MICI, tandis que les excès de protéines et d'aliments transformés constituent des facteurs de risques majeurs, en particulier pour la MC.

L'ensemble de ces observations met en évidence que les facteurs environnementaux, qu'ils soient liés au mode de vie, à l'exposition microbienne, à la prise de médicaments ou habitudes alimentaires, jouent un rôle déterminant dans la pathogenèse des MICI.

Ces facteurs interagissent étroitement avec la prédisposition génétique et le microbiote intestinal, modulant la réponse immunitaire et la perméabilité de la muqueuse digestive. Les méta-analyses de Piovani et al. (2019) et de Mallon et al. (2025) montrent de manière convergente que la prévention des MICI pourrait reposer, au moins en partie, sur une modification des comportements environnementaux et alimentaires, visant à restaurer un équilibre immunitaire et microbien propice à la santé intestinale.

2.3 Barrière intestinale

2.3.1 Barrière intestinale saine

La barrière intestinale constitue la plus vaste interface du corps humain avec l'environnement extérieur, en termes de surface et d'exposition aux antigènes, notamment microbiens et alimentaires. (27) Cette barrière joue un rôle essentiel dans la prévention de la translocation incontrôlée de micro-organismes et dans la régulation des interactions entre les facteurs luminaux et le système immunitaire, assurant ainsi l'homéostasie et l'immunité de la muqueuse. (31,32)

Le système immunitaire intestinal doit concilier tolérance vis-à-vis de nombreux antigènes avec la capacité à déclencher des réponses immunitaires appropriées contre les pathogènes. Pour cela, la muqueuse intestinale contient une diversité de cellules immunitaires innées et adaptatives, telles que les cellules lymphoïdes innées, granulocytes, macrophages, cellules dendritiques (CD), lymphocytes B (LB), et lymphocytes T (LT) α - β et γ - δ . Ces cellules contribuent à la fonction barrière via la production de cytokines (IL-10, IL-17, IL-22), la formation de neutrophil extracellular traps (NETs), ou l'induction de réponses immunitaires locales protectrices. (33,34)

L'équilibre homéostatique est maintenu grâce à la production locale de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β) qui suppriment les réponses effectrices excessives et favorisent l'expansion des réponses des LT régulateurs. Ce contrôle est crucial pour prévenir l'inflammation intestinale excessive. (35)

2.3.1.1 Structure physique de la barrière intestinale

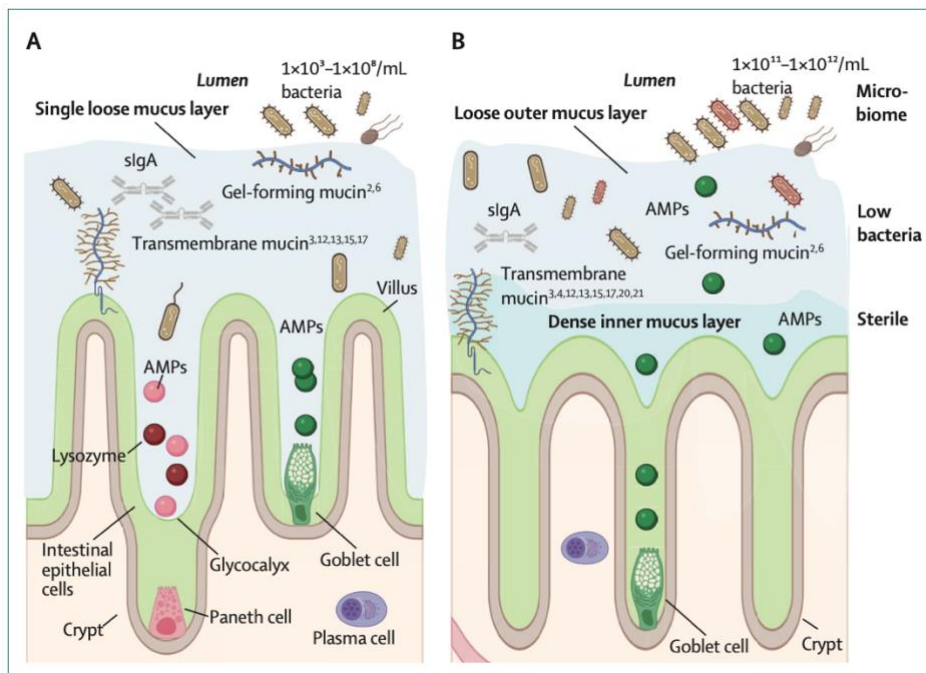


Figure 6 : Représentation schématique de la structure de la barrière physique et chimique dans l'intestin grêle (A) et le côlon (B) (27)

- Organisation anatomique

La muqueuse de l'intestin grêle présente des villosités (protrusions en forme de doigt) et des cryptes (petites invaginations), qui abritent les cellules souches intestinales. Les cellules épithéliales migrent des cryptes vers la surface villositaire, où elles sont éliminées dans la lumière après 3 à 5 jours, permettant un renouvellement rapide et une absorption efficace des nutriments. (27,36)

Dans le côlon, les villosités sont absentes et la surface est constituée de cryptes profondes, favorisant principalement l'absorption d'eau et électrolytes. Les populations cellulaires diffèrent également selon les régions : les entérocytes représentent 70 % des cellules de l'iléon contre 14 % du côlon, tandis que les cellules caliciformes et progénitrices sont plus nombreuses dans le côlon. (36)

- Cellules clés

Les cellules souches LGR5+, situées à la base des cryptes, assurent le renouvellement de l'épithélium via les voies de signalisation Wnt- β -caténine et Notch et sont soutenues par les fibroblastes sous-épithéliaux et les cytokines. Les cellules différenciées incluent plusieurs types cellulaires clés.

Les cellules caliciformes sécrètent les mucines et contribuent à la barrière chimique, les cellules de Paneth localisées au fond des cryptes, produisent des peptides antimicrobiens, les cellules tuft détectent les parasites et produisent des cytokines et

médiateurs lipidiques, les cellules entéroendocrines régulent la glycémie et l'appétit via la sécrétion de peptides tels que GLP-1 et GLP-2, et soutiennent la prolifération de cellules souches. Les cellules M sont capables d'endocyter les antigènes luminaux et de les transmettre aux cellules présentatrices d'antigènes (CPA) par l'intermédiaire des plaques de Peyer, présentant des follicules lymphoïdes. Cette interaction permet la production d'IgA par les LB. (27)

- Jonctions intercellulaires et glycocalyx

Les cellules épithéliales sont reliées par des jonctions serrées (tight junctions), des jonctions adhérentes et des desmosomes. Les jonctions serrées régulent la perméabilité paracellulaire et se composent de protéines de types claudines, occludines, marvelD3, CRB3 et JAM. Les jonctions adhérentes, constituées notamment des E-Cadhérines, participent au maintien de l'adhésion cellulaire entre les cellules épithéliales tandis que les desmosomes comme la desmogléine-2, assurent la cohésion intercellulaire et contribuent au contrôle de la perméabilité intestinale. (37)

Le glycocalyx à la surface de l'épithélium intestinal complète cette protection physique, limitant l'accès des antigènes et des bactéries à la membrane apicale. (38)

2.3.1.2 Barrière chimique et immunitaire

- Mucines et mucus

Les mucines sont des glycoprotéines produites par les cellules caliciformes. Il existe deux types de mucines : les mucines transmembranaires (MUC3, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC17, MUC20 et MUC21) formant le glycocalyx, et les mucines gélifiantes (MUC2 et MUC6) à la surface des cellules épithéliales intestinales. Dans l'intestin grêle, la couche de mucus est simple et lâche avec peu de bactéries, alors que dans le côlon, elle est double : une couche interne dense et stérile et une couche externe plus lâche avec une charge bactérienne beaucoup plus importante. (27)

- Peptides antimicrobiens et IgA

Les cellules de Paneth sécrètent des α -défensines (HD5, HD6), lysozyme et REG3, qui respectivement, altèrent les parois cellulaires bactériennes par la formation de pores, dissolvent les parois bactériennes par hydrolyse des liaisons glycosidiques, inhibent la translocation bactérienne dans la muqueuse. Les IgA sécrétoires (sIgA) assurent une exclusion immunitaire des micro-organismes, limitant leur accès aux cellules épithéliales et favorisant leur élimination par le mucus et le péristaltisme. (27)

Ces mécanismes chimiques complètent la barrière physique et participent à la tolérance et à l'immunité de la muqueuse.

2.3.1.3 Régulation de la prolifération et de la survie des cellules épithéliales

La régénération rapide de l'épithélium est essentielle pour maintenir l'intégrité de la barrière. Les cellules meurent par apoptose, nécroptose, autophagie, pyroptose et anoïkis, selon des signaux cellulaires et environnementaux. (27)

Les cytokines jouent un rôle clé : TNF et IFN- γ peuvent induire la mort cellulaire, tandis que l'IL-10, l'IL-20 et l'IL-22 protègent et stimulent la prolifération des cellules épithéliales. Ces mécanismes assurent un équilibre dynamique entre renouvellement et élimination cellulaire, indispensable à la fonction barrière.

2.3.1.4 Interaction avec le microbiote

Les micro-organismes interagissent avec les cellules épithéliales intestinales de deux façons : directement via des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs). Ces PAMPs comprennent le lipopolysaccharide présent au niveau des bactéries à Gram négatif, la flagelline pour les bactéries flagellées, l'ADN et l'ARN simple et double brin pour certains types de virus. Ces PAMPs vont être reconnus par des récepteurs de l'immunité innée que l'on appelle les PRR (Pattern Recognition Receptor). Il existe plusieurs types de PRR modulant la prolifération, l'apoptose, la sécrétion de mucus et la production de peptides antimicrobiens. (27)

Ils peuvent également agir indirectement via des métabolites microbiens comme les acides gras à chaîne courte (SCFAs) (acétate, propionate, butyrate et valérate), acides biliaires et acides gras conjugués influençant l'expression des jonctions serrées, renforçant l'intégrité épithéliale et la fonction de barrière.

2.3.2 Barrière intestinale dans les MICI

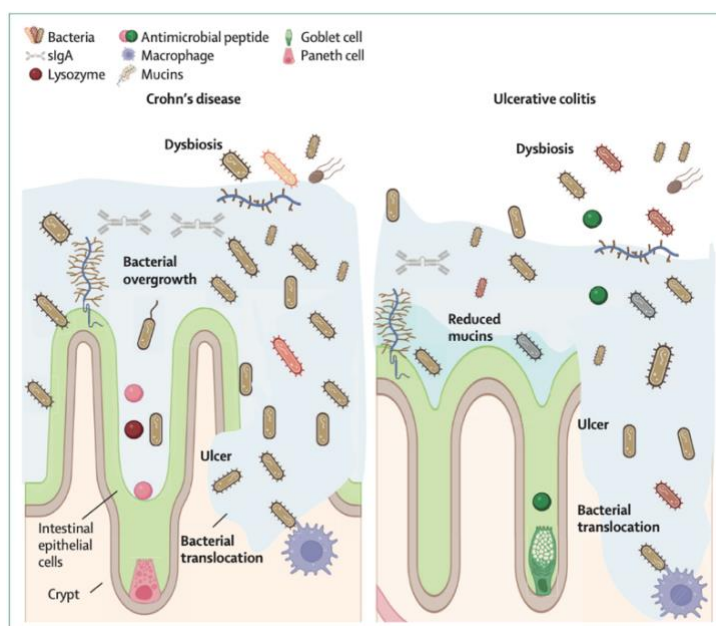


Figure 7 : Représentation schématique de la dysbiose et des altérations de la barrière intestinale dans les MICI (27)

Dans les MICI, les lésions épithéliales entraînent des micro-érosions et des ulcères, touchant les cellules sécrétrices telles que les cellules caliciformes et de Paneth et les cellules absorbantes. Ces cellules présentent des altérations fonctionnelles et sécrètent moins de peptides antimicrobiens et de molécules protectrices essentielles à la barrière. (27)

L'inflammation détruit les cellules souches LGR5+, essentielles au renouvellement épithélial, nécessitant l'activation de cellules souches de réserve. (27)

La destruction d'une population mésenchymateuse proche des cryptes exprimant SOX6 (facteur de transcription) et des gènes Wnt, favorise également la dysfonction de la barrière. Cette perturbation s'accompagne d'une apparition de cellules exprimant TNFSF14, cytokine de la famille des TNF (Tumor Necrosis factor), d'IL-33 et de gènes associés aux cellules réticulaires fibroblastiques. (39)

Comme dit précédemment dans les facteurs génétiques, les variants génétiques de NOD2 et d'ATG16L1 ont été associés au développement de la MC. Les variants du gène NOD2 entraînent une autophagie altérée en raison d'une incapacité à interagir avec ATG16L1, compromettant ainsi la clairance bactérienne et induisant l'activation de l'inflammasome NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) par reconnaissance de PAMPs. Ces dysfonctionnements entraînent une dysbiose et une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, contribuant à la perte de l'intégrité de la barrière et à l'inflammation chronique. (40,41)

Les cellules de Paneth, réduites dans la MC, sécrètent moins de défensines et de lysozyme contribuant à la dysbiose et exacerbant la colite. (42,43)

Concernant la RCH, des variants du gène MUC2 ont été identifiés chez les patients atteints, associés à une réduction de la production de mucine. (44,45) L'amincissement de la couche de mucus altère la barrière intestinale et expose la muqueuse aux facteurs microbiens, favorisant la dysbiose et l'inflammation de la muqueuse. (45,46) D'autres gènes impliqués dans le maintien de la barrière, tels que CDH1 (codant la protéine E-Cadhérine), MUC3A, MUC19 présentent également des variants chez les patients atteints de MICI. (47)

La perte de desmogléine-2 dans les jonctions adhérentes augmente la perméabilité et la susceptibilité à la colite. (48)

Les jonctions serrées de l'épithélium intestinal présentent des modifications majeures dans les MICI, conduisant à une augmentation de la perméabilité paracellulaire. Chez les patients atteints de la MC, est observé une réduction du nombre et de la continuité des brins de jonction serrées, associée à une diminution de l'expression de l'occludine, de claudine-5 et de claudine-8. (49) Chez les patients atteints de RCH, l'expression de claudine-4, claudine-7 et claudine-15 est également diminuée. À l'inverse, la claudine-2, protéine de jonction formant des pores, induite par le TNF et l'IL-13, est surexprimée,

entraînant une augmentation de la perméabilité aux cations et à l'eau, favorisant ainsi la diarrhée par fuite. (27,50)

D'autres protéines, telles que marvelD3, sont augmentées dans la RCH, suggérant un mécanisme compensatoire visant à renforcer la barrière, effet protecteur contre la colite tandis que la perte de JAM-1 altère la stabilité épithéliale et augmente la perméabilité. (27)

L'ensemble des données expérimentales et cliniques démontre que l'altération de la barrière intestinale constitue un élément central dans la physiopathologie des MICI. Les anomalies génétiques, les perturbations des cellules épithéliales sécrétrices, les modifications des jonctions serrées et la dérégulation des mécanismes de mort cellulaire et d'autophagie concourent toutes à fragiliser cette barrière, activant le système immunitaire inné et adaptatif dans la muqueuse favorisant ainsi l'inflammation chronique intestinale.

2.4 Les facteurs immunologiques

L'étiologie des MICI demeure encore mal comprise. Bien que la cause initiale des lésions reste incertaine, plusieurs hypothèses sont avancées : l'implication d'un agent infectieux, d'un composé chimique ou encore une modification métabolique liée à une dysbiose induite par l'alimentation. La maladie serait ensuite entretenue par une résolution insuffisante de la réponse inflammatoire initiale. Cette incapacité à résoudre l'inflammation pourrait résulter d'une rupture de la tolérance envers les micro-organismes commensaux ou envers certains signaux de dommage tissulaire. (51)

2.4.1 L'immunité innée

En raison de son exposition directe au microbiote intestinal, la muqueuse dispose d'un système de défense immunitaire inné particulièrement développé afin d'assurer le maintien de son intégrité. Les micro-organismes luminaux peuvent être détectés grâce à un processus d'endocytose assuré par les cellules M situées dans l'épithélium intestinal, permettant ensuite le transfert des antigènes vers les cellules dendritiques et autres cellules de l'immunité innée dans la région du dôme sous-épithélial des plaques de Peyer. Cette capacité de reconnaissance luminale des micro-organismes non commensaux permet leurs éliminations avant qu'ils ne prolifèrent et ne franchissent la muqueuse. Si certains micro-organismes parviennent néanmoins à envahir le tissu muqueux, leurs antigènes peuvent être pris en charge par les cellules dendritiques de la lamina propria. (25)

Dans les MICI, l'immunité innée constitue la première ligne de défense face aux motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) et aux motifs moléculaires associés aux dégâts (DAMPs), ces derniers étant libérés par des cellules endommagées ou mourantes. Les PAMPs et DAMPs activent l'immunité innée par l'intermédiaire de récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRRs) tels que les récepteurs

Toll-like (TLR) et les récepteurs NOD-like (NLR). Ces signaux sont perçus par différents acteurs de l'immunité innée, notamment les polynucléaires, neutrophiles, monocytes, cellules lymphoïdes innées (ILC), macrophages et cellules dendritiques. Ils peuvent être aussi reconnus par des cellules non immunitaires telles que les cellules épithéliales intestinales et les myofibroblastes. (27,51,52)

Des anomalies dans les réponses immunitaires innées ont été reliées à des modifications de profils d'expression des TLR. Le rôle des TLR dans la susceptibilité aux MICI est renforcé par l'identification de polymorphismes (TLR1, TLR2, TLR4 et TLR6) associés à ces pathologies. Les variants pathogènes du gène NOD2 suggèrent également une altération de la reconnaissance et de la gestion des signaux antigéniques. (53)

L'activation des cellules immunitaires innées induit une réponse inflammatoire caractérisée par la libération de cytokines et de chimiokines, l'activation de la cascade du complément et la phagocytose des agents pathogènes ainsi que des débris cellulaires. (52)

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) constituent un ensemble de cellules innées particulières car elles sont classées en trois groupes (ILC1, ILC2 et ILC3) selon leur profil de cytokines sécrétées, en parallèle des sous-types de LT auxiliaires correspondants (Th1, Th2 et Th17). Les ILC1 exprimant T-bet sécrètent notamment l'IFN γ et du TNF, ce qui favorise l'activation des macrophages et la lutte contre les infections virales ou intracellulaires. Les ILC2 expriment GATA3 et produisent plutôt l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, jouant un rôle clé dans l'immunité antihelminthique et la réparation épithéliale. Les ILC3, exprimant ROR γ t, sécrètent de l'IL-17, l'IL-22 et du GM-CSF. L'IL-22 issue des ILC3 stimule la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales intestinales et régule leur prolifération, elle participe également à l'intégrité de la barrière. Le GM-CSF dérivé des ILC3 favorise quant à lui la différenciation des macrophages à partir des monocytes. Par ailleurs, sous l'effet de cytokines issues de l'inflammasome comme l'IL-1 β et l'IL-18, les ILC peuvent acquérir des fonctions de présentation antigénique et ainsi moduler les réponses des LT CD4. (54)

Après leur migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, certaines de ces cellules innées assurent également la capture et la présentation d'antigènes, jouant ainsi le rôle de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) aux LT CD4 naïfs (Th0) et permettant ainsi l'activation de l'immunité adaptative. Cette dernière dépend donc de la présentation antigénique assurée par les CPA et de la présence de cytokines générées par l'immunité innée. L'immunité adaptative nécessite un délai d'activation plus long que l'immunité innée mais offre en contrepartie une spécificité élevée. Les principaux acteurs de cette réponse adaptative sont les lymphocytes T CD4 et CD8 (LT CD4 et LT CD8) ainsi que les lymphocytes B (LB). Les lymphocytes NKT (NKT) et les lymphocytes T $\gamma\delta$ (LT $\gamma\delta$) représentent des populations cytotoxiques situées à l'interface entre l'immunité innée et adaptative. (25,52)

Les acteurs de l'immunité adaptative seront détaillés par la suite. Avant cela, il est essentiel de comprendre ce que sont les cytokines ainsi que leurs rôles dans la physiopathologie des MICI.

2.4.2 Les cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines de faible poids moléculaire compris entre 8 et 50 kDA produites par une grande variété de cellules. Elles possèdent un rôle central dans les réponses immunitaires et inflammatoires puisque qu'il s'agit de médiateurs de la communication intercellulaire. (55,56)

Les cytokines agissent via la fixation sur des récepteurs spécifiques. Elles ont la particularité d'être sécrétées sur un mode :

- Autocrine : la cellule sécrète et exprime la cytokine et son récepteur, induisant une autostimulation.
- Paracrine : la cellule sécrète la cytokine et une autre cellule possédant le récepteur vient fixer la cytokine.
- Endocrine : la cellule sécrète la cytokine puis la relargue dans la circulation sanguine ou lymphatique avec une action à distance. (55,57)

Les cytokines possèdent plusieurs propriétés :

- La pléiotropie : il s'agit de la capacité d'une cytokine à induire des effets différents sur des cibles cellulaires variées.
- La redondance : il s'agit de la capacité de cytokines à induire les mêmes effets biologiques sur une cellule.
- La synergie : les effets combinés de deux cytokines sont supérieurs à leurs effets seuls.
- L'antagonisme : il s'agit de la capacité d'une cytokine à inhiber un effet biologique. (55,57)

Il existe plusieurs grandes classes de cytokines (55–57) :

- Les interférons : $IFN\alpha$, β , γ . Ils jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires. Les IFN sont classés en interférons de type I ($IFN\alpha$, β) avec une activité plutôt antivirale et interférons de type II ($IFN\gamma$) avec une activité immunomodulatrice. L' $IFN\gamma$ peut activer d'autres cellules de l'immunité innée comme les macrophages.
- Les facteurs de croissance (PDGF, FGF...) et les facteurs hématopoïétiques (GM-CSF, G-CSF et M-CSF)
- Les interleukines : IL-1 à IL-37. Ils sont à l'origine de la sécrétion d'autres interleukines et d'autres médiateurs à l'initiation de la prolifération cellulaire et de l'expression d'enzymes.

- Les facteurs de nécrose tumorale : $TNF\alpha$ et lymphotoxine LT ($TNF\beta$). Ils possèdent une activité antitumorale, apoptotique et régulent les réponses immunitaires.

- Le TGF- β

- Les chimiokines : Il s'agit de protéines de petite taille d'environ 10 kDa. Elles sont sécrétées par diverses sources cellulaires et agissent par fixation sur leur récepteur. Ce sont les principaux régulateurs du trafic des leucocytes. Elles exercent également un contrôle de la migration cellulaire, appelé chimiotactisme. Il existe 4 classes de chimiokines distinctes en fonction de la position des cystéines et le nombre d'acides aminés les séparant (CL, CCL, CXCL et CX3CL). (55,56)

	Nom systématique	Nom(s) commun(s)	Récepteur(s)
Chémokines CC	CCL1	I-309	CCR8
	CCL2	MCP-1	CCR2
	CCL3	MIP-1 α	CCR1, CCR5
	CCL3L1	LD78 β	CCR1, CCR5
	CCL4	MIP-1 β	CCR5
	CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5
	CCL6	Inconnu	CCR1, CCR2, CCR3
	CCL7	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3
	CCL8	MCP-2	CCR2, CCR3, CCR5
	CCL9/CCL10	Inconnu	CCR1
	CCL11	Eotaxin	CCR3
	CCL12	Inconnu	CCR2
	CCL13	MCP-4	CCR1, CCR2, CCR3
	CCL14	HCC-1	CCR1
	CCL15	HCC-2/Lkn-1/MIP-1 δ	CCR1, CCR3
	CCL16	HCC-4/LEC/LCC-1	CCR1, CCR2
	CCL17	TARC	CCR4
	CCL18	DC-CK1/PARC	Inconnu
	CCL19	MIP-3 β /ELC	CCR7
	CCL20	MIP-3 α /LARC	CCR6
	CCL21	6Ckine/SLC	CCR7
	CCL22	MDC	CCR4
	CCL23	MPIF-1/CKb8	CCR1
	CCL24	MPIF-2/Eotaxin-2	CCR3
	CCL25	TECK	CCR9
	CCL26	Eotaxin-3	CCR3
	CCL27	CTACK/ESkine	CCR2, CCR3, CCR10
	CCL28	MEC	CCR3, CCR10
Chémokines CXC	CXCL1	GRO α	CXCR2, CXCR1
	CXCL2	GRO β	CXCR2
	CXCL3	GRO γ	CXCR2
	CXCL4	PF-4	Inconnu
	CXCL5	ENA-78	CXCR2
	CXCL6	GCP-2	CXCR1, CXCR2
	CXCL7	NAP-2	CXCR2
	CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2
	CXCL9	Mig	CXCR3
	CXCL10	IP-10	CXCR3
	CXCL11	I-TAC	CXCR3
	CXCL12	SDF-1 α/β	CXCR4
	CXCL13	BCA-1	CXCR5
	CXCL14	BRAK	Inconnu
	CXCL15	Inconnu	Inconnu
	CXCL16	SR-PSOX	CXCR6
Chémokines C	XCL1	Lymphotactin- α /SCM-1 α	XCR1
	XCL2	Lymphotactin- β /SCM-1 β	XCR1
Chémokines CX3C	CX3CL1	Fractalkine	CX3CR1

Tableau 2 : Nomenclature systématique des chimiokines ainsi que leur(s) nom(s) commun(s) et le(s) récepteur(s) au(x)quel(s) elles sont associées (Tanaka et al., 2005)

Un récepteur de cytokines se compose d'au moins trois domaines : un domaine extracellulaire avec le site de liaison du ligand, un domaine transmembranaire au

niveau de la membrane cellulaire et un domaine intracellulaire responsable de la transduction du signal. (58)

Il existe cinq familles de récepteurs pour les cytokines (55–58) :

- Récepteurs des cytokines de classe I (récepteurs des hématopoïétines) et les récepteurs des cytokines de classe II (récepteurs des interférons) :

Ces récepteurs sont pour la plupart constitués de deux ou plus sous-unités, homo- ou hétérogènes. Pour les récepteurs homodimériques, la fixation de la cytokine à son récepteur provoque la dimérisation de celui-ci, ce qui permet la transduction du signal par les protéines JAK et STAT.

Les récepteurs hétérodimériques peuvent être composés de 2 ou 3 sous-unités différentes : α , β et γ . La sous-unité α se lie à la cytokine, permettant le recrutement et l'association à la sous-unité β , responsable de la transduction du signal via les protéines JAK et STAT. Certaines cytokines partagent une chaîne γ commune, plutôt que l'association $\alpha\beta$.

La transduction du signal par la voie JAK-STAT (figure 8) passe par une liaison de la cytokine à son récepteur à activité tyrosine-kinase, provoquant une dimérisation de celui-ci. Cela induit la phosphorylation en trans des protéines JAK, leur activation et la phosphorylation du récepteur, permettant le recrutement des protéines STAT. Les protéines JAK vont phosphoryler les protéines STAT, ce qui provoque une dimérisation de STAT activé. Ainsi, on va avoir une translocation nucléaire de ce dimère de protéines STATs activé aboutissant à une activation de la transcription des gènes cibles de la cytokine.

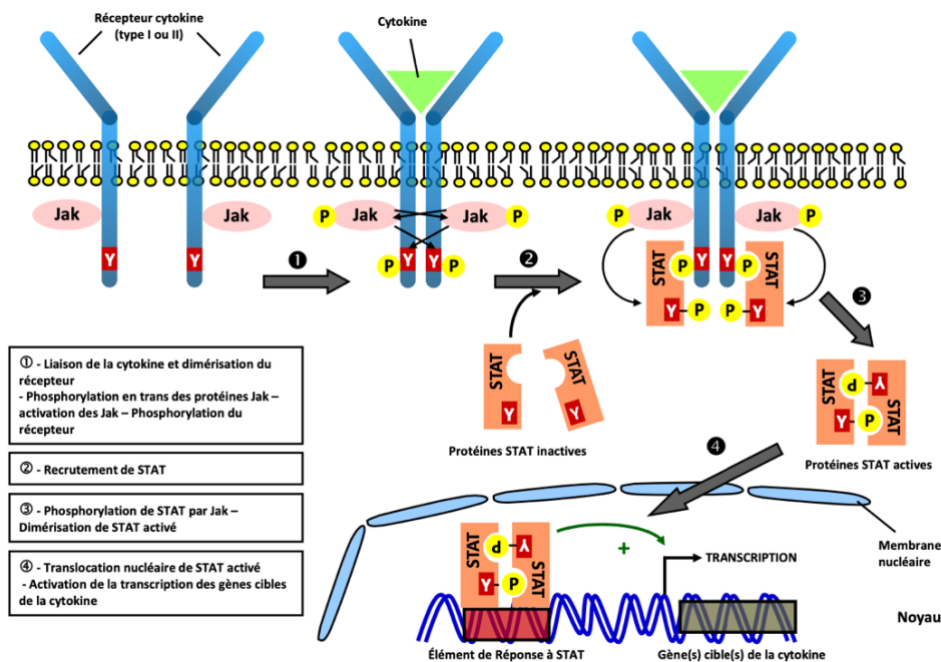


Figure 8 : Représentation schématique de la transduction du signal par la voie JAK-STAT pour les récepteurs de cytokines de classe I et II (55)

La famille des STATs comprend plusieurs protéines : STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b et STAT6 ayant une fonction particulière dans la transduction du signal des cytokines. Leurs rôles biologiques correspondant sont détaillés dans le tableau 3 ci-dessous. (59)

STAT	Cytokine et facteur de croissance	Rôle biologique
STAT1	Tous les IFN, IL-2, IL-6, PDGF, EGF, HGF, TNF, angiotensine 2	Régulation de la croissance cellulaire et de la différenciation Promotion de l'apoptose cellulaire Inhibition de l'apparition de tumeurs Régulation de la réponse immunitaire
STAT2	IFNs de type 1	Régulation de la réponse antivirale
STAT3	Famille de l'IL-6 et de l'IL-10, IL-21, IL-27, G-CSF, la leptine et les IFN de type 1	Régulation de la réponse immunitaire orientée Th17 Régulation de la croissance cellulaire, de la différenciation et de l'apoptose.
STAT4	IFNs de type 2, IL-12 et IL-23	Régulation de la différenciation et du développement des cellules Th1 et induction de la réponse immunitaire orientée vers Th1
STAT5a, STAT5b	Famille de l'IL-2, la prolactine, IL-3, IL-5, EGF, EPO, GM-CSF, TPO, GH et PDGF	Régulation de la croissance cellulaire, de la différenciation et de l'apoptose. Régulation de la production des cellules immunitaires Lié à la progression tumorale
STAT6	IL-4 et IL-13	Régulation de la différenciation des LTs Th2 Régulations de la séroconversion des immunoglobulines Promeut la prolifération et la maturation des LBs et induit l'expression du CMH-2 et des IgE

Tableau 3 : Rôle biologique des STATs et cytokines associées (59)

Les cytokines qui interagissent avec les récepteurs de cytokines de classe I sont : IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-15, IL-21, IL-23, GM-CSF et IFN α , IFN β , IFN γ , IL-10 pour la classe II.

- Récepteurs de la superfamille des Immunoglobulines (IL-1 récepteur) :

Le chef de file est l'IL-1R avec un domaine extracellulaire de type Immunoglobuline et un domaine cytoplasmique TIR (Toll/IL-1 receptor) identique à celui des TLR. La signalisation intracellulaire passe par une association avec les kinases de la famille IRAK (IL-1 Receptor associated Kinase).

Les cytokines qui interagissent avec les récepteurs de la superfamille des immunoglobulines sont : IL-1, IL-18, M-CSF.

- Récepteur des TNF :

Il existe 2 types de récepteurs : le TNFR1 (p55), impliqué dans la signalisation inflammatoire et le TNFR2 (p75), impliqué dans la régulation du système immunitaire et la prolifération des LT via la voie NF- κ B. Ces 2 récepteurs se lient de manière

indépendante au ligand comme un trimère et déclenchent un signal intracellulaire. La fixation du ligand sur le récepteur conduit soit à une réponse pro-inflammatoire et anti-apoptotique soit à l'apoptose.

Les cytokines qui interagissent avec les récepteurs des TNF sont : TNF, lymphotoxine LT, Fas, CD40L.

- Récepteurs aux chimiokines :

Ce sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Ils sont répartis sur les leucocytes.

Les ligands qui interagissent avec les récepteurs aux chimiokines sont : *voir Tableau 2.*

Ainsi, les cytokines exercent donc un rôle central dans les réponses immunitaires innées et adaptatives. Elles modulent de multiples aspects de la réponse inflammatoire. En situation physiologique, l'intestin produit simultanément des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Parmi les premières, l'IFN γ stimule l'activation et la fonction cytotoxique de cellules immunitaires innées, dont les ILC, assurant ainsi une protection contre les agents pathogènes. À l'inverse, les cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et le TGF- β régulent l'activation et l'expansion des LT régulateurs (Tregs), essentiels pour éviter une inflammation excessive dans le tractus gastro-intestinal. (54)

Le maintien de l'homéostasie dépend donc d'un équilibre subtil entre cytokines pro- et anti-inflammatoires. Toute rupture de cette balance peut conduire à un état inflammatoire chronique caractéristique des MICI. (54)

De ce fait, la compréhension du réseau cytokinique intestinal et de ces altérations revêt d'un intérêt clinique majeur dans la prise en charge de ces pathologies. Nous allons donc voir les phénotypes impliqués dans les réponses inflammatoires des MICI afin de comprendre les cibles de la prise en charge. (54)

2.4.3 L'immunité adaptative

Dans les MICI, le dysfonctionnement du système immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale constitue un élément essentiel de l'apparition, de l'évolution et du pronostic de la maladie. Outre les différents mécanismes de barrière qui limitent la pénétration des bactéries, le tube digestif contient des tissus lymphoïdes spécifiques des muqueuses intestinales, appelés GALT. Ceux-ci sont localisés dans la lamina propria, sous une forme diffuse ou organisés en structures telles que les plaques de Peyer. Leur rôle essentiel consiste à distinguer les antigènes issus des micro-organismes commensaux (microbiote, antigènes alimentaires...) de ceux provenant d'agents pathogènes afin de déclencher une réponse immunitaire adaptée, rapide et efficace. Si certains micro-organismes parviennent à envahir le tissu muqueux, leurs antigènes peuvent être pris en charge par les LT présents de manière diffuse dans le GALT à l'origine d'une réponse immunitaire adaptative. (25)

Un dénominateur commun présent chez tous les patients atteints de MICI est l'infiltration de la muqueuse intestinale par des LT inflammatoires, accompagnée de l'accumulation de multiples cytokines pro-inflammatoires provenant de ces LT activés. (52)

Les LT sont globalement répartis en populations pro- et anti-inflammatoires, regroupées en trois grandes catégories (52) :

- Les lymphocytes T CD8 (LT CD8) : ils sont pro-inflammatoires, possèdent une activité cytotoxique et participent notamment à la réponse contre les tumeurs, les cellules métastatiques et les infections virales.

- Les lymphocytes T CD4 auxiliaires (Th) : ils orchestrent l'environnement immunitaire en stimulant la production d'anticorps, en modulant l'immunité innée et en favorisant la mémoire immunologique.

- Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) : ils sont une population CD4+ anti-inflammatoire dont le rôle est d'inhiber les réponses immunitaires, d'assurer la tolérance et de prévenir l'auto-immunité.

À l'exception des Tregs naturels, produits dans le thymus lors de la sélection positive, les LT CD4 naïfs post-thymiques sont des cellules non activées qui n'ont pas encore rencontré leur antigène et conservent un large potentiel de différenciation. Leur activation débute lors de la reconnaissance d'un antigène présenté par une CPA dans un organe lymphoïde secondaire. Ce processus repose sur l'interaction du récepteur TCR avec un peptide antigénique présenté par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de l'hôte. La reconnaissance antigénique conduit à la formation d'une synapse immunologique entre la cellule T et la CPA, suivie de l'activation des LT CD4 naïfs, de leur expansion clonale et de leur différenciation. (52)

Cette différenciation dépend de plusieurs facteurs : l'intensité du signal transmis par le TCR, la composition du milieu en cytokines et la costimulation fournie par la CPA. Ces signaux induisent des modifications profondes au sein des LT, incluant un remodelage de la chromatine et des altérations de la méthylation de l'ADN, qui modulent l'expression de facteurs de transcriptions spécifiques et orientent la différenciation vers diverses sous-populations T auxiliaires distinctes : Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 ainsi que plusieurs types de Tregs. Ces sous-types CD4 se distinguent par leur profil de production de cytokines et par l'expression de facteurs de transcriptions clés. Ils se différencient également par la production de différentes protéines de la famille STAT impliquées dans la transduction du signal. (52)

De manière physiologique, l'épithélium intestinal contient principalement des lymphocytes intraépithéliaux dispersés ainsi que des cellules immunitaires innées tandis que les LT CD4 y sont très peu représentés.

À l'inverse, dans les MICI, on observe une accumulation marquée de LT CD4 dans la muqueuse intestinale inflammatoire ou bien un nombre similaire à celui retrouvé dans un tissu sain mais avec une activation accrue ainsi que des altérations phénotypiques. (52)

Les LT sécrètent de l'IL-2, qui agit de manière autocrine via son récepteur IL-2R dont la chaîne α , appelée CD25 (ou IL-2R α), est induite à la surface des cellules T après reconnaissance antigénique et activation.

Les MICI se caractérisent d'ailleurs par une augmentation des cellules fortement CD25+, touchant surtout les LT dans la MC et les macrophages dans la RCH.

Certains LT CD4 chez des patients atteints de MC mais pas de RCH, expriment également en quantités élevées le récepteur activateur NKG2D (Natural Killer Group 2D). L'activation de ce récepteur combinée à celle du TCR, potentialise la fonction cytotoxique des LT CD4 et stimule la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IFN γ et l'IL-17A. (52)

La MC est traditionnellement décrite comme une pathologie dominée par une réponse inflammatoire de type 1, caractérisée par l'expansion des sous-populations Th1 et Th17 et par une forte production de cytokines majeures : IL-12, IL-23, l'IFN- γ et l'IL-17. À l'inverse, la RCH est généralement considérée comme une inflammation de type 2, marquée par une implication accrue des cellules Th2 et Th9 et par des niveaux élevés de leurs cytokines caractéristiques, notamment l'IL-5, l'IL-9 et l'IL-13. (60,61)

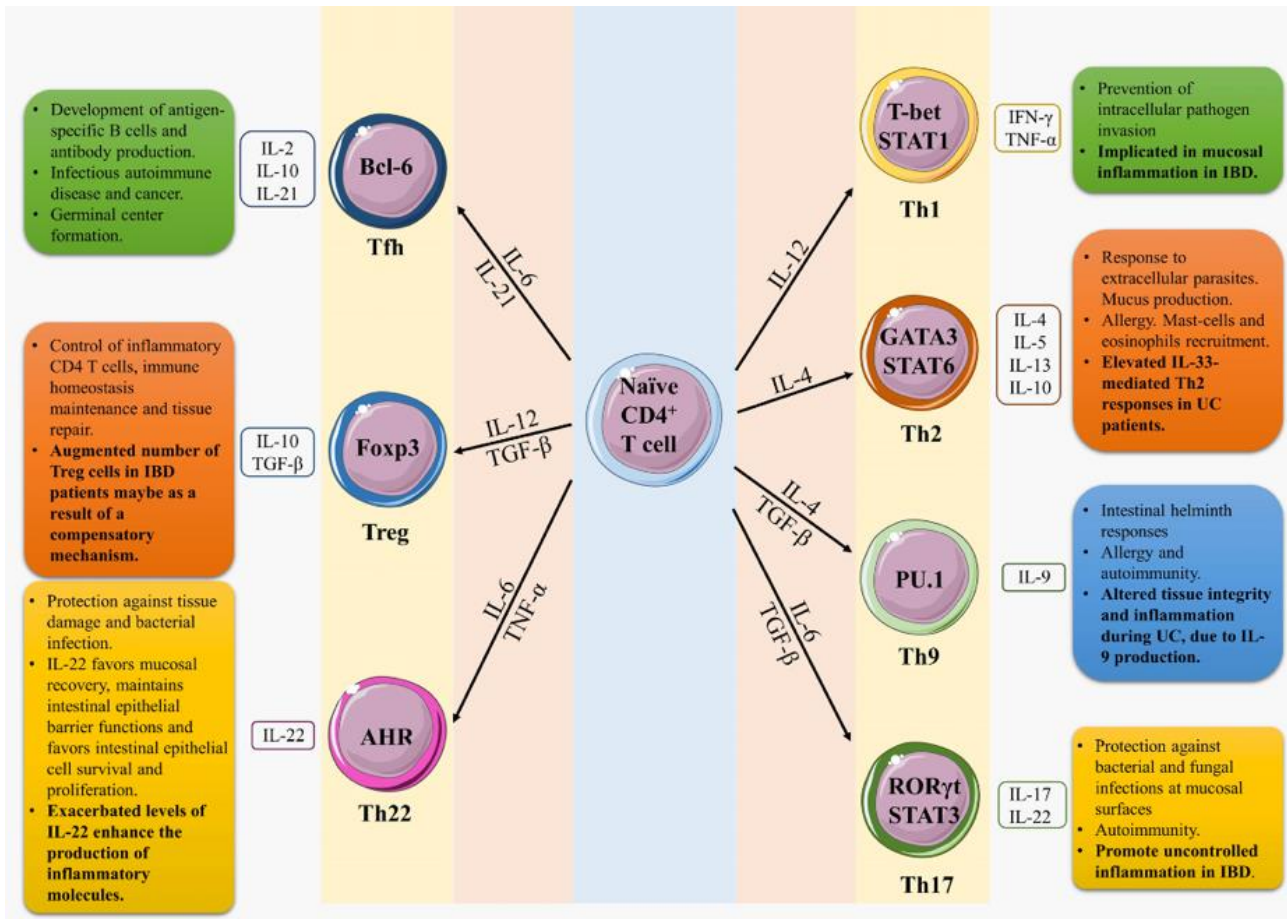


Figure 9 : Différenciation des LT, principales sous-populations et fonctions associées (52)

Comme illustré à la figure 9, les LT CD4 naïfs (cellule au centre) peuvent se différencier en plusieurs sous-types effecteurs distincts incluant les cellules Th1, Th2, Th9, Th17 et Th22, les T auxiliaires folliculaires (Tfh) ainsi que les Tregs. Chacune de ces sous-populations se caractérise par un profil spécifique de cytokines sécrétées (cases blanches adjacentes aux cellules). Le processus de différenciation est en partie déterminé par le microenvironnement cytokinique local (flèches) qui active des facteurs de transcription et des voies de signalisation spécifiques (texte à l'intérieur des cellules). Les cases pleines colorées positionnées à proximité des cellules indiquent les fonctions exercées dans les conditions d'homéostasie et au cours des MICI (texte en gras). (52)

Les MICI s'accompagnent de modifications quantitatives et qualitatives des populations de LT. Une compréhension approfondie des fonctions exercées par ces différentes sous-populations lymphocytaires est indispensable pour appréhender la complexité des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la physiopathologie des MICI. Par la suite, seront décrit les principales caractéristiques de ces sous-populations (figure 10) ainsi que les cytokines et molécules impliquées dans l'initiation et le développement des MICI. (52)

- LT auxiliaires de type 1 (Th1)

Les LT Th1 participent à l'élimination des agents pathogènes intracellulaires (parasites, protozoaires, virus et bactéries) et jouent un rôle central dans l'immunité cellulaire ainsi que dans les réactions d'hypersensibilité retardée. Ils produisent notamment de l'IFN γ et du TNF α , deux cytokines capables d'activer des cellules de l'immunité innée comme les polynucléaires neutrophiles et les macrophages mais également des cellules non immunitaires telles que les fibroblastes et les cellules épithéliales. Par ailleurs, la sécrétion d'IFN γ et d'IL-2 par les cellules Th1 favorise le recrutement des LT CD8 cytotoxiques. (52)

Après reconnaissance antigénique et activation d'un LT CD4 naïf, la différenciation vers le profil Th1 est déclenchée par l'IL-12 produite par les CPA. Cette cytokine induit l'expression du facteur de transcription clé de la lignée Th1, T-bet, ainsi que celui de l'IFN γ , via une voie de signalisation dépendante de STAT4. T-bet augmente ensuite l'expression de la sous-unité β 2 du récepteur de l'IL-12 (IL-12R β 2), renforçant l'action synergique de l'IL-12 et de STAT4 et amplifiant la production d'IFN γ . (52)

Dans un contexte de tolérance intestinale, les Th1 contribuent à empêcher l'invasion par des pathogènes et l'initiation de réponses inflammatoires induites par des antigènes microbiens. Outre leurs effets antibactériens directs, les cellules Th1 limitent l'inflammation en libérant de l'IL-2 et de l'IL-10, favorisant ainsi l'activation des Tregs. Ils peuvent également soutenir la prolifération des cellules souches intestinales et la réparation épithéliale grâce à de faibles niveaux de TNF α . Les Th1 constituent donc un élément central du maintien de l'homéostasie intestinale. (62)

Un rôle délétère des Th1 a toutefois été décrit dans les MICI. Une réponse Th1 excessive est observée dans la muqueuse inflammatoire et dans le sérum des patients atteints de MICI. (35) La MC est associée à une réponse Th1 exacerbée tandis que la RCH est plutôt liée à immunité de type Th2. (63) Néanmoins, les deux pathologies présentent des LT Th1 effecteurs activés, moindre dans la RCH, suggérant leur implication dans l'initiation et la progression de l'inflammation de la muqueuse intestinale. (64)

Les macrophages, en particulier dans la MC, produisent des IL-12 et IL-18 en excès, signe d'une activation Th1 excessive, stimulant la production d'IFN γ . Aux stades précoces de la MC, la muqueuse exprime également des niveaux accrus d'IFN γ et d'IL-21, caractéristiques de la réponse Th1. (52)

La différenciation et les fonctions Th1 reposent notamment sur T-bet, l'IFN γ et le TNF α . Dans les MICI, les taux élevés de TNF α et d'IFN γ perturbent les fonctions des lymphocytes intraépithéliaux : le TNF α favorise leur apoptose et l'inflammation tandis que l'IFN γ active les macrophages et neutrophiles et augmente l'expression des molécules d'adhésion, stimulant ainsi le recrutement de cellules immunitaires. Une

destruction directe des cellules épithéliales a également été observée, médiée par des interactions spécifiques entre les LT Th1, l'IFN γ et la molécule d'adhésion épithéliale EpCAM, après présentation antigénique par les cellules dendritiques. (52)

Les données disponibles suggèrent que les cellules Th1 n'ont pas exactement le même impact dans la MC et dans la RCH. En effet, plusieurs études ont montré que les cellules Th1 produisent davantage d'IFN γ chez les patients atteints de la MC par rapport à ceux atteints de la RCH. (52)

Le facteur de transcription IRF5, impliqué dans la régulation de la réponse immunitaire, augmente chez les LT CD4, l'expression de cytokines associées aux profils Th1 et Th17, tout en diminuant celle des cytokines de type Th2. (52)

L'intégrine $\alpha E\beta 7$ joue également un rôle essentiel en permettant aux LT Th1 de se maintenir au sein de la muqueuse intestinale grâce à son interaction avec l'E-cadhérine exprimée par les cellules épithéliales intestinales. (65) De plus, chez les patients atteints de RCH, les LT Th1 exprimant $\alpha E\beta 7$ présentent des niveaux plus élevés d'IFN γ et de TNF α que les cellules $\alpha E\beta 7$ négatives. (66)

Ces données confirment que les cellules Th1 contribuent de manière déterminante à la sévérité de l'inflammation intestinale.

- LT auxiliaires de type 2 (Th2)

Les LT Th2 interviennent dans l'élimination des agents pathogènes extracellulaires ainsi que des helminthes intestinaux et ils interviennent également dans les réponses des LB médiées par les IgE grâce à la production d'IL-4, IL-5, IL-13 et IL-10. Leur différenciation est induite par la liaison de l'IL-4, qui active la voie STAT6 et conduit à l'expression du facteur de transcription clé de la lignée Th2, GATA-3. Outre l'IL-4, les LT Th2 sécrètent de l'IL-5, IL-13, IL-21 et IL-25. Les cytokines produites par les LT Th2 inhibent la différenciation Th1 et stimulent l'activation des macrophages. Une altération des réponses Th2 est associée au développement d'allergies et d'asthme. (52)

La RCH repose sur une réponse Th2 caractérisée par une production excessive d'IL-4 et d'IL-5. L'IL-33 constitue une autre cytokine importante du profil Th2 dans la RCH, aggravant la maladie. Ces effets s'accompagnent d'une augmentation des cytokines Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13), d'une diminution marquée de l'IL-17 et de l'IFN γ , d'une altération de la barrière épithéliale et d'un retard de cicatrisation des lésions de la muqueuse intestinale. À l'inverse, l'IL-33 peut exercer un rôle protecteur contre l'inflammation intestinale en favorisant la différenciation des Tregs Foxp3⁺ et des cellules lymphoïdes innées ainsi qu'en induisant la production d'amphiréguline (AREG). (52)

De plus, les taux d'IL-36 β , cytokine de la famille de l'IL-1, sont augmentés chez les patients atteints de MICI. Cette cytokine aggrave la RCH en renforçant les réponses Th2 dans la *lamina propria* tout en diminuant la proportion de Tregs Foxp3+. (67)

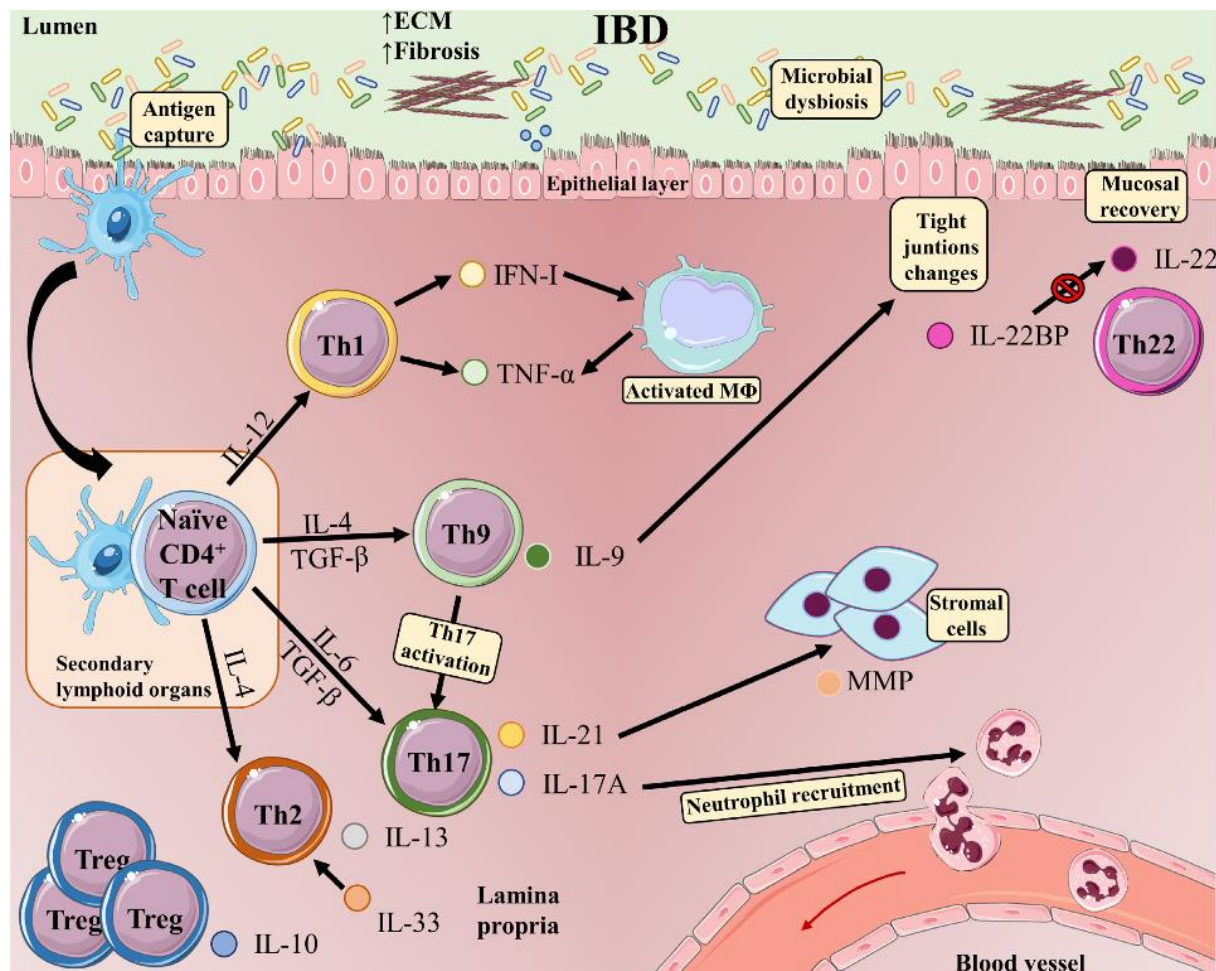


Figure 10 : Sous-populations lymphocytaires et fonctions associées dans la barrière intestinale des MICI (52)

- LT auxiliaires de type 9 (Th9)

Les Th9, comme les Th2, participent à la lutte contre les helminthes intestinaux et sont associés à des mécanismes allergiques et auto-immuns. Leur différenciation est induite par l'action conjointe de l'IL-4 et du TGF- β . L'IL-4 se fixe sur son récepteur IL-4R, entraînant la transcription de GATA-3 ainsi que la phosphorylation et la dimérisation de STAT6, ce qui oriente la polarisation Th2. Parallèlement, le TGF- β stimule FOXP3 et favorise la différenciation des Tregs. En présence simultanée d'IL-4 et de TGF- β , les LT CD4 sont orientés vers un phénotype Th9 et commencent à produire de l'IL-9. Ce processus dépend de plusieurs facteurs de transcription, notamment PU.1 et IRF4. D'autres combinaisons de cytokines peuvent induire une polarisation Th9 comme l'association d'IL-4 et d'IL-1 β . Les Th9 constituent la principale source d'IL-9 mais sécrètent aussi de l'IL-10. L'IL-9 possède un rôle pro-inflammatoire, notamment en activant les cellules Th17 et possède une chaîne γ commune aux

récepteurs de l'IL-4, l'IL-2 et l'IL-15. La liaison de l'IL-9 à son récepteur IL-9R active les kinases JAK1 et JAK3, formant des dimères avec STAT3, STAT5 ou STAT1. (52)

Plusieurs études ont démontré l'implication des Th9 et de l'IL-9 dans l'immunité intestinale. Dans la RCH, les épisodes de poussées s'accompagnent d'une production accrue d'IL-9 par les Th9 dans le côlon, ce qui contribue à l'altération de l'intégrité tissulaire. La présence d'IL-9 est en particulier corrélée à des perturbations de l'expression des jonctions serrées. On observe également une augmentation des facteurs de transcription associés au profil Th9. Dans la muqueuse intestinale inflammatoire des patients atteints de RCH, la quantité et l'activité des Th9 sont significativement accrues. La surproduction intestinale d'IL-9 pourrait ainsi fragiliser la barrière épithéliale et réduire la tolérance vis-à-vis du microbiote commensal, favorisant l'inflammation. (52)

Les réponses Th2 et Th9 sont interconnectées et l'augmentation d'IL-9 et du nombre de Th9, comme l'amplification des réponses Th2, apparaît particulièrement marquée dans la RCH. (68) L'effet des Th9 et de l'IL-9 dépend de leur environnement immunitaire local : dans un contexte Th2 dominant, ils accentuent l'inflammation tandis que dans un environnement Th1/Th17, ils semblent jouer un rôle plus régulateur. (69,70)

Le facteur TL1A dérivé des CPA et son récepteur DR3 des lymphocytes, appartenant aux familles des TNF et TNFR, constituent une voie de costimulation des lymphocytes activés. La signalisation dépendante de DR3 module la prolifération des lymphocytes effecteurs, leur sécrétion de cytokines et influence également l'induction et la fonction suppressive des Tregs. (71) Une surexpression de TL1A aggrave l'inflammation. TL1A pourrait favoriser la différenciation Th9 et la production d'IL-9 en augmentant l'expression de TGF- β , l'IL-4 et PU.1, ce qui suggère une nouvelle piste thérapeutique. (72) Dans les tissus inflammatoires de patients RCH, les niveaux d'ARNm de l'IL-9, de l'IL-6 et de l'IL-17A sont augmentés ; l'IL-9 corrélant avec l'intensité de l'inflammation. (73) Les expressions de TGF- β et d'IL-4, molécules favorisant la différenciation Th9 (74), sont également accrues chez les patients atteints de MICI et liées à la sévérité de la maladie. (73)

Chez les patients atteints de RCH, les cellules T productrices d'IL-9 expriment davantage l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, impliquée dans le homing intestinal des Th9. (75,76) Les lymphocytes exprimant $\alpha E\beta 7$ et $\alpha 4\beta 7$ s'accumulent dans l'intestin des patients, l'intégrine $\alpha E\beta 7$ interagissant avec l'E-cadhérine et la MadCAM pour favoriser leur rétention. (76) L'anticorps monoclonal Etralizumab, ciblant la sous-unité $\beta 7$ des intégrines $\alpha 4\beta 7$ et $\alpha E\beta 7$, permet d'ailleurs de limiter l'accumulation des Th9 dans l'intestin des patients atteints de RCH. (77)

- LT auxiliaires de type 17 (Th17)

Les LT Th17 jouent un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre les infections bactériennes et fongiques au niveau des muqueuses mais ils sont également fortement impliqués dans les processus inflammatoires et les maladies auto-immunes. Leur participation à des réponses pathologiques est bien documentée même si l'on reconnaît aujourd'hui l'existence de sous-populations Th17 dotées de fonctions immunitaires et non pathogènes. (52)

Un environnement riche en IL-6, IL-23 et IL-1 β favorise l'émergence d'un phénotype Th17 délétère tandis que l'association du TGF- β 1 à l'IL-6 conduit plutôt à un phénotype Th17 non pathogène. L'IL-23 ne semble d'ailleurs pas initier la différenciation Th17, les LT naïfs n'exprimant pas l'IL-23R mais elle contribue à stabiliser le profil Th17 et à soutenir la survie de ces cellules. (52)

Ces deux phénotypes Th17 expriment le facteur de transcription ROR γ t, induit via STAT3 et produisent de l'IL-17 mais leur signature génétique diverge fortement. Les LT Th17 pathogènes se caractérisent par une forte production de molécules pro-inflammatoires telles que le GM-CSF et l'IL-23R ainsi qu'une expression réduite de médiateurs immunitaires comme IL-10 et CD5L. À l'inverse, les LT Th17 non pathogènes présentent des taux élevés d'IL-10 et de CD5L et une production limitée de GM-CSF et d'IL-23R, contribuant ainsi à l'homéostasie tissulaire. (52)

En contexte inflammatoire, les LT Th17 sécrètent principalement de l'IL-17A et IL-17F, l'IL-17A étant communément appelé IL-17. L'IL-17 se fixe sur un récepteur hétérodimérique composé de l'IL-17RA et IL-17RC, exprimé notamment par les cellules épithéliales intestinales et certains LT activés. Cette interaction régule la fonction de la barrière intestinale et stimule la production de cytokines et de chimiokines inflammatoires. (52)

Les LT Th17 sécrètent aussi de l'IL-22 et de l'IL-21 ainsi que différentes chimiokines qui permettent le recrutement des neutrophiles (CXCL1, CXCL2, CXCL5 et CXCL8) (78), mais aussi les Tregs et d'autres Th17 via CCR6 et son ligand CCL20. (79) Les Th17 produisent également des facteurs de croissance des granulocytes (G-CSF) ainsi que des médiateurs de la phase aigüe comme l'IL-6. L'IL-17 stimule en outre l'activité des métalloprotéinases (MMPs). Les bactéries commensales du microbiote intestinal contribuent aussi à induire la production d'IL-17 et IL-22, favorisant ainsi la production de peptides antimicrobiens et le maintien de la barrière intestinale. (80,81)

À la différence des LT Th1 et LT Th2, les LT Th17 présentent une plasticité importante pouvant être redirigés vers d'autres phénotypes tels que Th1 ou Tregs. (62,82)

L'interaction CCR6-CCL20 guide leur recrutement au niveau intestinal, où elles sécrètent de l'IL-17, IL-21, IL-22 et du TNF α . (83) En situation physiologique, les Th17 régulent la prolifération et la différenciation des cellules immunitaires, combattent les infections et participent à la protection de la barrière intestinale. Toutefois, des

perturbations quantitatives ou qualitatives de cette population Th17 peuvent induire une inflammation incontrôlée et contribuer au développement des MICI. (52)

Chez les patients atteints de MICI, une augmentation du nombre de LT Th17 circulants est observée, accompagnée d'une surexpression de cytokines telles que l'IL-17, l'IL-21 et l'IL-23 dans la muqueuse inflammatoire. (84) Dans la MC, les taux sériques d'IL-17A sont plus élevés que chez les patients atteints de RCH et chez les sujets sains, et les ganglions lymphatiques mésentériques présentent un plus grand nombre de Th17. (85) De même, les cellules exprimant l'IL-17 sont plus nombreuses dans les tissus intestinaux de patients présentant une forme active de MC ou de RCH. (86)

La production accrue d'IL-17 et IL-21 induit la production de MMPs par les myofibroblastes, entraînant la dégradation de la matrice extracellulaire et des lésions épithéliales. Elles augmentent également la sécrétion de chimiokines par les cellules épithéliales, favorisant le recrutement de cellules inflammatoires. Par exemple, l'IL-17 stimule la production d'IL-8 par les cellules épithéliales, permettant le recrutement des neutrophiles et des LT Th17 vers les tissus inflammatoires. (52) L'IL-21, relargué par les LT Th17, agit de manière autocrine afin de favoriser la différenciation des LT Th17 et la production d'IL-17 renforçant les réponses Th1 et la sécrétion d'IFN γ par les cellules Th1 et les cellules NK. L'IL-23 agit également de manière autocrine favorisant les réponses Th17. (87)

Les cellules Th17 produisent aussi du TNF α , qui via TNFR-1 et TNFR-2, contribuent à l'aggravation des MICI. (88) Par ailleurs, des Th17 capables de co-produire de l'IL-17 et de l'IFN γ ont été identifiés chez les patients atteints de la MC, signe de cette plasticité. (89)

Sur le plan thérapeutique, les anticorps ciblant l'IL-17A ou l'IL-17R (sécukinumab et brodalumab) se sont révélés délétères chez les patients atteints de la MC, générant davantage d'EI que le placebo. (90,91)

Ces paradoxes pourraient s'expliquer par une exacerbation secondaire des réponses Th1 en l'absence d'IL-17A, comme l'indiquent les augmentations d'IFN γ et la polarisation Th1 observées dans ces conditions. L'IL-17A pourrait donc limiter les réponses Th1 et contribuer à stabiliser le phénotype Th17. (92) Ces effets protecteurs pourraient aussi s'exercer via la régulation de la perméabilité intestinale et l'homéostasie de l'épithélium. Son blocage augmenterait la perméabilité intestinale et perturberait les jonctions serrées avec notamment l'expression d'occludine. L'IL-17 module aussi la libération de peptides antimicrobiens et, avec le FGF-2, participe au maintien de la barrière épithéliale et à l'équilibre du microbiote. (52)

L'IL-23 soutient l'expansion des Th17 pathogènes en maintenant l'expression de leurs gènes signatures, en stimulant IL17A, IL17F ou IL22 et en inhibant les facteurs régulateurs. Les voies IL-17 et IL-23 favorisent également la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IFN γ , l'IL-22, la lymphotoxine et l'IL-1 β . (93) Une production accrue d'IL-23 est observée chez les patients atteints de MICI. (52)

Chez les patients, les thérapeutiques ciblant sélectivement l'IL-23 (ustekinumab, rizankizumab, mirikizumab et guselkumab) se sont révélées particulièrement efficaces chez les patients atteints de MC réfractaires aux anti-TNF (93), et elles sont aussi sûres et bénéfiques dans la RCH, permettant une rémission clinique, une réduction de l'inflammation, une cicatrisation de la muqueuse et une amélioration notable de la qualité de vie. (94)

Ces résultats soulignent le rôle central de l'axe IL-23/IL-17 dans l'inflammation de la muqueuse intestinale.

- LT auxiliaires de type 22 (Th22)

Les LT Th22 contribuent à la protection des tissus et à la défense contre les infections bactériennes via la production d'IL-22, cytokine de la famille de l'IL-10. Outre l'IL-22, les LT Th22 sécrètent également de l'IL-13, des facteurs de croissance fibroblastiques, des chimiokines et du $TNF\alpha$. Bien que l'IL-22 puisse aussi être produite par les cellules Th1 et Th17, les Th22 se distinguent par leur capacité à libérer cette cytokine sans synthétiser d'IFN γ ni d'IL-17. Il existe d'autres sources d'IL-22 comme les cellules NK, les LT $\gamma\delta$, les ILC3 et certains types cellulaires non lymphoïdes. Les cellules Th22 expriment les récepteurs de chimiokines CCR10, CCR6 et CCR4 et leur différenciation dépend de l'activation de STAT3 et du récepteur des hydrocarbures aromatiques (AHR) induite par l'IL-6, le $TNF\alpha$ et l'IL-1 β , tandis qu'elle est inhibée par le TGF- β . (52)

L'IL-22 renforce l'immunité innée en influençant la différenciation cellulaire, la sécrétion des chimiokines et la libération de peptides antimicrobiens. Au niveau de l'épithélium intestinal, elle stimule notamment la production de peptides antimicrobiens tels que les β -défensines, la lipocaline-2 ainsi que les mucines MUC1 et MUC3. Elle peut également induire chez les myofibroblastes coliques, la sécrétion d'IL-11, un médiateur anti-inflammatoire mais aussi des molécules pro-inflammatoires comme l'IL-6 et certaines chimiokines de la famille CXCL. (52)

Chez les individus sains, la sécrétion d'IL-22 se fait majoritairement au niveau du tractus gastro-intestinal où elle favorise la cicatrisation de la muqueuse. (95,96)

Cette effet repose sur l'interaction de l'IL-22 avec son récepteur, l'IL-22R, dont l'expression est principalement restreinte aux cellules épithéliales. (95) L'IL-22 contribue aussi au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale en stimulant la production de peptides antimicrobiens et de mucines mais aussi en soutenant la survie et la prolifération des cellules épithéliales. (52) Elle peut en outre accroître la libération de cytokines protectrices anti-inflammatoires comme l'IL-11. (97)

Des concentrations excessives d'IL-22 peuvent devenir délétères en favorisant la production d'IL-6 et de chimiokines CXCL par les myofibroblastes coliques. (98)

Dans la RCH, l'IL-22 régule le recrutement des neutrophiles via la modulation des chimiokines CXC actives sur ces cellules, et son expression accrue a été associée à

une résistance thérapeutique aux anticorps anti-IL-12/23 dirigés contre la sous-unité p40. (99)

L'IL-22 est faiblement sécrétée et est en grande partie maintenue dans un état inactif grâce à l'IL-22BP (ou IL-22RA2), une protéine soluble apparentée au récepteur de l'IL-22, qui est produite par les cellules dendritiques et les macrophages de la *lamina propria* et des organes lymphoïdes secondaires. Dans les tissus intestinaux inflammatoires, les principales cellules productrices d'IL-22BP sont les LT CD4. Cette protéine, qui présente une affinité plus élevée pour l'IL-22 que pour l'IL-22R, empêche ainsi l'activation du récepteur et bloque la signalisation médiée par l'IL-22. (52)

La surexpression d'IL-22BP dans les MICI peut favoriser l'inflammation en entravant le rôle réparateur de l'IL-22 dans la cicatrisation de la muqueuse. (100)

Les LT CD4 intestinaux de patients atteints de MICI, traités par anti-TNF α , présentent une réduction d'IL-22BP, tout en continuant d'exprimer l'IL-22 (100), voir en augmentant sa production. (101)

- LT régulateurs (Tregs)

Les cellules Tregs jouent un rôle essentiel dans la suppression des réponses immunitaires et dans le maintien de la tolérance périphérique et de l'homéostasie immunitaire. Elles se répartissent en deux grandes catégories : les Tregs dérivés du thymus, également appelées Tregs naturels (nTregs), et les Tregs périphériques (pTregs), qui se différencient après la sortie du thymus. (52)

Les Tregs se caractérisent par la sécrétion de cytokines inhibitrices telles que l'IL-10, l'IL-35 et le TGF- β ainsi que par l'expression du facteur de transcription Foxp3, indispensable à leur différenciation et à leurs fonctions régulatrices. Un autre marqueur partagé par les nTregs et les pTregs est la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (CD25). (102)

Des nTregs sont sélectionnés positivement dans le thymus par l'affinité intermédiaire de leur TCR pour les peptides du soi présentés par le CMH. Les LT exprimant un TCR à forte affinité sont éliminés tandis que ceux dont l'affinité est faible évoluent vers un LT naïf. Le développement des nTregs semble aussi dépendre de signaux fournis par l'IL-2 et/ou l'IL-15. Au cours de ce processus dans le thymus, appelé sélection agoniste, un nombre limité de LT CD4 autoréactifs se différencient en nTregs, garantissant la tolérance au soi et prévenant l'auto-immunité. Ces nTregs présentent déjà un état de sensibilisation ou d'activation antigénique dès le stade thymique. (52)

Les pTregs quant à eux se différencient dans la périphérie à partir de LT CD4 conventionnels, dans des conditions tolérantes au sein des tissus lymphoïdes secondaires tels que les ganglions lymphatiques mésentériques après reconnaissance antigénique présentée par une CPA. Leur différenciation nécessite une expression soutenue de FOXP3 et dépend de niveaux élevés de TGF- β , de

l'absence de cytokines pro-inflammatoires et de la reconnaissance d'antigènes principalement exogènes. L'acide rétinoïque, dérivé de la vitamine A, facilite également l'induction des pTregs. (52)

Les Tregs sont activés par des concentrations d'antigènes, présentés par le CMH, bien plus faibles que celles requises pour les LT naïfs garantissant ainsi une tolérance active dépendante des Tregs. (103) Elles représentent une proportion importante des cellules immunitaires intestinales et y limitent l'activité des LT CD4 inflammatoires (104,105), contribuant à l'équilibre immunitaire. (106) Les Tregs FoxP3+, en particulier les Tregs effecteurs, prolifèrent constamment même en l'absence d'inflammation, probablement en réponse à des antigènes du soi ou du microbiote. (107,108)

Leur activité suppressive repose sur des mécanismes dépendants du contact cellulaire et sur des facteurs humoraux. Ces mécanismes incluent la capture de l'IL-2 grâce à leur CD25, la production de cytokines régulatrices telles que l'IL-10 (109), l'IL-35 (110) et le TGF- β (111,112), l'expression de molécules inhibitrices comme CTLA-4, PD-1, TIGIT, CD39 et CD73 (113,114), la cytolysse ainsi que des mécanismes de régulations métaboliques. (115) Elles favorisent également la réparation tissulaire via la production d'AREG. (116)

Chez les patients atteints de MICI, le nombre de Tregs est augmenté dans les zones inflammatoires. (117) Cette élévation pourrait refléter un mécanisme compensatoire face à l'inflammation, bien que leur efficacité soit incertaine, notamment en raison de l'expression transitoire de FOXP3 observée dans des LT CD4 activés non régulateurs. (118) Les études du transcriptome unicellulaire (scRNAseq) ont permis de mieux caractériser l'hétérogénéité des Tregs dans des tissus sains et chez les patients atteints de MICI. (52) Chez les patients atteints de MC, l'épithélium inflammatoire présente une diminution des Tregs, des LT CD8, des LT $\gamma\delta$ et des Th1, et une augmentation des Th17 activées. (119) D'autres travaux montrent une augmentation des Tregs FOXP3+ BATF+ et de cellules myéloïdes IL1B/LYZ+ dans les tissus inflammatoires de patients atteints de RCH. (120) Ces résultats divergents soulignent la complexité des modifications des Tregs dans les MICI et suggèrent une hétérogénéité des sous-populations de Tregs impliquées. Des Tregs ROR γ t+ FOXP3+ sécrétant l'IL-17 et IFN γ , tout en restant suppressives ont été identifiées dans les tissus inflammés de patients atteints de MC (121) et de RCH (122), ce qui illustre ces propos.

Malgré l'inflammation, les Tregs conservent une stabilité de leur lignée leur permettant de maintenir l'expression de FoxP3 et leurs fonctions suppressives (123). Cependant, elles peuvent modifier leur phénotype en exprimant certains facteurs de transcription et récepteurs de chimiokines, spécifiques des sous-populations Th. Cette adaptation n'entraîne pas la production de cytokines pro-inflammatoires mais facilite leur migration vers les sites inflammatoires pour y exercer leur activité suppressive sur les cellules T effectrices. (124) Par ce biais, les Tregs peuvent adopter des phénotypes apparentés aux Th1, Th2 ou Th17. (52)

Dans l'intestin, différentes sous-populations de Tregs coexistent, exprimant des niveaux variables de GATA-3, Helios et ROR γ t. Les Tregs GATA3⁺ Helios⁺, probablement d'origine thymique, répondent à l'IL-33 produite lors de lésions tissulaires et contribuent à réduire ces dommages. (125) Les Tregs ROR γ t⁺ Helios⁻, induites par le microbiote, correspondent aux pTregs et jouent un rôle protecteur dans les inflammations intestinales sévères. (126,127) Les Tregs ROR γ t⁻ Helios⁻, plus abondantes dans l'intestin grêle, atténuent les réponses allergiques dirigées contre des antigènes alimentaires. (128) Ainsi, les Tregs montrent une grande plasticité leur permettant de s'adapter à leur microenvironnement pour maintenir l'homéostasie tissulaire. Des approches thérapeutiques visant à augmenter leur nombre ou leur fonction sont d'ailleurs envisagées pour réduire l'inflammation intestinale dans les MICI. (52)

D'autres sous-ensembles de LT CD4 incluent les cellules T régulatrices de type 1 (Tr1), dépourvues de FoxP3 et productrices d'IL-10 et de TGF- β ainsi que les cellules Tfh, spécialisées dans l'induction et la différenciation des LB en plasmocytes et cellules mémoires. Ces sous-ensembles de LTCD4 seraient impliqués dans les MICI. (52)

La physiopathologie des MICI repose sur une interaction complexe entre facteurs génétiques, facteurs environnementaux et facteurs immunologiques. (5) Chez les individus prédisposés, une rupture de la tolérance immunitaire entraîne une réponse immunitaire inappropriée vis-à-vis du microbiote intestinal. (51) Cette suractivation immunitaire, dominée par un déséquilibre entre cellules effectrices (Th) et cellules régulatrices (Tregs) et donc par conséquent entre cytokines pro- et anti-inflammatoires, conduit à des lésions tissulaires chroniques. (129) Le tout s'inscrit dans un cercle vicieux où altération de la barrière épithéliale, dysbiose et inflammation s'auto-entretiennent. (40,41)

Ces données soulignent le rôle déterminant du réseau cytokinique dans la physiopathologie des MICI. Elles suggèrent également qu'une stratégie thérapeutique reposant sur la neutralisation de certaines cytokines pourrait être bénéfique. Cette compréhension a conduit au développement clinique d'anticorps monoclonaux et de petites molécules spécifiquement dirigés contre des cytokines impliquées dans les MICI. (54)

3 Prise en charge thérapeutique des MICI

Le choix du traitement dépend de l'activité de la maladie, de la localisation des lésions et de leurs extensions, de la présence de complications, de facteurs de risques de récurrence, du terrain et de la compréhension par le patient. (130)

3.1 MC

- Recommandations de prise en charge pour la MC :

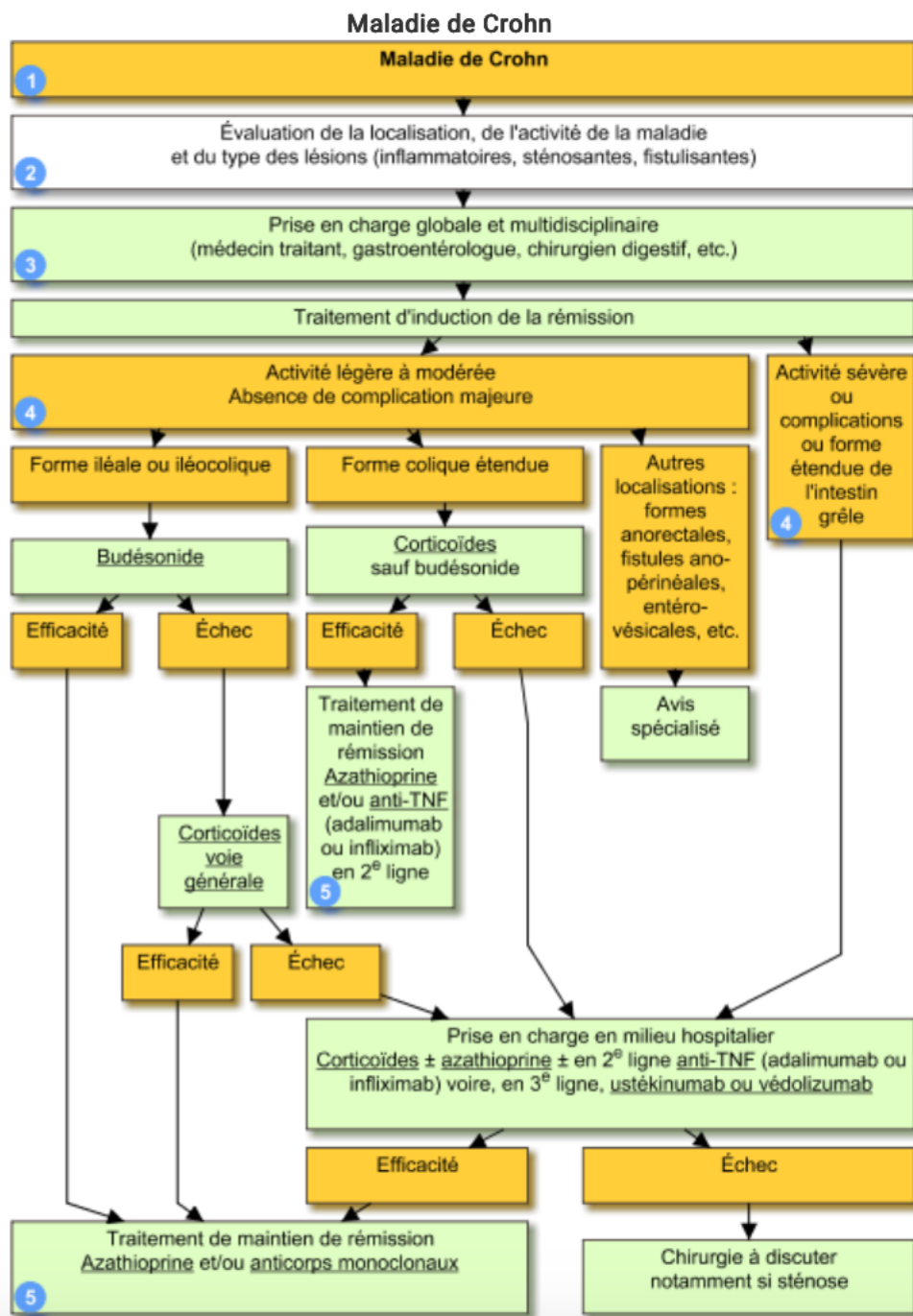


Figure 11 : Recommandations de prise en charge pour la MC (130)

3.2 RCH

- Recommandations de prise en charge pour la RCH (131) :

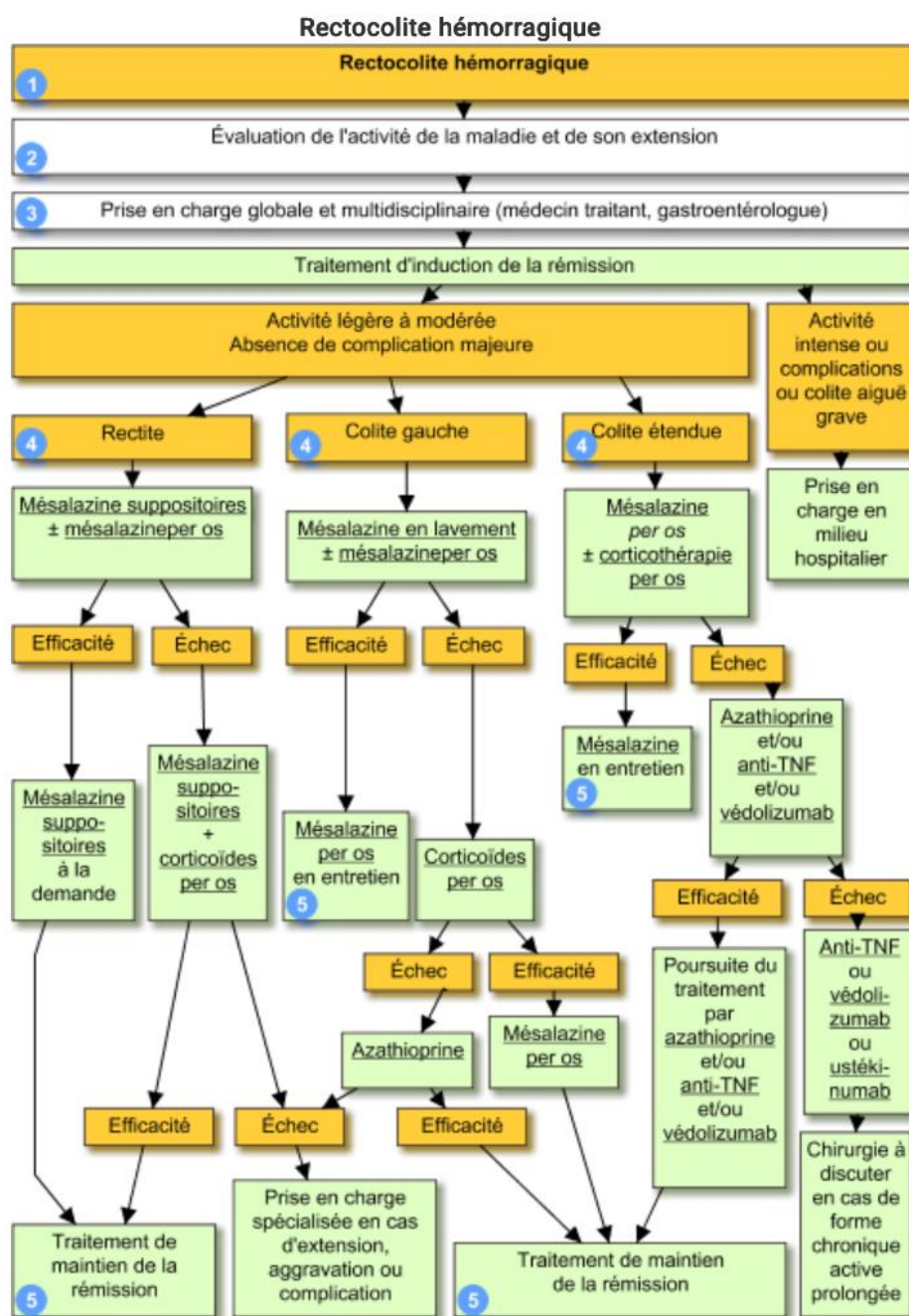


Figure 12 : Recommandations de prise en charge pour la RCH (131)

Les corticoïdes sont utilisés en première intention au vu de leur activité anti-inflammatoire puissante dans les poussées de MICI. On distingue deux classes : la corticothérapie par voie systémique et la corticothérapie par voie locale intestinale (action iléale prépondérante). (132)

La corticothérapie systémique *per os* comme la prednisolone ou la méthylprednisolone doit être limitée dans le temps et en termes d'indications du fait d'effets indésirables survenant chez plus d'un tiers des patients avec un risque à court terme de complications septiques, d'hypertension artérielle, d'aggravation ou révélation d'un

diabète, et à long terme, d'ostéoporose, de glaucome, d'amyotrophie et de cataracte. C'est pourquoi dans certaines formes légères à modérées, le budésonide, corticoïde avec une action anti-inflammatoire iléale prédominante, peut être utilisé, présentant une meilleure tolérance mais d'efficacité moindre. (133)

Dans la RCH, on utilisera en première intention les dérivés aminosalicylés sous forme de suppositoires/lavement ou encore *per os* grâce à leur action anti-inflammatoire locale. (131)

Les corticoïdes sont toujours utilisés dans le cas de poussées graves.

Dans la suite de la prise en charge de ces maladies, on trouve majoritairement la présence d'immunosuppresseurs de la famille des thiopurines (azathioprine et son métabolite, le 6-mercaptopurine) mais également d'autres immunosuppresseurs plutôt utilisés dans des situations réfractaires, comme les anti-JAK tels que le tofacitinib (RCH), filgotinib (RCH) et l'upadacitinib (MC et RCH). L'inhibition de la voie JAK-STAT bloque la production de cytokines pro-inflammatoires dont le $TNF\alpha$ et permet de réguler les réponses immunitaires innées et adaptatives. (130,131,134)

Enfin, il existe une dernière famille d'immunosuppresseurs regroupant les biothérapies. Dans ces biothérapies, il existe plusieurs classes thérapeutiques différentes. On va surtout s'intéresser à celles agissant sur les cytokines. (135)

Les anti-TNF sont les biothérapies de première intention dans la prise en charge après échec thérapeutique des autres traitements et/ou maladie grave et compliquée. On retrouvera également ces traitements dans le maintien de la rémission. (130,131,136)

Ces anti-TNF sont des immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha ($TNF\alpha$).

Il existe actuellement trois anticorps monoclonaux possédant une AMM en France dans les MICI : l'infliximab (MC et RCH), l'adalimumab (MC et RCH) et le golimumab (RCH). (136)

Leur mécanisme d'action est assez similaire, le but étant de neutraliser le $TNF\alpha$, une cytokine pro-inflammatoire présente en excès dans les MICI, afin d'inhiber la voie NF- κ B et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. (135)

Afin de neutraliser le $TNF\alpha$, l'infliximab et le golimumab se lient aux formes solubles et transmembranaires du $TNF\alpha$ pour former un complexe stable. L'adalimumab bloque le TNF trimérique soluble et membranaire empêchant l'interaction avec les récepteurs p55 (TNFR1) et p75 (TNFR2) situés à la surface cellulaire. (137–139)

Les anti-intégrines sont une autre classe utilisée dans le traitement des poussées et de maintien de la rémission. Elle est représentée par le vedolizumab (MC et RCH). Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui se fixe sur l'intégrine α 4 β 7 présent sur les LT mémoires afin d'éviter son interaction avec MadCAM-1. Cette interaction étant requise pour le recrutement des lymphocytes au niveau des tissus inflammés du tractus

gastro-intestinal. Ainsi, le vedolizumab empêche ce recrutement et diminue l'inflammation intestinale. (135,140)

Enfin, il existe une dernière classe de biothérapies, il s'agit des anti-interleukines avec quatre anticorps monoclonaux : l'ustekinumab (MC et RCH), le rizankizumab (MC), le mirikizumab (RCH) et le guselkumab (MC et RCH) (135,141–144) L'ustekinumab est dirigé contre la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et à l'IL-23 auquel il se lie. Il inhibe l'activité de ces deux cytokines en empêchant la p40 de se lier au récepteur IL-12R β 1 présent à la surface des cellules immunitaires limitant ainsi l'activation des cellules NK et inhibant la voie cytokinique Th1 et Th17. (141)

Le rizankizumab, le mirikizumab et le guselkumab se lient sélectivement à la sous-unité p19 de l'IL-23 sans se lier à l'IL-12, inhibant l'interaction avec le complexe récepteur de l'IL-23. En empêchant cette interaction, ces anticorps inhibent la voie de signalisation cellulaire de l'IL-23, la voie cytokinique Th17 et la libération de cytokines pro-inflammatoires. (142–144)

4 Cytokines efficaces hors-MICI dans d'autres pathologies inflammatoires : résultats contrastés dans l'intestin ?

Une panoplie d'anticorps et de molécules dirigées contre certaines cytokines existent pour traiter diverses pathologies inflammatoires. Or, ces mêmes cytokines ciblées dans les MICI peuvent être à l'origine d'un échec ou bien même aggraver la pathologie intestinale existante.

Les MICI résultent d'un dérèglement complexe du réseau cytokinique intestinal, caractérisé par une redondance, une plasticité cellulaire et des fonctions cytokiniques fortement dépendantes du contexte tissulaire. Le succès thérapeutique dépend donc du choix de cytokines réellement centrales dans le mécanisme inflammatoire intestinal.

C'est pourquoi il est intéressant d'analyser les cytokines ciblées avec succès dans d'autres maladies inflammatoires et de comprendre les raisons biologiques et cliniques de leur échec ou non dans les MICI.

4.1 Interleukine 17 (IL-17)

Le sécukinumab et l'ixékizumab sont des anticorps monoclonaux anti-IL-17A et ont une AMM respectivement dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite axiale et l'arthrite juvénile (145,146). Le brodalumab est un anticorps anti-IL-17RA et a une AMM dans le psoriasis (147). Enfin, le bimekizumab est un anticorps dirigé contre l'IL-17A et l'IL-17F et a une AMM dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite axiale et l'hidradénite suppurée (148). La figure 13 ci-dessous illustre le mécanisme d'action de ces anticorps (149).

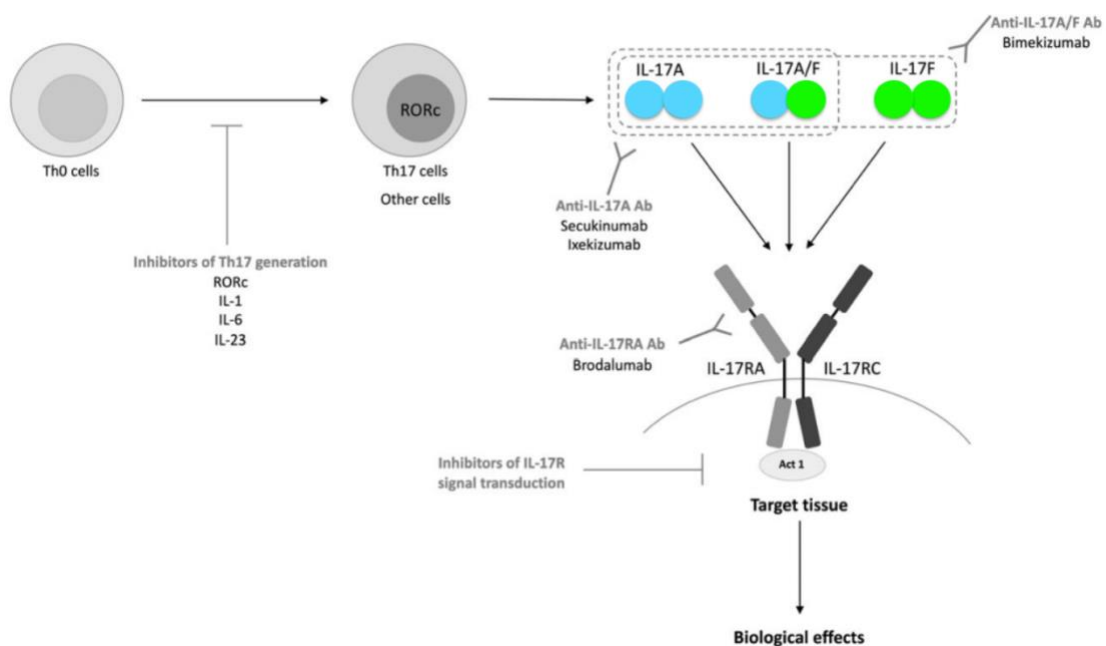


Figure 13 : Représentation schématique du mécanisme d'action des anticorps anti-IL-17 (149)

La famille des cytokines IL-17 regroupe six membres présentant une forte homologie structurale, allant de l'IL-17A à l'IL-17F. Dans les MICI ainsi que dans des modèles expérimentaux de colite, une augmentation de la production d'IL-17A et d'IL-17F par les Th17 et/ou les ILC3 a été largement décrite. Les données fonctionnelles suggèrent que ces cytokines exercent un rôle immunomodulateur, bien que leurs effets varient selon les modèles de colite étudiés. (150)

Certaines études ont montré que des souris déficientes en IL-17A étaient protégées contre la colite induite par le DSS (151). De plus, l'administration d'un anticorps neutralisant l'IL-17F s'est révélée bénéfique dans ce même modèle alors que le blocage de l'IL-17A seul n'apporte aucun effet protecteur. Cela prouve le caractère contextuel de l'IL-17A dans des modèles de souris (152). Il a été démontré que l'inhibition simultanée de l'IL-17A et de l'IL-17F est nécessaire pour atténuer la colite induite par transfert adoptif tandis que le ciblage isolé de l'une ou l'autre de ces cytokines reste inefficace. (153,154)

Dans les modèles de colite par transfert adoptif de LT (prélèvement et injection de LT dans le but d'étudier la réponse immunitaire), l'IL-17A inhibe directement les réponses Th1 contribuant ainsi à supprimer le développement de l'inflammation intestinale (150), tout en stabilisant le phénotype Th17 (92). À l'inverse, l'inhibition de l'IL-17A chez des souris déficientes en IL-10 a entraîné une aggravation marquée de la colite, phénomène attribué à une diminution de l'activité des cellules suppressives d'origine myéloïde (155). Par ailleurs, l'IL-17A favorise l'expression de l'occludine, protéine essentielle des jonctions serrées et participe au maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale dans des modèles expérimentaux de colite (156). Ce mécanisme pourrait expliquer l'aggravation clinique observée chez des patients atteints de la MC traités par le sécukinumab (anti-IL-17A) dans un essai clinique (90).

Cet essai clinique était un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et incluant 59 patients répartis selon un ratio 2:1 entre le sécukinumab (n=39) et le placebo (n=20). L'étude a été interrompue prématurément après une analyse intermédiaire en raison de l'atteinte d'un critère de futilité. En effet, lors de l'analyse à S6, la probabilité que le sécukinumab soit supérieur au placebo n'était que de 4,4 % avec une diminution moyenne du CDAI plus marquée sous placebo (-63,1 points) que sous sécukinumab (-29,2 points). Ces données suggèrent que le traitement n'a pas démontré de bénéfice clinique par rapport au placebo.

Sur le plan de l'efficacité, non seulement le sécukinumab n'a pas permis une amélioration significative de l'activité de la maladie mais certaines analyses secondaires suggéraient même une évolution plus défavorable sous traitement en particulier chez les patients présentant des marqueurs biologiques élevés d'inflammation (CRP et/ou calprotectine fécale).

Au-delà de cette absence d'efficacité, l'étude a mis en évidence un profil de tolérance défavorable. Les événements indésirables étaient plus fréquents chez les patients traités par sécukinumab (74,4 %) que dans le groupe placebo (50 %). Les infections étaient particulièrement représentées sous anti-IL-17A survenant chez 43,6 % des patients traités contre aucun cas rapporté dans le groupe placebo. Parmi celles-ci,

plusieurs infections fongiques locales , notamment des candidoses, ont été observées exclusivement dans le groupe sécukinumab.

Les événements indésirables graves étaient également plus fréquents sous sécukinumab (17,9 % vs 15 % sous placebo) et plusieurs d'entre eux ont été jugés possiblement liés au traitement incluant des aggravations de la MC. Cette aggravation de l'activité de la MC peut s'expliquer par une altération de la signalisation via le récepteur de l'IL-17 au niveau des cellules épithéliales intestinales entraînant une diminution de la production de claudines et une fragilisation de la barrière intestinale (90) et par une exacerbation des réponses Th1 en l'absence d'IL-17A (92). Des anomalies hématologiques telles que des neutropénies (10,3 % sous sécukinumab) ont également été rapportées renforçant les inquiétudes concernant l'impact du blocage de l'IL-17 sur les mécanismes de défense de la muqueuse. (90)

Une autre étude de pharmacovigilance basée sur la base de données américaine FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) a permis de mieux caractériser ces événements indésirables. Entre 2015 et 2022, 388 cas d'événements inflammatoires gastro-intestinaux attribués aux anti-IL-17 ont été identifiés comme principales causes dont 268 cas de MICI et 120 cas de colites. Ces anti-IL-17 étaient indiqués chez des patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite axiale et ankylosante. La majorité des cas concernait le sécukinumab (89,7 %) suivi de l'ixékizumab (9,3 %) et du brodalumab (1,0 %). Les analyses de disproportionnalité ont mis en évidence un signal de sécurité statistiquement significatif pour le sécukinumab et l'ixékizumab pour l'ensemble des événements de MICI alors qu'aucun signal clair n'a été identifié pour le brodalumab. (157)

Les manifestations rapportées correspondaient majoritairement à des MICI de novo, représentant 91,2 % des cas tandis que seulement 8,8 % des patients avaient des antécédents connus de MICI. Le délai médian d'apparition des symptômes après l'introduction d'un inhibiteur de l'IL-17 était de 2,9 mois avec près de 52 % des cas survenant dans les trois premiers mois, suggérant un effet précoce du traitement sur l'homéostasie intestinale.

Sur le plan clinique, les symptômes initiaux les plus fréquents étaient la diarrhée (90,9 %), les douleurs abdominales (57,6 %), la diarrhée sanglante (51,5 %) et la fièvre (36,4 %). Les données biologiques disponibles montraient une inflammation systémique marquée avec une élévation de la CRP dans 100 % des cas rapportés, de la calprotectine fécale dans 100 % des cas et également une augmentation des marqueurs inflammatoires tels que la VS et les leucocytes dans plus de 85 % des cas. La sévérité de ces événements est soulignée par le fait que 21,7 % des cas ont nécessité une hospitalisation, 1,5 % ont été classés comme menaçant le pronostic vital et 2,3 % des cas rapportés étaient associés à un décès. L'imagerie et l'endoscopie mettaient fréquemment en évidence des lésions sévères avec notamment des ulcérations profondes dans 46,4 % des cas, une pancolite dans 20 % des cas et des perforations coliques dans 10 % des cas explorés par imagerie. (157)

Ces résultats observés expliquent le rapport bénéfice/risque défavorable et l'échec des anti-IL-17 dans les MICI par l'association à un risque accru de survenue ou d'aggravation de MICI. (90,157)

Bien que le blocage simultané de l'IL-17A et de l'IL-17F ait montré une efficacité dans des modèles expérimentaux de colite, aucun essai clinique abouti n'a confirmé son bénéfice clair dans les MICI et son développement clinique dans cette indication a été interrompu en raison d'échec et d'effets indésirables avec les inhibiteurs de l'axe IL-17. En effet, les inhibiteurs de l'axe IL-17 sont associés à un risque d'apparition ou d'aggravation de MICI (157,158) probablement lié à la perte du rôle protecteur de l'IL-17 au niveau des cellules de la barrière épithéliale intestinale (52) et sur les mécanismes immunitaires locaux. (92)

Ce manque d'essai clinique dans les MICI en ce qui concerne le bimekizumab est principalement dû au fait que les patients avec une MC ou RCH active sont souvent exclus des essais car il s'agit d'un critère d'exclusion (159) de par ce risque avéré d'apparition ou d'aggravation de MICI. (157,158)

Ces résultats suggèrent que les biothérapies ciblant l'IL-17 et son récepteur sont inadaptés dans le traitement potentiel des MICI.

L'échec du ciblage de l'IL-17 dans les MICI (157,158) a mis en évidence les limites d'une inhibition des cytokines effectrices Th17 (160) et a conduit à reconsidérer l'axe IL-23/IL-17 dans sa globalité (93,94,161) comme illustré à la figure 14. Cette remise en question a favorisé le développement de stratégies thérapeutiques agissant en amont des Th17 d'abord par le blocage simultané de l'IL-12 et de l'IL-23 via la sous-unité p40 puis par un ciblage plus sélectif de l'IL-23 seule via la sous-unité p19 marquant une étape décisive dans l'optimisation des biothérapies des MICI. (93,94)

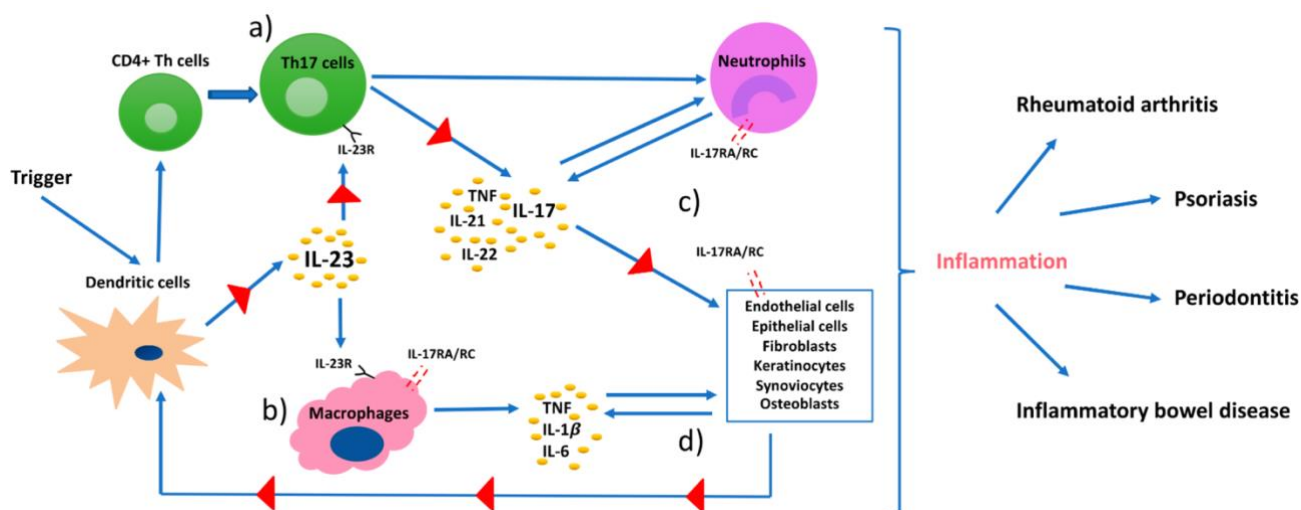


Figure 14 : Représentation schématique du modèle physiopathologique de l'axe IL-23/IL-17 (161)

Initialement, les cellules dendritiques sont activées par divers signaux tels qu'un stress environnemental ou une infection. Elles assurent la présentation de l'antigène aux LT CD4 naïfs permettant ainsi la différenciation en LT CD4 auxiliaires et libèrent de l'IL-23. Sous l'influence de l'IL-23, les Th17 produisent des cytokines pro-inflammatoires tels que le TNF, l'IL-1β et l'IL-17 (a), tandis que les macrophages génèrent du TNF, de l'IL-1β et de l'IL-6 (b). L'IL-17 agit ensuite en se liant au complexe récepteur IL-17RA/RC exprimé par les cellules cibles (c), induisant la production secondaire de médiateurs pro-inflammatoires. Ces signaux contribuent à moduler l'activité des cellules dendritiques et à instaurer une boucle de rétro-activation dépendante de l'IL-23 permettant le maintien et l'auto-entretien de la réponse inflammatoire (d). (161)

4.2 Interleukine 6 (IL-6)

Le tocilizumab et le sarilumab sont des biothérapies anti-IL-6 dirigées contre les formes solubles et membranaires des récepteurs de l'IL-6 comme illustrées à la figure 15 (162,163). Ces biothérapies ont fonctionné avec succès dans diverses pathologies inflammatoires et possèdent une AMM dans la polyarthrite rhumatoïde, la polyarthrite juvénile, le syndrome de relargage de cytokines, la maladie de Still et de Horton. (164,165)

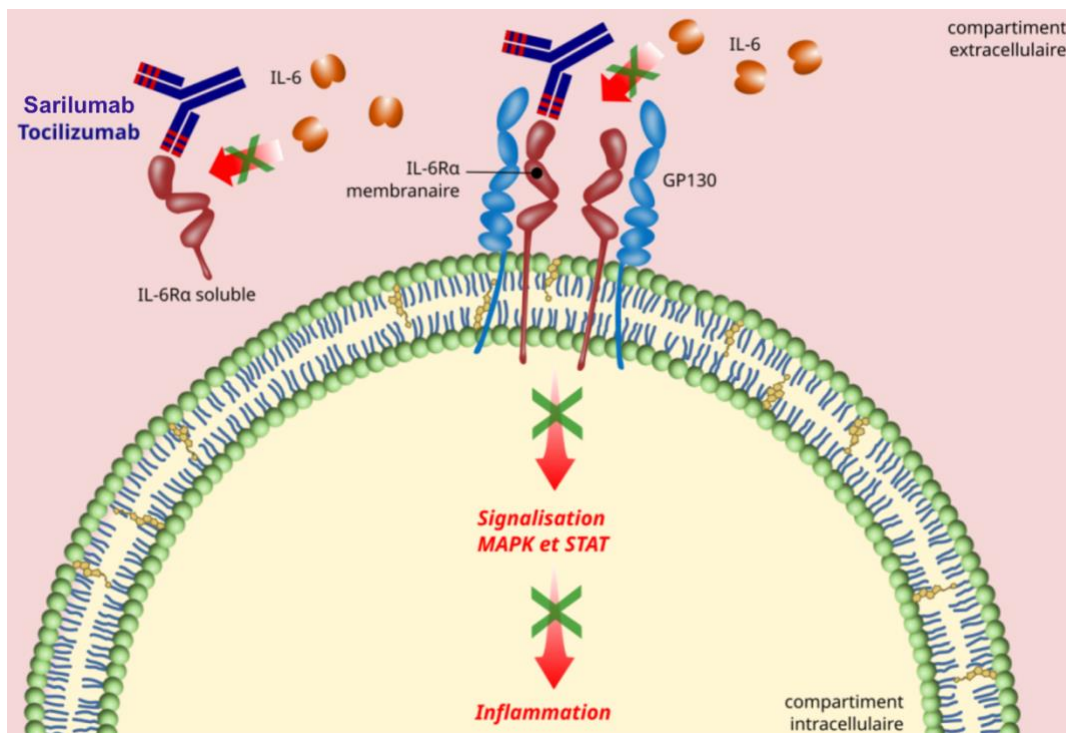


Figure 15 : Représentation schématique du mécanisme d'action des anti-IL-6 (163,164)

L'IL-6 est une cytokine pléiotrope capable d'interagir soit avec son récepteur membranaire (mIL-6R) soit avec sa forme soluble (sIL-6R) présente dans le milieu extracellulaire des cellules cibles (166). Dans l'intestin des patients atteints de MICI, la production d'IL-6 est majoritairement assurée par les cellules dendritiques, les macrophages et les LT. (54)

Contrairement au mIL-6R dont l'expression est restreinte à certains types cellulaires notamment les cellules épithéliales intestinales, le complexe formé par l'IL-6 et le sIL-6R peut interagir avec le corécepteur gp130, exprimé de manière ubiquitaire à la surface des cellules intestinales. Cette interaction conduit à l'activation intracellulaire de la voie de signalisation JAK/STAT3 (166), permettant ainsi à l'IL-6 d'exercer ses effets sur une diversité de cellules au cours de l'inflammation intestinale chronique. (167)

La trans-signalisation de l'IL-6, médiée par les complexes IL-6 – sIL-6R, favorise une activation intense des cellules immunitaires, en particulier des macrophages et des

lymphocytes T, accompagnée d'une augmentation de la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires. Cette voie stimule également des cellules non immunitaires telles que les fibroblastes, contribuant à la persistance de l'inflammation et aux phénomènes de remodelage tissulaire observés dans les MICI. Dans des modèles expérimentaux de colite, le blocage du récepteur de l'IL-6 par des anticorps neutralisants a permis d'atténuer l'inflammation intestinale chronique. Cette amélioration s'est traduite par une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires et par l'induction de l'apoptose des LT. (167)

Cependant, bien que des essais cliniques de phase II aient suggéré un bénéfice potentiel de la neutralisation de l'IL-6 ou de son récepteur par des anticorps dans la MC et RCH modérée à sévère, le blocage global de l'IL-6 n'a pas été retenu comme stratégie thérapeutique dans les MICI en raison d'un profil de tolérance jugé défavorable, en particulier sur le plan digestif. Cette problématique est clairement illustrée par l'essai de phase II ANDANTE I/II évaluant l'anticorps anti-IL-6 PF-04236921 chez des patients atteints de MC modérée à sévère réfractaire aux anti-TNF. (168)

Dans cette étude randomisée suivie d'une extension en ouvert, la fréquence globale des événements indésirables était élevée. Durant la phase d'extension, 89,5 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable et 30,4 % ont présenté au moins un événement indésirable grave. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient liés à la maladie elle-même (poussées de MC, douleurs abdominales) mais un signal de sécurité spécifique a émergé concernant les complications digestives sévères. En particulier, des abcès et des perforations gastro-intestinales ont été observés exclusivement chez des patients exposés au PF-04236921. Lors de la phase d'induction, six patients ont présenté sept événements indésirables graves de type abcès ou perforation, tous dans les groupes traités par l'anti-IL-6 alors qu'aucun événement de ce type n'a été rapporté dans le groupe placebo. Lors de l'extension en ouvert, dix patients ont présenté douze événements indésirables graves de même nature. (168)

Bien que l'interprétation causale de ces événements soit rendue complexe par le caractère transmural de la MC, par l'historique chirurgical fréquent des patients et l'absence de groupe contrôle dans l'extension, le fait que ces complications surviennent uniquement chez les patients exposés au blocage de l'IL-6 a été considéré comme un signal de sécurité préoccupant. Ce risque potentiel de perforation et d'abcès digestifs constitue un élément limitant majeur pour le développement ultérieur de cette stratégie thérapeutique. Ces complications pourraient s'expliquer par l'altération de la signalisation dépendante du mL-6R, nécessaire à la prolifération des cellules épithéliales intestinales et au maintien de l'intégrité de la fonction barrière de la muqueuse. (54,168)

Ainsi, malgré une efficacité clinique démontrée à court terme, le rapport bénéfice/risque du blocage global de l'IL-6 dans les MICI apparaît défavorable. Ces données expliquent pourquoi les anti-IL-6 n'ont pas été intégrés à l'arsenal

thérapeutique des MICI. Néanmoins, une autre approche de l'IL-6 a été établie par repositionnement de son ciblage. Cela sera détaillé par la suite dans la partie concernant les cytokines émergentes.

4.3 Interleukine 13 et 4 (IL-13 et IL-4)

Il existe 2 biothérapies anti-IL-13 autorisées sur le marché européen pour le traitement de la dermatite atopique, il s'agit du tralokinumab et du lebrikizumab. Ces deux anticorps monoclonaux se lient spécifiquement à l'IL-13 ce qui empêche leur interaction avec le complexe de récepteurs IL-13R α 1 et IL-4R α , comme illustré à la figure 16. (169–171)

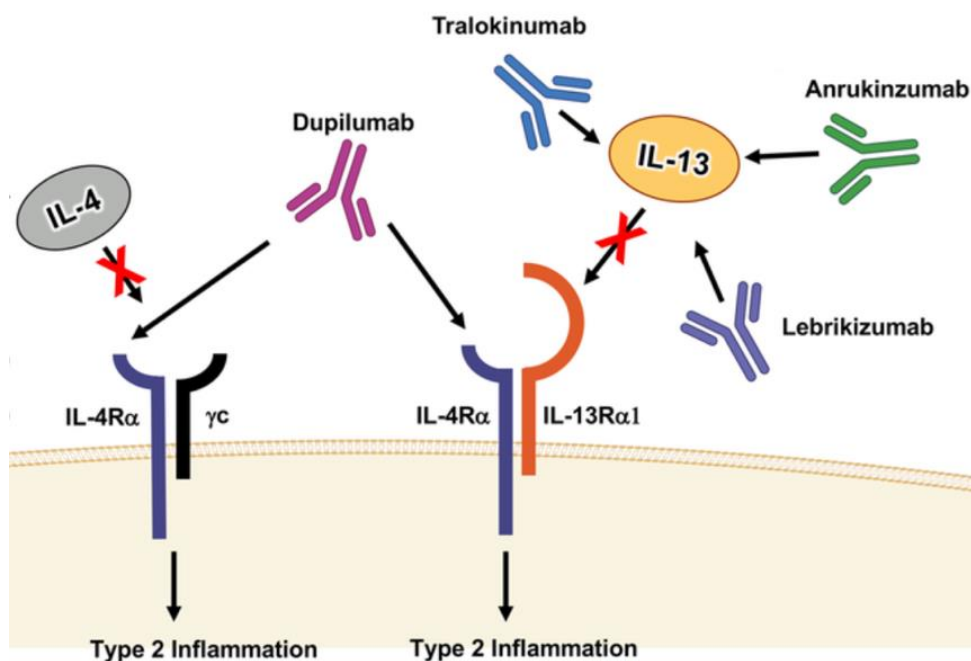


Figure 16 : Représentation schématique des antagonistes dirigés contre l'IL-4, l'IL-13 et leurs récepteurs respectifs (171)

L'IL-13 est une cytokine produite par différentes cellules immunitaires, dotée de puissantes propriétés immunomodulatrices et est majoritairement sécrétée par les cellules de type Th2 (54). Dans un modèle expérimental de colite chronique induite par le TNBS, la neutralisation de l'IL-13 a conduit à une diminution de la production de TGF- β et à une réduction de la fibrose associée (172). À l'inverse, dans un modèle murin de colite chez des souris déficientes en IL-10, l'IL-13 exerce un effet anti-inflammatoire en limitant les réponses cytokiniques médiées par l'IFN γ et l'IL-17. (54)

Chez l'homme, une augmentation de la production d'IL-13 par des cellules NKT non classiques restreintes par CD1d a été observée dans la RCH mais pas dans la MC (173). Des études fonctionnelles ont par ailleurs montré que l'IL-13 est capable d'induire l'apoptose des cellules épithéliales intestinales et d'altérer l'intégrité de la barrière muqueuse dans la RCH (174). Sur la base de ces observations, des anticorps neutralisants dirigés contre l'IL-13, notamment le tralokinumab et l'anrukinzumab

(illustrés à la figure 16), ont été évalués dans des essais cliniques chez des patients atteints de RCH. (175,176)

Concernant le tralokinumab, un essai de phase IIa, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo a été conduit chez des patients adultes atteints de RCH modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements conventionnels présentant une activité de la maladie définie par un score de Mayo total ≥ 6 . Les participants ont été randomisés pour recevoir du tralokinumab à la dose de 300 mg ou un placebo en SC toutes les deux semaines pendant une période de 12 semaines. Le critère principal d'évaluation était le taux de réponse clinique à S8. Les critères secondaires comprenaient les taux de rémission clinique et de cicatrisation de la muqueuse à S8 ainsi que l'évaluation de différents scores. À la semaine 8, le taux de réponse clinique était plus élevé dans le groupe tralokinumab (38 %) que dans le groupe placebo (33 %) sans différence statistiquement significative. En revanche, la rémission clinique était observée plus fréquemment chez les patients traités par tralokinumab avec un taux de 18 % contre 6 % dans le groupe placebo, atteignant la significativité statistique. Le taux de cicatrisation de la muqueuse était également plus élevé sous tralokinumab (32 %) que sous placebo (20 %) bien que cette différence ne soit pas significative. Les variations des scores de Mayo entre l'inclusion et la semaine 8 étaient comparables entre les deux groupes. Une amélioration plus précoce du score de Mayo partiel a toutefois été mise en évidence dès la semaine 4 chez les patients recevant le tralokinumab. Par ailleurs, le tralokinumab a présenté un profil de tolérance globalement satisfaisant tout au long de l'étude.

Dans l'ensemble, l'ajout du tralokinumab au traitement standard n'a pas permis d'améliorer significativement le taux de réponse clinique dans cette population. (175)

L'anrukinzumab a été évalué dans un autre essai clinique. Il s'agit d'une étude de phase IIa, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, chez des patients présentant une RCH active définie par un score de Mayo compris entre 4 et 9. Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'anrukinzumab par voie IV à des doses de 200 mg, 400 mg ou 600 mg ou un placebo selon un schéma comprenant 5 administrations sur une période totale de 14 semaines. Le critère principal d'évaluation était la variation du taux de calprotectine fécale par rapport à la valeur initiale à la semaine 14. Aucune des doses d'anrukinzumab n'a permis d'obtenir une diminution significative de la calprotectine fécale à S14 par rapport au placebo. L'étude a par ailleurs été marquée par un taux élevé d'arrêts prématurés en partie attribuable à une efficacité clinique insuffisante. Aucune différence significative n'a été mise en évidence également concernant l'évaluation du score de Mayo total, les taux de réponses ou rémission clinique ni concernant la cicatrisation de la muqueuse. Néanmoins, le profil de tolérance de l'anrukinzumab était comparable à celui du placebo, sans signal de sécurité particulier identifié.

Dans l'ensemble, cette étude n'a pas permis de démontrer un effet thérapeutique statistiquement significatif de l'anrukinzumab chez des patients atteints de RCH active. (176)

Ainsi, les études concernant les anti-IL-13 n'ont pas mis en évidence de bénéfice thérapeutique significatif, ce qui a justifié un arrêt des essais cliniques en phase II. (175,176)

Il existe un autre traitement de la dermatite atopique. Il s'agit du dupilumab (illustré à la figure 16). Contrairement aux anti-IL-13 seuls, il inhibe la voie de l'IL-4 via le récepteur IL-4R α / γ c et classiquement la voie de l'IL-13 via le complexe de récepteurs IL-4R α /IL-13R α (177). Il est pertinent de s'intéresser à ce traitement car l'IL-4 permet la différenciation des LT CD4 naïfs en cellules Th2, profil que l'on retrouve principalement dans les pathologies inflammatoires type dermatite atopique, asthme et RCH. (52)

Dans un modèle expérimental de colite par transfert adoptif, l'IL-4 a inhibé la différenciation des Tregs induits et en association avec le TGF β , a favorisé l'émergence de LT auxiliaires de type 9 (Th9) caractérisés par la production conjointe d'IL-9 et d'IL-10 (52,178). Par ailleurs, dans des modèles murins déficients en IL-10, la présence d'IL-4 s'est révélée nécessaire à l'installation d'une colite chronique suggérant que cette cytokine peut exercer un rôle pro-inflammatoire dans certains contextes (179).

Il n'existe aucun essai clinique de phase II ou III évaluant le dupilumab dans les MICI. Néanmoins, un cas clinique a été rapporté dans lequel l'administration du dupilumab a conduit à l'apparition d'un état inflammatoire intestinal mimant une RCH. (180)

Il existe un autre sous-type de récepteur de l'IL-13 : l'IL-13R α 2 qui lui ne forme pas de dimère (181). Le dupilumab n'inhibe pas la signalisation dépendante de l'IL-13R α 2. Bien que la fonction exacte de ce récepteur reste imparfaitement définie, l'expression muqueuse de l'IL-13R α 2 a été associée à la réponse thérapeutique dans la MC (182). Il est donc plausible que la signalisation médiée par l'IL-13R α 2 ait contribué au développement de l'état inflammatoire mimant une RCH observé dans ce cas (180). Il a été montré que le dupilumab réduit l'expression de l'ARNm de l'IL-17 or (183), chez des individus génétiquement prédisposés et présentant une immunité intestinale altérée, l'inhibition de l'IL-17 pourrait favoriser l'émergence d'une inflammation intestinale chronique (184). Cependant, les interactions moléculaires entre l'inhibition de l'IL-4R α et les réponses immunitaires de type Th17 restent toutefois à élucider. (180)

Dans le cas rapporté, le dupilumab avait été instauré pour traiter une dermatite atopique réfractaire. Une association entre dermatite atopique et RCH a déjà été décrite, ces deux pathologies partageant une polarisation de type Th2. Elles pourraient également présenter des facteurs de risque communs notamment une altération de la fonction barrière. (185)

Il convient de noter également que quatre cas de RCH ont été rapportés comme effets indésirables lors de la pharmacovigilance post-commercialisation du dupilumab dans

le traitement de l'asthme et de la dermatite atopique au Japon. Toutefois, peu de descriptions détaillées de RCH induite par les anticorps anti-IL-4R α ont été publiées. Ces cas rapportés nécessitent davantage d'études et d'essais cliniques afin de prouver l'imputabilité du dupilumab dans l'apparition ou aggravation de MICI. (180)

Ainsi, il convient que les anti-IL-13 seuls et les anti-IL-4/13 ne sont pas adaptés au traitement des MICI au vu de leur échec dans les essais cliniques de par leur inefficacité ou de par leur apparition ou aggravation de MICI.

4.4 Interleukine 1 (IL-1)

Il existe actuellement deux inhibiteurs de l'IL-1 avec une AMM présente sur le marché européen. Ils sont principalement indiqués dans des syndromes inflammatoires médiés par l'IL-1. Le canakinumab dispose d'une AMM pour plusieurs maladies auto-inflammatoires monogéniques et la maladie de Still et possède également une AMM dans l'arthrite juvénile et l'arthrite goutteuse. L'anakinra possède sensiblement les mêmes indications avec une AMM supplémentaire dans la polyarthrite rhumatoïde. (186,187)

L'anakinra est un anti-IL-1R. Il se lie de manière compétitive au récepteur IL-1RI empêchant la liaison et l'activité de l'IL-1 α et de l'IL-1 β tandis que le canakinumab est un anti-IL-1 β dirigé contre l'IL-1 β empêchant son interaction avec les récepteurs de l'IL-10. (186,187) Ces deux anticorps sont présentés sur la figure 17 ci-dessous. (188)

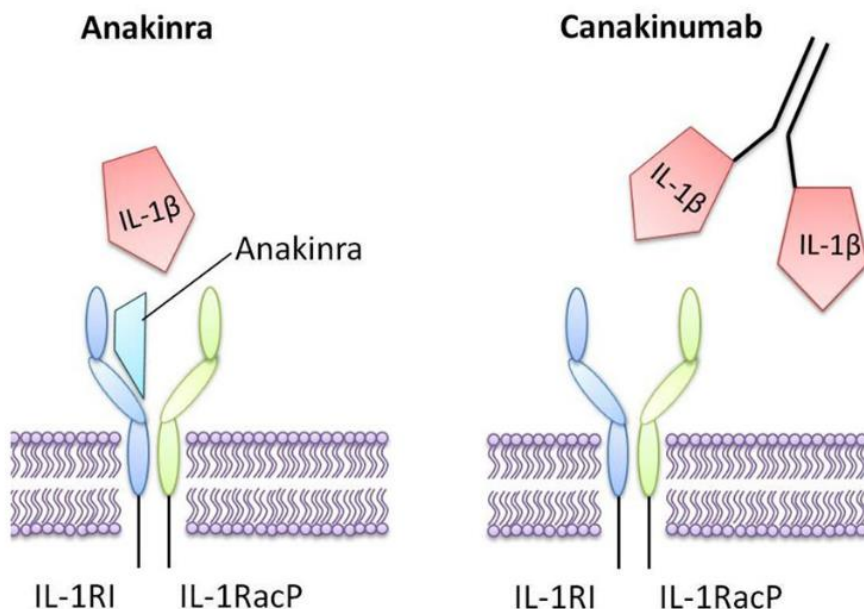


Figure 17 : Représentation schématique de l'anakinra et du canakinumab (188)

Des concentrations élevées d'IL-1 β et un déséquilibre du rapport entre l'IL-1 et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) ont été décrits au cours des phases actives de MICI (35,189). Par ailleurs, une production accrue d'IL-1 β a été rapportée chez des nourrissons atteints de MICI présentant des anomalies de la voie de

signalisation de l'IL-10 (190). Dans ce contexte, l'IL-1 β est principalement produite par les neutrophiles et les macrophages et son induction dépend de l'activation de l'inflammasome NLRP3 ainsi que de l'activité de caspases. (190,191)

Sur le plan fonctionnel, les cytokines l'IL-1 α et IL-1 β favorisent le recrutement des neutrophiles et participent à l'activation de différentes populations immunitaires incluant les ILC, les macrophages et les LT CD4 en particulier les cellules Th17 dépendantes de l'IL-23 (190,192,193). En outre, l'IL-1 est capable d'altérer la fonction de la barrière intestinale en augmentant la perméabilité des jonctions serrées via l'activation de NF- κ B et MLCK conduisant à une diminution de l'intégrité épithéliale dans des modèles expérimentaux de colite. (194)

L'inhibition de l'activité de l'IL-1 dans des modèles expérimentaux de colite s'est traduite par une atténuation de l'inflammation colique et par une réduction du risque de carcinogenèse associée à l'inflammation (35). De plus, des approches transcriptomiques globales et à l'échelle unicellulaire ont mis en évidence la présence de neutrophiles et de fibroblastes dépendants de l'IL-1 chez des patients atteints de MICI résistants aux traitements, suggérant que le ciblage de cette voie pourrait représenter une option thérapeutique pertinente (195). Le blocage du récepteur de l'IL-1 par l'anakinra a permis de diminuer l'activité de la colite dans des modèles murins (196,197). De ce fait, un essai clinique a été réalisé. Cet essai a évalué l'intérêt d'ajouter une inhibition de l'IL-1 à la prise en charge de la RCH aiguë sévère chez des patients hospitalisés. Il s'agit d'un essai de phase II, multicentrique, randomisé (1:1) en double aveugle, contrôlé par placebo dans lequel l'anakinra était administrée sur une courte durée en association aux corticoïdes IV. Le critère principal de jugement était la nécessité d'un traitement de secours (influximab/ciclosporine) ou chirurgical (colectomie) dans les 10 jours suivant le début des corticoïdes IV. 113 patients ont été randomisés (55 dans le groupe placebo et 58 dans le groupe anakinra). Les résultats n'ont pas montré de réduction du recours au traitement de secours. Au contraire, la proportion de patients nécessitant un traitement de secours à J10 était plus élevée dans le groupe anakinra (43 %) que dans le groupe placebo (26 %) sans atteindre la significativité statistique. De même, la fréquence de colectomie à J98 était numériquement plus importante sous anakinra (11 %) que sous placebo (4 %) là encore sans différence statistiquement significative. Les modèles d'analyse ne suggéraient pas de probabilité de réduction du recours au traitement de secours ou à la chirurgie avec l'anakinra, ce qui a conduit à un arrêt prématuré pour futilité.

Sur le plan de la tolérance, l'essai ne rapportait pas de signal de sécurité majeur attribuable à l'anakinra. Les événements indésirables étaient même rapportés comme plus fréquents dans le bras placebo, l'événement le plus courant étant l'aggravation de la RCH. Ainsi, dans un contexte de MICI sévère (RCH aiguë), le blocage de l'IL-1 par l'anakinra ne se traduit pas par un bénéfice clinique et ne s'impose pas comme une cible thérapeutique pertinente dans cette indication. (198)

À l'inverse, une étude rétrospective monocentrique a exploré le canakinumab chez des enfants atteints de maladies inflammatoires intestinales pédiatriques de survenue très précoce (diagnostic < 6 ans) présentant un phénotype auto-inflammatoire (fièvres

récurrentes, manifestations extra-digestives, hyper-inflammation biologique) sans anomalie monogénique identifiée. 19 patients ont été analysés : 47 % avaient un début infantile (< 1 an), 58 % des patients présentaient une MICI non classée contre 42 % avec une MC. Le canakinumab était utilisé en biothérapie de première intention chez 37 % des patients et dans 74 % des cas, en thérapie combinée (donc non strictement attribuable au seul canakinumab). À 6 mois, une réponse clinique (sur scores pédiatriques PCDAI/PUCAI) était rapportée chez 17/19 patients (89 %) et une rémission clinique chez 6/19 (32 %). L'étude décrit également une amélioration des marqueurs inflammatoires et du phénotype systémique : disparition de la fièvre chez 17 des 19 patients à 6 mois, diminution de la CRP (de 3,8 à 0,5 mg/dL) et de la VS (de 54 à 19 mm/h). Les hospitalisations ont également diminué (16/19 hospitalisés dans les 6 mois avant l'instauration du traitement contre 9/19 dans les 6 mois post-initiation) avec une réduction de la durée médiane de séjour (de 11 jours à 0). Concernant la sécurité, les auteurs rapportent une bonne tolérance globale avec une douleur au point d'injection chez 2 patients. Six événements sérieux ayant conduit à l'hospitalisation sont survenus chez 5 patients dont 4 hospitalisations pour infections (notamment deux pour *Clostridium difficile* et deux pour gastroentérites infectieuses), une occlusion sur bride et une lithiase obstructive. Aucun événement n'a entraîné l'arrêt du traitement et aucun n'a été jugé clairement imputable au canakinumab.

Ces résultats suggèrent que le ciblage de l'IL-1 β peut être pertinent chez une minorité de patients atteints de maladies inflammatoires intestinales de survenue très précoce au profil auto-inflammatoire mais ils ne permettent pas de recommander cette stratégie dans les MICI dites classiques car il s'agit d'un étude rétrospective avec un petit effectif sans groupe contrôle avec des doses non standardisées et surtout avec un usage très fréquent en association (74 %) ce qui limite fortement l'attribution causale de l'efficacité du canakinumab. (199)

L'inhibition de l'IL-1 n'a pas été intégrée à l'arsenal thérapeutique standard de MICI principalement pour deux raisons. D'une part, dans une situation de MICI sévère comme la RCH aiguë sévère, l'ajout d'anakinra aux corticoïdes IV ne réduit pas le recours au traitement de secours ni à la colectomie et l'essai a été arrêté pour futilité. D'autre part, les données positives disponibles concernent surtout des sous-groupes comme ceux avec MICI pédiatriques, reposant sur des séries non contrôlées et non directement extrapolables aux MICI communes. Ainsi l'IL-1 apparaît davantage comme une cible de médecine de précision que comme une cible universelle dans les MICI. (198,199)

4.5 Interleukine 12 et 23 (IL-12 et IL-23)

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et à l'IL-23 tandis que le risankizumab, le guselkumab et le mirikizumab sont des anticorps dirigés contre la sous-unité p19 de l'IL-23. La première indication de ces trois premiers traitements, autorisait sur le marché européen concernait le psoriasis (200–202). Le mirikizumab, à la différence de ces trois premiers traitements, a été

lancé d'emblée dans les MICI (143). Le mécanisme d'action de ces anticorps est illustré à la figure 18 ci-dessous. (203)

Une augmentation de la production de l'hétérodimère de l'IL-12 (p35/p40) a été observée au sein des cellules mononucléées de la lamina propria chez les patients atteints de la MC alors qu'aucune élévation comparable n'a été mise en évidence dans la RCH. (204)

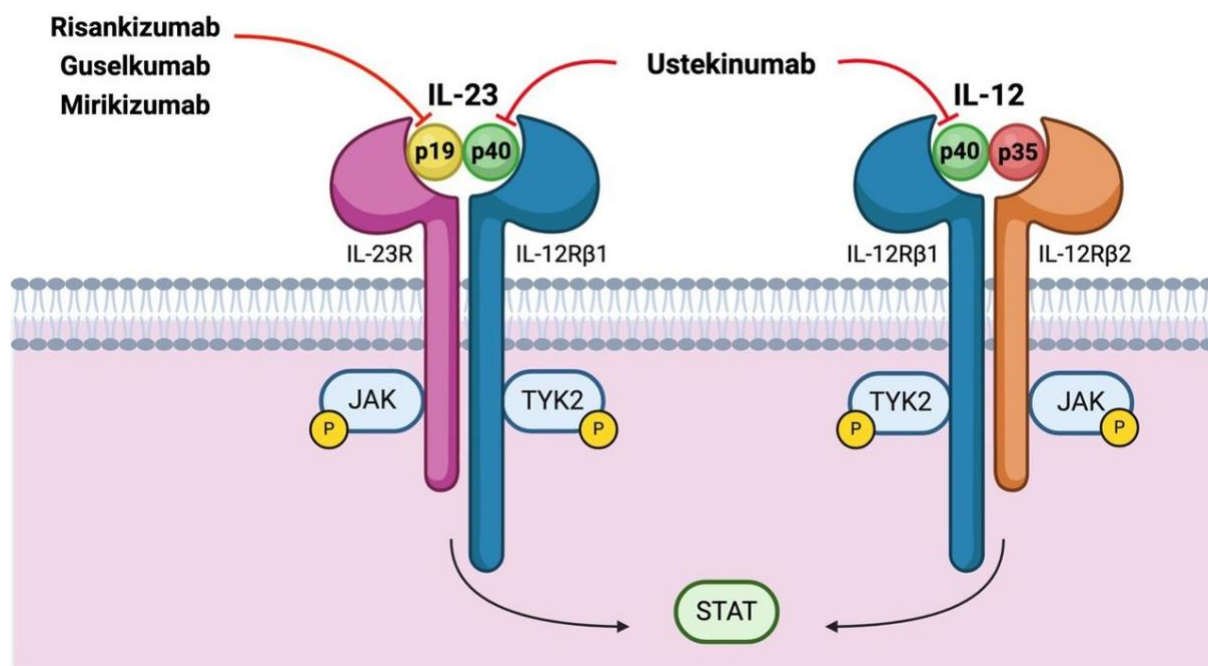


Figure 18 : Représentation schématique des anticorps anti-IL-12/23 et de leurs mécanismes d'action (203)

Dans plusieurs modèles expérimentaux de colite, l'inactivation génétique ou la neutralisation par anticorps de la sous-unité p40 a permis de réduire significativement l'activité inflammatoire, suggérant initialement un rôle central des Th1 dépendant de l'IL-12 dans la régulation de la colite. (35)

Cependant, l'identification ultérieure de l'IL-23 en tant qu'hétérodimère distinct composé des sous-unités p19 et p40 a profondément modifié cette interprétation.

Il est alors apparu que les effets thérapeutiques observés lors du blocage de p40 étaient principalement liés à l'inhibition de l'IL-23 plutôt qu'à celle de l'IL-12 elle-même (205–207). En accord avec cette hypothèse, la déficience en p35, sous-unité spécifique de l'IL-12, n'a montré qu'un impact limité sur la sévérité de la colite dans plusieurs modèles expérimentaux. (54)

Chez l'Homme, une augmentation de la production d'IL-23 par les macrophages de la lamina propria a été mise en évidence dans les MICI. L'importance clinique de ces observations est étayée par de nombreux essais cliniques démontrant l'efficacité du blocage de l'IL-23, soit par la neutralisation conjointe de l'IL-12 et de l'IL-23 via la sous-

unité p40 (ustekinumab) soit par l'inhibition spécifique de la sous-unité p19 de l'IL-23 (risankizumab, mirikizumab ou guselkumab) dans le traitement des MICI. (208–210)

Ainsi, de la même manière à ce qui est observé dans le psoriasis, le ciblage thérapeutique de l'IL-23 représente une avancée majeure dans la prise en charge des MICI (54). C'est pourquoi l'ustekinumab, le risankizumab, le guselkumab ont obtenu une extension de leur AMM dans les MICI (141,142,144).

Au terme de cette partie, un point ressort nettement : les cytokines qui constituent des cibles thérapeutiques robustes dans d'autres maladies inflammatoires ne se traduisent pas forcément par un bénéfice dans les MICI. Cette absence de transposabilité n'est pas un simple échec de stratégie mais nous renseigne sur le fonctionnement de la physiopathologie des MICI. Dans l'intestin, la réponse immunitaire est indissociable de fonctions essentielles de l'organe telles que le maintien de la barrière épithéliale, la tolérance vis-à-vis du microbiote, le contrôle de l'invasion microbienne et la réparation tissulaire. Ainsi, une même cytokine peut être selon le tissu et le contexte, un amplificateur de l'inflammation, un facteur de protection de la barrière ou un acteur de l'homéostasie. Cela explique que le blocage de voies très pertinentes au niveau de la peau ou au niveau articulaire puisse, au niveau intestinal, perdre son efficacité voir déséquilibrer un système déjà fragile avec un rapport bénéfice/risque défavorable.

Ces résultats contrastés mettent aussi en lumière la complexité et l'hétérogénéité des MICI. L'inflammation intestinale n'est pas monolithique : elle reflète une combinaison variable de mécanismes immunitaires (réponses effectrices Th, inflammation, dysfonction de l'épithélium, signaux microbiens) dont le poids relatif diffère d'un patient à l'autre et d'un stade à l'autre de la maladie. Dans ce contexte, l'échec de certains traitements ciblant une cytokine de manière globale ou uniforme ne signifie pas que cette cytokine n'intervient pas dans les MICI. Il reflète plutôt le fait que plusieurs voies inflammatoires peuvent se compenser entre elles, que certaines cytokines peuvent avoir des effets protecteurs selon le contexte intestinal et que les réponses immunitaires peuvent être différentes entre les patients. À l'inverse, lorsque le ciblage thérapeutique concerne une voie réellement centrale dans la physiopathologie intestinale, son inhibition peut modifier de façon significative l'évolution de l'inflammation et se traduire par un bénéfice clinique.

Sur le plan conceptuel, cette partie souligne donc trois idées. D'abord, la pertinence d'une cible dans les MICI dépend non seulement de sa place dans l'inflammation mais aussi de son impact sur la barrière intestinale et sur le microbiote. Ensuite, elle renforce la nécessité d'une approche plus précise, fondée sur l'identification de profils (biomarqueurs, signatures tissulaires, contextes, stades évolutifs) plutôt que sur une simple analogie avec d'autres pathologies inflammatoires. Enfin, elle rappelle que l'objectif thérapeutique n'est pas uniquement de réduire l'inflammation mais de restaurer un équilibre fonctionnel entre l'immunité, l'épithélium et le microbiote, condition indispensable à une rémission durable.

Dans cette continuité, l'ensemble de ces résultats souligne la nécessité d'explorer des cibles alternatives, plus étroitement liées à la physiopathologie intestinale ce qui motive l'intérêt porté aux cytokines émergentes développées dans la partie suivante.

5 Cytokines émergentes : nouvelles cibles prometteuses dans les MICI

Beaucoup de cytokines ont été testées dans les MICI, certaines avec beaucoup de réussite tandis que d'autres sont à l'origine de résultats plus contrastés voir des échecs (figure 19).

Status of therapies in IBD	Cytokine family							
	IL-1 family	β -Common chain	γ -Common chain	IL-6 family	IL-10 family	IL-12 family	Interferon family	TNF superfamily
Blockers approved	NA	NA	NA	NA	NA	IL-12p40, IL-23p19	NA	TNF
Blockers in advanced trials	NA	NA	NA	sIL-6R	NA	NA	-	TL1A
Blockers not yet clinically tested	IL-18, IL-33, IL-37, IL-38	IL-3, IL-5	IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	IL-27, OSM	IL-19, IL-20, IL-24, IL-26	IL-27, IL-35	IL-28, IL-29	LIGHT, CD70
Unclear or negative effect of blockade	IL-1, IL-36	GM-CSF	IL-2	IL-6, IL-11	IL-10, IL-22	NA	IFN α , IFN β , IFN γ	NA

Figure 19 : Aperçu des cytokines ciblées dans les MICI (54)

La présente partie se propose d'examiner des cytokines émergentes, leur rôle physiopathologique dans les MICI et leur intérêt potentiel dans la prise en charge et dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

5.1 TL1A

5.1.1 Généralités

TL1A (TNF-like ligand 1A) est une cytokine de la superfamille du TNF codée par le gène TNFSF15, identifiée comme ligand de DR3 et impliquée dans l'immunité de la muqueuse intestinale (211). Son récepteur fonctionnel est DR3 (TNFRSF25), un récepteur de type TNF comportant un domaine de mort impliqué dans l'inflammation et l'apoptose (211,212). TL1A peut aussi être capté par un récepteur soluble leurre, DcR3 (TR6/TNFRSF6B), capable de limiter l'activation de DR3 en entrant en compétition avec celui-ci vis-à-vis du ligand TL1A (211,213). Sur le plan structural et fonctionnel, TL1A existe sous forme membranaire et sous forme soluble, ce qui permet une signalisation au contact cellulaire ou à distance dans un tissu inflammatoire (214). Dans les MICI, TL1A agit surtout comme un costimulateur : il renforce une réponse immune déjà engagée plutôt que d'initier seul une inflammation (211,215). Cette propriété de costimulation explique pourquoi le TL1A peut booster des réponses lymphocytaires même quand la stimulation antigénique est faible ou intermittente, situation potentiellement présente dans l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale (211).

Dans les MICI, les expressions de TL1A et DR3 sont augmentées dans les lésions inflammatoires aussi bien dans la RCH que dans la MC comparativement aux tissus sains, avec des niveaux intermédiaires dans les tissus non atteints (214). TL1A a été décrit dans les MICI comme une cytokine associée à un profil Th1, ce qui a orienté très tôt l'intérêt vers son rôle fonctionnel au sein des lésions (215). Les CPA dont les macrophages et les cellules dendritiques sont les sources principales de TL1A

lorsqu'elles sont stimulées par des cytokines et/ou des signaux microbiens (216). Néanmoins dans des conditions inflammatoires, TL1A peut aussi être détectée dans un ensemble plus large de cellules recrutées/activées incluant les LT CD4, les ILC, les Tregs, les plasmocytes, ce qui reflète l'activation tissulaire globale (217,218). DR3 est surtout exprimé par des cellules lymphoïdes activées tels que les LT CD4, LTCD8, NKT, NK, LB mais aussi par des populations d'ILC et de Tregs, ce qui place la voie TL1A-DR3 à l'intersection entre l'immunité innée et adaptative (216), comme illustrée à la figure 20. (219)

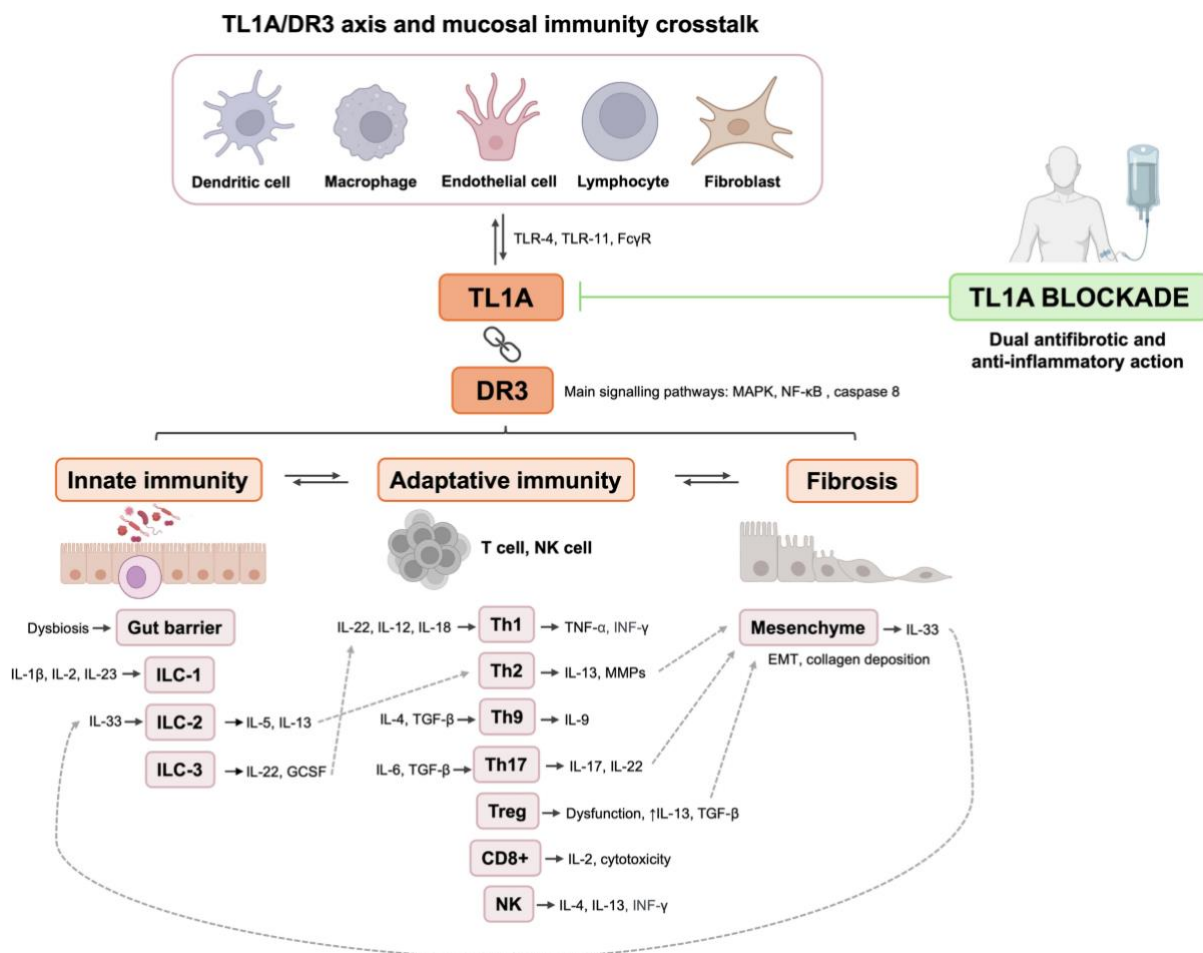


Figure 20 : Représentation schématique de l'axe TL1A-DR3 (219)

5.1.2 Rôle de l'axe TL1A-DR3

L'interaction de TL1A avec son récepteur DR3 renforce l'activation des LT menant à l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (211,215,220). Il en résulte une activation des voies de signalisation intracellulaire telles que NF-κB et MAPK, renforçant l'activation et la persistance des voies effectrices associées Th1/Th17 avec une augmentation de médiateurs typiquement impliqués dans les MICI tels que l'IFN-γ, l'IL-17 et le TNFα, favorisant la chronicité de l'inflammation (214,218). Des modèles murins ont montré que le TL1A peut moduler à la fois des réponses Th1 et Th17 dans des colites chroniques, ce qui renforce son rôle dans les MICI (216). TL1A influence aussi l'équilibre Tregs vs effecteurs avec l'idée que de faibles niveaux de TL1A préservent les fonctions suppressives des Tregs tandis qu'un excès de TL1A

rend les effecteurs moins contrôlables par les Tregs, favorisant l'état inflammatoire (221,222). Sur la barrière épithéliale, une activation excessive de TL1A est associée à des altérations de l'intégrité épithéliale et à une augmentation de la translocation microbienne dans des approches expérimentales (223).

En parallèle, la voie TL1A-DR3 a aussi été décrite comme pouvant contribuer à des mécanismes de récupération après des lésions aiguës de la muqueuse via des boucles régulatrices. TL1A peut renforcer la prolifération et la fonction suppressive des Treg avec une augmentation de cytokines régulatrices dans certains contextes de réparation (218). Il possède également un rôle via les ILC3 DR3+, avec stimulation d'IL-22, cytokine associée à la protection de la barrière intestinale et à des fonctions antimicrobiennes (224–226). Cette production d'IL-22 peut être amplifiée lorsque TL1A agit en synergie avec l'IL-23, synergie fortement modulée par des signaux issus du microbiote (226–228). Ainsi quand l'axe TL1A-DR3 est fortement activé dans les lésions, la voie devient un amplificateur puissant des circuits inflammatoires de la muqueuse intestinale (218).

5.1.3 Pertinence du TL1A dans les MICI

Le premier argument est la cohérence tissulaire : TL1A et DR3 sont abondants dans les lésions actives des patients atteints de la MC et de la RCH, ce qui rend la voie actionnable biologiquement. Le deuxième argument est génétique : l'existence de polymorphismes de TNFSF15 modifiant le risque renforce l'idée d'un rôle causal ou au minimum structurant dans certains phénotypes de MICI (214). Le troisième argument est biologique : le blocage de TL1A par des anticorps (figure 21) s'accompagne d'une modulation des phénotypes Th1 et Th17 suggérant que la voie TL1A-DR3 renforce ces phénotypes inflammatoires chez l'humain (229,230). Ces éléments nourrissent aussi une logique de stratification dans le cadre du ciblage de TL1A (231).

En résumé, tous ces arguments prouvent qu'il est pertinent de s'intéresser de plus près à cette cible thérapeutique, espoir de traitement dans les MICI.

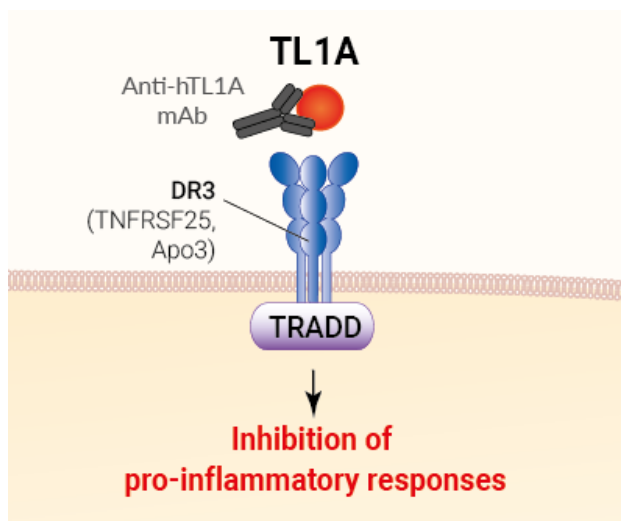


Figure 21 : Représentation schématique du mécanisme d'action des anticorps anti-TL1A (230)

5.1.4 TL1A et fibrose intestinale

TL1A est intéressant parce qu'il ne se limite pas à l'inflammation : il peut aussi participer à des mécanismes liés au remodelage et à la fibrose intestinale. Des travaux rapportés relient TL1A à l'activation fibroblastique et à l'augmentation de production de matrice dont le collagène, reliant la voie à des processus pro-fibrotiques (214).

Dans certains modèles, la surexpression de TL1A est associée à une hypertrophie de la musculature avec fibrose mais aussi à une élévation de médiateurs pro-fibrotiques dans la muqueuse intestinale (IL-13, IL-17A et le TGF β 1) (218,232,233). Le TL1A agirait via une activation stromale en augmentant la synthèse de collagène, l'expression de marqueurs contractiles tels que l' α -SMA et une migration de fibroblastes accrue. De plus, lors du blocage de TL1A dans des approches expérimentales, on observe une diminution de la progression de la fibrose par inhibition de médiateurs fibrotiques clés (234,235).

5.1.5 Anti-TL1A : molécules évaluées et phases d'essais cliniques

5.1.5.1 PF-06480605 / RVT-3101

PF-06480605 est un anticorps anti-TL1A pour lequel on dispose de données publiées grâce à l'essai TUSCANY. TUSCANY (NCT02840721) est une phase IIa ouverte de 50 patients en RCH modérée à sévère avec 500 mg IV toutes les 2 semaines pour 7 doses au total. Le critère d'efficacité principal est une amélioration endoscopique à la semaine 14 (S14). Le taux d'amélioration endoscopique rapporté est de 38,2 % à S14 avec une rémission clinique de 24 % et une rémission endoscopique de 10 %. On observe également une augmentation de sTL1A interprétée comme stabilisation du ligand après liaison à l'anticorps. Dans TUSCANY, 82 % des patients développent des anticorps anti-médicaments avec 10 % d'anticorps neutralisants, sans impact sur les concentrations cibles (236,237). Un point fort de TUSCANY est l'analyse multiomique : la réponse endoscopique est associée à une baisse de signatures Th1/Th17 (transcrits IL-1 β , IL-23A, IFN γ) et à une baisse d'IL-17A circulante (229,237).

La phase IIb TUSCANY-2 (NCT04090411) est listée comme un essai SC (induction pendant 12 semaines puis maintenance pendant 40 semaines) à différentes doses mensuelles (50, 150 ou 450 mg ou placebo) avec un critère principal de rémission clinique à S14 en RCH chez 245 patients. Une amélioration clinique précoce a été observée chez les patients traités. Dès la semaine 2, une diminution significative des rectorragies a été rapportée avec 34 % de patients sous traitement ne présentant plus de saignement rectal contre 20 % dans le groupe placebo. La fréquence des selles s'est également améliorée de manière progressive au cours de la phase d'induction avec environ 60 % des patients traités atteignant une fréquence des selles normale ou augmentée de 1 à 2 selles en plus du nombre habituel, aux semaines 12, contre 40 % dans le groupe placebo. Les taux de rémission symptomatique étaient systématiquement plus élevés dans les groupes de patients traités que dans le groupe placebo, dès la semaine 2 (17,5 % contre 8,9 %) et atteignaient 52 % contre 31,1 % à la semaine 14. Les résultats histologiques et endoscopiques ont également corroboré

ces bénéfiques cliniques. Sur le plan de la tolérance, le profil de sécurité s'est révélé globalement favorable. Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 48 % des patients durant la phase d'induction. Sur 245 patients, dix événements indésirables graves sont survenus au cours de cette période dont seulement deux ont été considérés comme liés au traitement. (238,239)

5.1.5.2 Tulisokibart (MK-7240 / PRA023)

ARTEMIS-UC (NCT04996797) est listé comme une phase II dans la RCH dans une cohorte 1 de 135 patients selon un ratio 1:1 avec induction IV à 1000 mg à S0 puis 500 mg à S2, S6 et S10 versus placebo et un critère principal de rémission clinique à S12. Les résultats disponibles indiquent une rémission clinique à S12 significativement plus fréquente sous PRA023 que sous placebo (26 % vs 1 %). Des critères secondaires (rémission symptomatique, cicatrisation de la muqueuse, réponse IBDQ) ont été atteints dans ces données avec des bénéfices significatifs. Un point original d'ARTEMIS-UC est l'intégration d'un outil génétique pour une approche de médecine de précision. Cet outil permet de repérer les patients avec un profil TL1A dominant (présence de polymorphismes du gène TNFSF15) et donc ceux qui ont le plus de chances de répondre aux anticorps anti-TL1A (tulisokibart).

Une sous-analyse a été réalisée afin de savoir si la rémission clinique est plus importante dans le groupe positif au test génétique. Parmi les 135 participants de la cohorte 1, seuls les patients positifs au test génétique sont inclus dans cette analyse. À ces personnes, viennent s'ajouter d'autres participants, également positifs au test mais provenant d'une autre cohorte, la cohorte 2. Au total, 150 patients présentant un test génétique positif ont été randomisés selon un ratio 1:1. Les résultats indiquent une rémission clinique plus importante dans le groupe de patients traités par tulisokibart versus placebo (32 % vs 11 %) à 12 semaines.

Ainsi la rémission clinique est donc plus importante chez les patients positifs au test. Cette sous-analyse vient confirmer l'idée d'une médecine ciblée. (231,240)

Une phase III dans la RCH (NCT06052059) est listée avec induction IV puis maintenance SC et des critères à S12 (induction) et à S52 (maintenance) (218).

Dans la MC, APOLLO-CD (NCT05013905) est listé comme une phase IIa avec un critère principal d'amélioration endoscopique à S12. Une phase III dans la MC (NCT06430801) est également listée avec des critères cliniques et endoscopiques à S12 et S52 (218).

5.1.5.3 Duvakitug (TEV-48754)

RELIEVE UCCD (NCT05499130) est listé comme une phase IIb avec des patients ayant la RCH ou la MC évaluant TEV-48754 en SC versus placebo.

Le schéma correspond à une dose de charge à 2250 mg en SC puis 450 mg en SC toutes les deux semaines ou 900 mg toutes les deux semaines, versus placebo.

Dans la cohorte RCH, la rémission clinique à S14 est rapportée à 36 % (450 mg) et à 48 % (900 mg) contre 20 % sous placebo.

Dans la cohorte MC, le critère principal est une réponse endoscopique à S14, rapportée à 26 % (450 mg) et 48 % (900 mg) contre 13 % sous placebo (241–243).

L'extension RELIEVE UCCD LTE (NCT05668013) est listée comme suivi avec ces mêmes critères à S44 (218).

TL1A apparaît comme une cytokine émergente particulièrement pertinente dans les MICI en raison de son rôle d'amplificateur des réponses inflammatoires au niveau de la muqueuse et de son implication dans des mécanismes de fibrose notamment dans la MC. Les résultats encourageants des essais cliniques de phase II et le développement en cours de phase III soutiennent le potentiel thérapeutique du ciblage de TL1A. Cependant, des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer son efficacité à long terme, sa sécurité et son positionnement dans l'arsenal thérapeutique des MICI.

5.2 Interleukine (IL-6)

Comme discuté dans la partie précédente, le blocage global non sélectif de l'IL-6 a montré ses limites dans le traitement des MICI en tant qu'approche thérapeutique non adaptée. Néanmoins, une compréhension plus fine des mécanismes de signalisation de l'IL-6 a permis de trouver une autre stratégie plus intéressante en pratique pour le traitement des MICI. (54)

Dans plusieurs études, la voie de trans-signalisation est décrite comme étant pro-inflammatoire tandis que la voie de signalisation classique participe à des fonctions plus régénératives et protectrices selon le contexte tissulaire. (244)

Il a donc été proposé de bloquer sélectivement la trans-signalisation de l'IL-6 (complexe IL-6 – sIL-6R) afin de diminuer l'inflammation sans altérer la signalisation classique via le mIL-6R afin de conserver l'homéostasie tissulaire. (166)

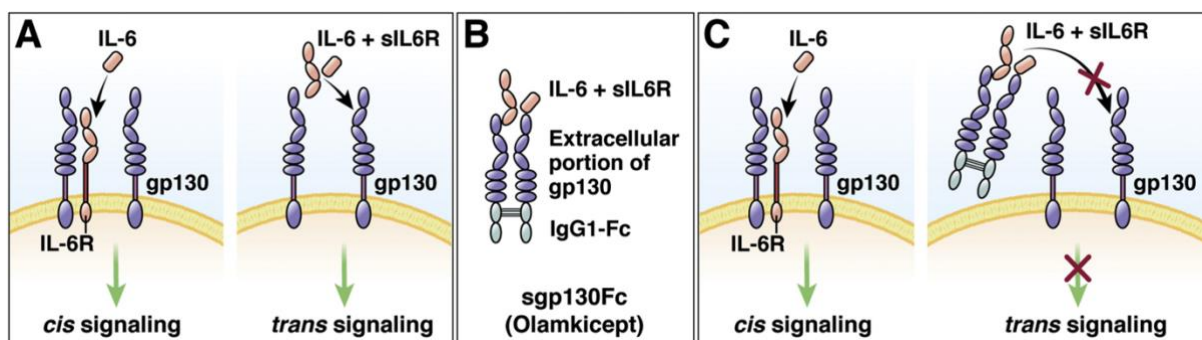


Figure 22 : Représentation schématique de la signalisation de l'IL-6 et de l'olamkicept (245)

(A) L'IL-6 peut se lier directement à son récepteur membranaire ce qui déclenche la cis-signalisation (signalisation classique) tandis que l'IL-6 associée au récepteur soluble (sIL-6R) peut se lier à la gp130 exprimée de manière ubiquitaire et activer la trans-signalisation. (B,C) L'olamkicept (sgp130Fc) se lie uniquement au complexe IL-6/sIL-6R (B) ce qui bloque spécifiquement la trans-signalisation (C) tout en préservant la signalisation classique.

L'olamkicept est une protéine de fusion sgp130Fc, inhibiteur spécifique de la trans-signalisation de l'IL-6 par sa liaison au complexe IL-6/sIL-6R ce qui empêche son interaction avec gp130 (illustré à la figure 22) (245). Il est donc intéressant de voir les résultats d'essais cliniques concernant ce blocage sélectif afin d'évaluer ou non, la survenue d'effets indésirables graves tels que des abcès ou des perforations intestinales comme avec les inhibiteurs non sélectifs de l'IL-6. (246)

5.2.1 Étude FUTURE : inhibition sélective de la trans-signalisation de l'IL-6 par l'olamkicept dans les MICI

L'étude FUTURE est un essai clinique de phase IIa prospectif et ouvert dont l'objectif principal était d'évaluer l'engagement de la cible, les effets moléculaires, la tolérance et le signal clinique d'une inhibition sélective de la trans-signalisation de l'IL-6 par l'olamkicept chez des patients atteints de MICI actives. 16 patients dont 9 atteints de RCH et 7 atteints de MC avec une MICI modérée à sévère et en échec de traitements conventionnels ont été inclus. L'ensemble des patients a reçu l'olamkicept à la dose de 600 mg IV toutes les 2 semaines pendant 12 semaines. Le protocole comportait une évaluation clinique et endoscopique régulière associée à des prises de sang et biopsies sigmoïdiennes afin de documenter les effets pharmacodynamiques du traitement. (247)

5.2.1.1 Résultats cliniques

Sur le plan clinique, un signal d'efficacité a été observé. À la semaine 14, 44 % des patients (7/16) présentaient une réponse clinique, définie par une diminution significative des scores d'activité Mayo pour la RCH et CDAI pour la MC. Une rémission clinique a été obtenue chez 19 % des patients (3/16) dont 2 atteints de RCH et 1 de la MC. Cette rémission clinique était associée à une rémission endoscopique suggérant une amélioration objective de l'inflammation de la muqueuse. Par ailleurs, une réponse endoscopique a été observée chez 37,5 % des patients et la majorité des patients répondeurs présentaient également une amélioration biologique via une diminution des marqueurs inflammatoires tels que la CRP et la calprotectine fécale. (247)

5.2.1.2 Résultats biologiques et mécanisme

L'apport majeur de l'étude FUTURE réside dans la démonstration d'un engagement de la voie cible *in vivo*. Dès les premières heures suivant l'administration, une inhibition de la phosphorylation de STAT3 était observée dans le sang, confirmant le blocage effectif de la trans-signalisation de l'IL-6. Cette inhibition a persisté tout au long de la période de traitement. (247)

Au niveau de la muqueuse, les effets étaient plus tardifs mais particulièrement marqués chez les patients en rémission. Une diminution significative de la phosphorylation de STAT3 dans la *lamina propria* était observée, plus prononcée chez

les patients en rémission que chez les non répondeurs. Cette inhibition s'accompagnait d'une réduction de l'expression de gènes pro-inflammatoires (notamment TNF, IL1A, IL1B, IL8, REG1A, LILRA).

Les analyses transcriptomiques ont également mis en évidence une signature transcriptionnelle spécifique de l'olamkicept distincte de celles observées sous anti-TNF ou anti-intégrine. Cette signature était notamment caractérisée par une modulation de voie impliquée dans la dégranulation des neutrophiles et la signalisation inflammatoire, suggérant un mode d'action original par rapport aux autres biothérapies existantes. (247)

5.2.1.3 Tolérance et interprétation

Sur le plan de la sécurité, l'olamkicept a été globalement bien toléré dans cette cohorte. Les événements indésirables rapportés étaient majoritairement non spécifiques et aucun signal d'immunosuppression sévère, d'infection grave ou de perforation intestinal n'a été observé. (247)

Ces résultats ont constitué le fondement rationnel pour la poursuite du développement clinique de l'olamkicept dans des essais en particulier dans la RCH.

5.2.2 Étude de phase II randomisée dans la RCH : validation clinique du ciblage de la trans-signalisation de l'IL-6

À la suite de l'étude FUTURE, une étude de phase II randomisée a été menée dans la RCH. L'objectif de cette étude était d'évaluer de manière contrôlée l'efficacité clinique, la sécurité et la relation dose-effet de l'olamkicept chez des patients atteints de RCH active modérée à sévère présentant une réponse insuffisante ou une intolérance aux traitements conventionnels. Les patients étaient répartis en trois groupes recevant de l'olamkicept 300 mg IV, de l'olamkicept 600 mg ou un placebo administrés pendant 12 semaines. Le critère principal d'évaluation était la réponse clinique à S12, définie à partir du score de Mayo. (246)

5.2.2.1 Résultats d'efficacité

Les résultats ont mis en évidence une efficacité dépendante de la dose. La dose de 600 mg d'olamkicept a été associée à un taux de réponse clinique significativement supérieur (58,6 %) à celui observé dans le groupe placebo (43,3 %) tandis que la dose de 300 mg n'atteignait pas la significativité statistique. (246)

Au-delà du critère principal, d'autres critères se sont révélés pertinents. En effet, une rémission clinique a été observée principalement chez les patients traités par olamkicept 600 mg (20,7 %) et une cicatrisation de la muqueuse était significativement plus fréquente dans le groupe 600 mg (34,5 %) que dans le groupe placebo (3,4 %). (246)

5.2.2.2 Tolérance

Le profil de tolérance de l'olamkicept dans cette étude de phase II a été jugé globalement acceptable. Aucun signal de sécurité majeur n'a été rapporté notamment en termes d'infection sévère ou de complication digestive, ce qui est un point notable au regard des inquiétudes soulevées par le blocage non sélectif de l'IL-6. (246)

5.2.2.3 Interprétation et place thérapeutique

Cette étude de phase II constitue une phase clé dans le développement de l'olamkicept dans les MICI. Elle confirme que le ciblage sélectif de la trans-signalisation de l'IL-6 peut se traduire par un bénéfice clinique mesurable dans la RCH, en particulier à la dose de 600 mg. Cette phase II, associée aux données de l'étude FUTURE, soutient l'idée selon laquelle l'IL-6, longtemps considéré comme une cible décevante dans les MICI lorsqu'elle est bloquée de manière non sélective, pourrait retrouver un intérêt thérapeutique via une approche plus fine et mieux tolérée. Il est nécessaire de confirmer l'efficacité et la tolérance sur des effectifs plus importants et sur le long terme. Ces résultats suggèrent que le ciblage spécifique de la trans-signalisation de l'IL-6 pourrait constituer une option thérapeutique pertinente dans les MICI. (54,166,246)

5.3 Interleukine 33 (IL-33)

5.3.1 Une cytokine alarmine de la famille des IL-1

L'IL-33 appartient à la famille des IL-1 et se distingue par le fait qu'elle peut être présente de manière constitutive dans certaines cellules structurales telles que les cellules endothéliales et épithéliales. Elle présente une localisation nucléaire, ce qui la rend rapidement mobilisable lors d'une agression tissulaire. Lorsque la barrière épithéliale est lésée, la cellule libère son contenu nucléaire entraînant la sortie de l'IL-33 dans le milieu extracellulaire (figure 23). Cette disponibilité immédiate soutient son statut d'alarmine, c'est-à-dire de signal de danger libéré lors de lésion de la barrière. (248,249)

Dans l'intestin, cet aspect est particulièrement important car les MICI s'accompagnent d'une altération chronique de l'intégrité épithéliale favorisant la mise en jeu de signaux de danger capables d'amorcer, d'amplifier ou de moduler l'inflammation locale. Il est également important de comprendre le caractère contextuel de l'IL-33. En fonction de l'intensité de la lésion, de la phase (aiguë vs réparation) et de la localisation intestinale, l'IL-33 peut s'inscrire dans des réponses pro-inflammatoires ou au contraire, protectrices. (250)

5.3.2 Biologie moléculaire

L'IL-33 est synthétisée sous forme pleine longueur (déjà biologiquement active). Dans un environnement inflammatoire, sa puissance fonctionnelle peut cependant augmenter de façon marquée après clivage N-terminal par des protéases inflammatoires (notamment des protéases de polynucléaires neutrophiles comme l'élastase ainsi que la cathepsine G) générant des formes dites matures nettement plus actives. En pratique, cela signifie qu'une muqueuse colique riche en neutrophiles (situation fréquente en RCH active) constitue un contexte favorable à une amplification locale du signal de l'IL-33. (251,252)

À l'inverse, plusieurs verrous limitent l'activité de l'IL-33. Lors de l'apoptose (où l'inflammation est non souhaitée), l'IL-33 est clivée par des caspases en fragments inactifs, ce qui réduit le risque d'alarme immunitaire inappropriée. Au contraire, la nécrose favorise une libération d'IL-33 biologiquement compétente vers l'espace extracellulaire. D'autres mécanismes de freinage sont décrits incluant l'oxydation extracellulaire qui diminue la capacité de l'IL-33 à interagir avec son récepteur. (248)

5.3.3 L'axe IL-33/ST2

Le récepteur principal de l'IL-33 est ST2 (IL1RL1). ST2 est principalement exprimé par les cellules Th1, Th2, ILC2 et les Tregs. Ce récepteur existe sous plusieurs isoformes. La forme transmembranaire (ST2L) transmet le signal tandis que la forme soluble (sST2) se comporte comme un récepteur leurre : elle fixe l'IL-33 dans le milieu extracellulaire et réduit la fraction disponible pour activer ST2L. Ce point est particulièrement intéressant dans les MICI car une augmentation de sST2 libéré par les cellules stromales et épithéliales peut être interprétée comme une tentative de tamponnement du signal IL-33. Bien que ce mécanisme suggère un rôle régulateur, compensatoire limitant l'inflammation induite par l'IL-33, l'élévation des taux de sST2 dans les MICI pourrait également refléter une activation accrue de l'axe IL-33/ST2. Sa contribution exacte au cours de l'inflammation n'est pas encore établie. (248)

Une isoforme additionnelle, ST2V, a été décrite comme enrichie dans le tractus gastro-intestinal (estomac, intestin grêle et côlon). Même si la portée fonctionnelle exacte de cette isoforme demeure discutée, son expression préférentielle dans l'intestin renforce l'idée d'une signalisation IL-33/ST2 possiblement spécifique des tissus barrières et pertinente pour les MICI. (248)

Sur le plan intracellulaire, la liaison IL-33-ST2 recrute un corécepteur (IL-1RAcP) puis active une cascade impliquant MyD88, IRAK, TRAF6 conduisant à l'activation de voie de signalisation comme NF- κ B et les MAP kinases (ERK, p38 et JNK). Cette signalisation se traduit par des effets sur la production de cytokines, l'activation cellulaire et des programmes de survie/prolifération selon le type cellulaire stimulé. (248)

Enfin, un élément conceptuel important est que l'IL-33 peut également agir en tant que facteur nucléaire : une IL-33 intracellulaire pleine longueur peut interagir avec NF- κ B

(p65) et réduire sa capacité à activer certains gènes cibles suggérant une fonction de modulation transcriptionnelle distincte de son rôle de cytokine extracellulaire. Cette dualité (alarmine extracellulaire vs régulation nucléaire) contribue à la complexité de l'IL-33 dans l'inflammation chronique intestinale. (248)

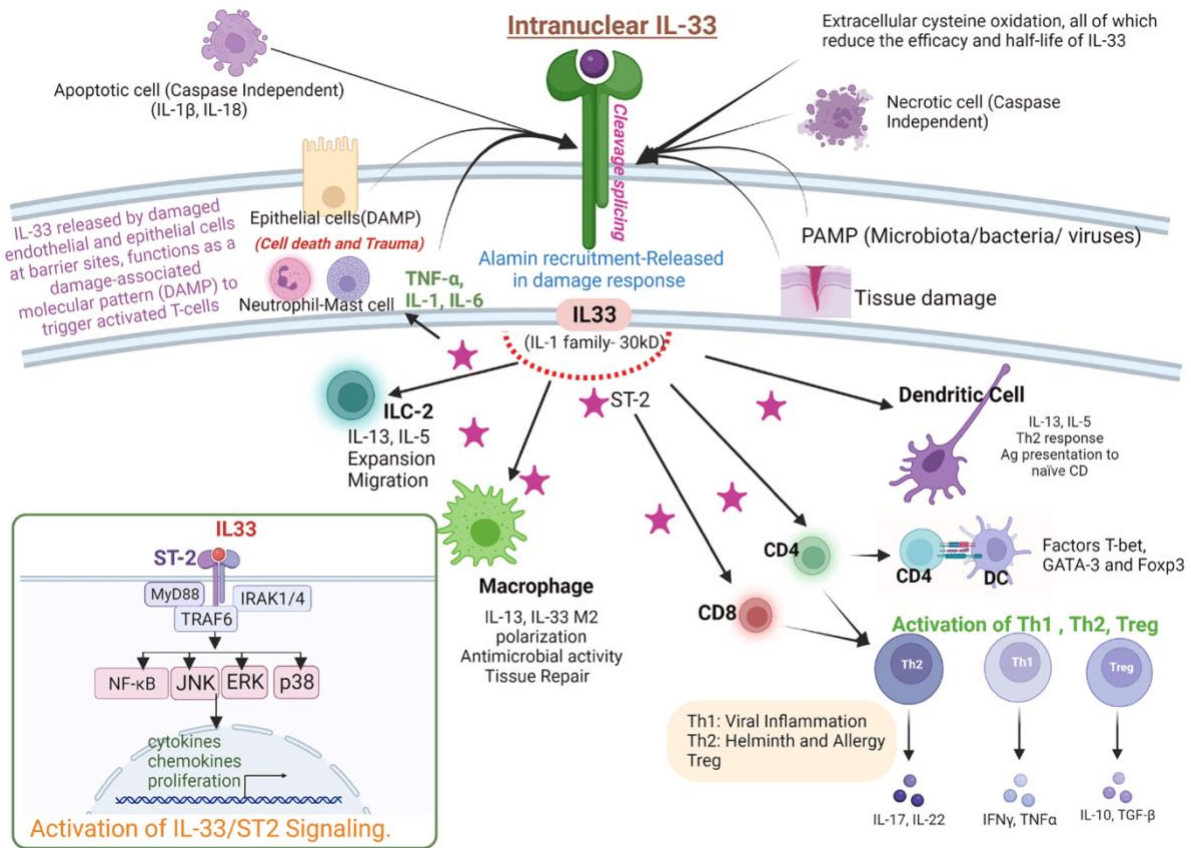


Figure 23 : Représentation schématique de l'axe IL-33/ST2 et son rôle dans l'immunité innée et adaptative (250)

L'IL-33 est libérée par des cellules endommagées ou activées et se lie à son récepteur ST2 présent sur différents types cellulaires notamment les cellules dendritiques, les LT Th2 et les ILC2. Cette interaction déclenche des cascades de signalisation intracellulaires qui entraînent la production de cytokines et de chimiokines, modulant des réponses immunitaires telles que l'inflammation, la réparation tissulaire et le recrutement des cellules immunitaires.

5.3.4 Sources et fonctions de l'IL-33

5.3.4.1 Sources et dynamique d'expression en contexte inflammatoire

En conditions d'homéostasie, l'IL-33 n'est pas nécessairement dominée par sa présence dans l'épithélium intestinal. En revanche, en situation inflammatoire, l'épithélium peut devenir une source majeure d'IL-33 ce qui illustre une expression dépendante du contexte. Une étude sur des modèles murins en présence d'une inflammation induite via des anti-CD3, rapporte une libération d'IL-33 par l'épithélium de l'intestin grêle lors de l'inflammation soutenant l'idée que l'épithélium participe activement à l'alarme immunitaire lorsque la barrière est altérée. (248)

Dans les MICI humaines, il est également rapporté que l'IL-33 de la muqueuse est produite principalement par les cellules épithéliales intestinales et par des myofibroblastes sous-épithéliaux ce qui relie directement l'IL-33 aux régions de dommages et de cicatrisation. L'axe présente une dérégulation de l'IL-33 et de ST2 dans la RCH et la MC avec un signal souvent plus marqué dans la RCH. (253)

5.3.4.2 Effets sur la barrière épithéliale

L'IL-33 est associée à des fonctions de barrière. En situation d'homéostasie, l'expression intestinale d'IL-33 peut être localisée au niveau de fibroblastes péricryptiques et l'activation du complexe IL-33/ST2 dans des progéniteurs épithéliaux peut influencer des programmes de différenciation en favorisant une orientation vers des lignées sécrétoires dont les cellules caliciformes. Cette orientation est biologiquement cohérente avec un renforcement du mucus, barrière majeure contre les interactions directes entre le microbiote et l'épithélium. (248)

Les revues soulignent également que l'IL-33 peut être associée à une augmentation de la production de mucus et à des voies impliquant des effecteurs de réparation. Dans cette perspective, l'IL-33 ne doit pas être uniquement considérée comme pro-inflammatoire : elle peut soutenir un rétablissement de l'intégrité de la muqueuse, un objectif central en thérapeutique des MICI. (250)

5.3.5 Dérégulation de l'axe IL-33/ST2 dans les MICI

Plusieurs éléments relient l'axe IL-33/ST2 à l'activité des MICI. Il est rapporté que ST2 est augmenté dans la muqueuse et sérum de patients atteints de RCH active et que son intérêt comme marqueur sérique est discuté même si le lien de causalité entre les deux n'est pas établi. (248)

L'IL-33 peut être modulé par les biothérapies : une synthèse cite des données selon lesquelles, un traitement anti-TNF (influximab) est associé à une baisse d'IL-33 circulante et une hausse de sST2, et des données *in vitro* sur une lignée épithéliale (HT-29) soutiennent que le TNF peut moduler l'IL-33 et sST2. Cela ancre l'axe IL-33/ST2 dans le réseau inflammatoire des MICI par son interconnexion aux autres voies déjà ciblées en clinique. (254)

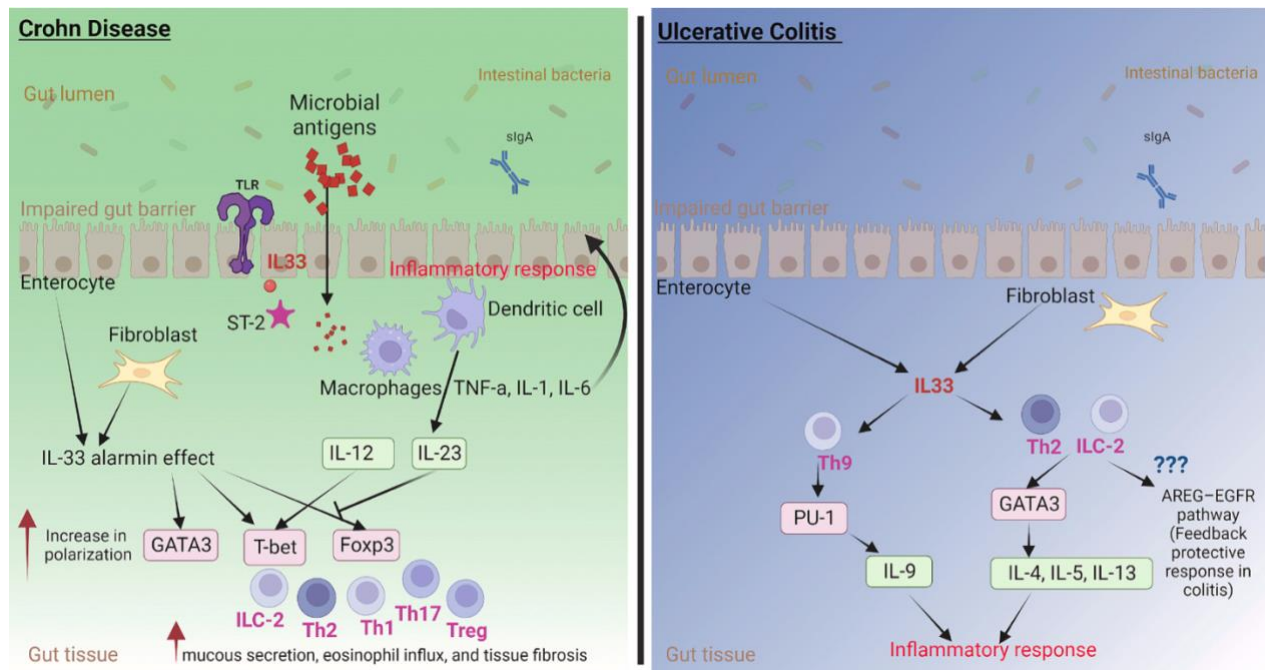


Figure 24 : Comparaison de l'implication de l'IL-33 dans l'immunopathogénèse de la MC et de la RCH (250)

Une dérégulation de la production et de la signalisation de l'IL-33 contribue à la pathogénèse de ces deux maladies bien que leurs caractéristiques cliniques et pathologiques diffèrent. La MC est principalement associée à une réponse immunitaire Th1 et Th17 tandis que la RCH est plutôt liée à une réponse Th2. Cette dérégulation de l'IL-33 entraîne une inflammation transmurale et la fibrose dans la MC alors qu'elle provoque surtout une inflammation de la muqueuse et des lésions épithéliales dans la RCH.

5.3.6 IL-33 : Effets pro-inflammatoires vs réparateurs

5.3.6.1 Activation de réponses effectrices Th2 et risques en phase aiguë

Une fois la barrière rompue, l'IL-33 favorise le recrutement et l'activation de cellules innées et peut promouvoir une réponse de type Th2 caractérisée par des cytokines comme l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 avec une finalité théorique de réparation. Cependant, en colite expérimentale, cette polarisation Th2 n'est pas systématiquement bénéfique et peut contribuer à l'aggravation en phase aiguë selon les modèles. (248)

Dans les modèles de colite, il est rapporté que l'administration d'IL-33 recombinante peut exacerber une colite DSS aiguë via une polarisation Th2 (GATA-3) et que cet effet délétère est absent chez des souris déficientes pour l'IL-4/IL-4R suggérant une dépendance à l'axe IL-4. Cette observation fournit une hypothèse plausible expliquant pourquoi dans certains contextes de RCH (notamment avec une polarisation type Th2), l'IL-33 pourrait amplifier des circuits inflammatoires au lieu de les résoudre. (248)

5.3.6.2 Effets protecteurs : réparation de la muqueuse, phase chronique et restauration de la barrière

À l'inverse, la littérature insiste sur la nécessité de distinguer une situation aiguë d'une situation chronique. Dans des modèles DSS, l'IL-33 peut apparaître pro-inflammatoire précocement alors que lors de phases chroniques, l'administration d'IL-33 est associée à une meilleure régénération intestinale et à une diminution de la translocation bactérienne avec induction de réponses effectrices de type Th2. (255,256)

5.3.6.3 Axe ILC2-amphiréguline-EGFR : mécanisme clé de protection tissulaire

Un mécanisme pro-réparateur bien mis en avant est l'activation des ILC2 par l'IL-33 avec production d'amphiréguline (AREG), ligand d'EGFR, impliqué dans la réparation tissulaire. Dans des modèles DSS, l'augmentation d'ILC2 exprimant AREG par l'administration d'IL-33 exogène s'associe à une amélioration clinique (poids, rectorragies), à une restauration de l'architecture cryptique et à une augmentation de l'expression gènes impliqués dans les jonctions serrées soutenant un rôle de l'IL-33 dans la réparation de la barrière. (248,250)

Cela fournit un argument robuste pour discuter de l'IL-33 comme chef d'orchestre possible de programmes de cicatrisation, particulièrement pertinents pour l'objectif clinique de cicatrisation endoscopique via ILC2-AREG-EGFR et via la production de mucines dépendantes d'AREG. (257,258)

5.3.6.4 IL-33, Tregs et contrôle de l'agression de la muqueuse

L'IL-33 n'agit pas uniquement via des réponses de type Th2 : elle peut soutenir des mécanismes de régulation. Il est rapporté que ST2 est fortement exprimé par les Tregs coliques et que l'IL-33 favorise l'expansion de ces Tregs tout en jouant un rôle attracteur lors de l'inflammation. (125,259)

Un point de jonction majeur avec les MIC1 est que l'IL-23 (cytokine majeure des MIC1) peut inhiber l'axe IL-33/ST2 ce qui revient conceptuellement à lever un frein régulateur (Tregs) au profit de programmes plus inflammatoires. (125)

5.3.6.5 IL-33 et Th17 : modulation dépendante de la localisation

Dans le modèle inflammatoire induit par les anti-CD3, les Th17, initialement non réactives à l'IL-33 (absence de ST2) deviennent capables d'exprimer ST2 lors de l'inflammation. L'activation de l'axe IL-33/ST2 dans ces Th17 est associée à une baisse de marqueurs pro-inflammatoires et à une augmentation d'IL-10 tandis que l'absence de ST2 favorise une expansion Th17 plus importante. Ces résultats soutiennent un rôle de l'IL-33 comme modulateur anti-inflammatoire de réponse Th17 dans l'intestin grêle. (260)

Ces données renforcent l'idée que les effets de l'IL-33 peuvent dépendre du segment intestinal : les circuits immunitaires (figure 24) et la balance bénéfice/risque du signal de l'IL-33 ne sont pas forcément identiques entre intestin grêle et côlon, ce qui est particulièrement pertinent pour distinguer la MC (atteinte iléale fréquente) et la RCH (atteinte colique). (248)

5.3.6.6 Macrophages M2 et polarisation vers la résolution

Plusieurs études indiquent que l'IL-33 peut favoriser une polarisation des macrophages de type M2, classiquement associée à la résolution de l'inflammation et à la réparation. Un exemple décrit des expériences où des macrophages induits dans un contexte IL-33 et transférés à des souris avec colite TNBS confèrent une protection avec une baisse de marqueurs inflammatoires. (261)

De manière cohérente, il existe d'autres modèles dans lesquels l'administration d'IL-33 est associée à une induction de macrophages M2 et à des effets protecteurs dans la colite (restauration de cellules caliciformes), renforçant la plausibilité d'une action résolutive selon la phase et l'environnement cytokinique. (262,263)

5.3.7 Interprétation

Les divergences apparentes de la littérature (IL-33 délétère vs protectrice) deviennent plus compréhensibles si l'on intègre la phase (aiguë vs chronique/réparation), la localisation (intestin grêle vs côlon), la composition de l'infiltrat inflammatoire (neutrophiles et protéases capables d'activer l'IL-33), la balance entre formes ST2 membranaires et sST2 et enfin, les cytokines du microenvironnement. (248,250)

De plus, le fait que l'IL-33 puisse être amplifiée par clivage protéolytique en milieu inflammatoire mais neutralisée par des caspases en apoptose, illustre que la même cytokine peut signaler différemment selon les modalités de mort cellulaire et l'environnement. Ceci est particulièrement pertinent dans la muqueuse des patients atteints de MICI où coexistent érosion, apoptose, nécrose et influx de neutrophiles. (248)

5.3.8 Perspectives cliniques : biomarqueurs et essais

5.3.8.1 sST2 comme biomarqueur : exemple d'un essai dans la RCH

Cet essai a évalué si la sST2 sérique pouvait servir de biomarqueur chez des patients atteints de RCH modérée à sévère traités par golimumab (anti-TNF). Les patients ont été suivis à S0 puis à S6 (fin d'induction) et à S16 avec mesure de la sST2 et comparaison à la calprotectine fécale et à la CRP, en parallèle d'évaluations cliniques, endoscopiques et histologiques. (264)

Le résultat principal est que la sST2 est surtout informative précocement : à S6, les patients ayant une pathologie active sur le plan endoscopique présentaient des niveaux de sST2 plus élevés et une diminution de sST2 était plutôt observée chez ceux sans activité endoscopique. La sST2 à S6 corrélait modérément avec l'activité. Un seuil a été proposé pour identifier une supériorité de l'activité endoscopique à S6 : sST2 \geq 16,9 ng/mL avec une performance correcte. (264)

En comparaison, la calprotectine fécale discriminait aussi l'activité endoscopique mais elle apparaissait surtout très liée à l'activité histologique tandis que la CRP montrait des associations plus variables. La sST2 ne corrélait pas significativement avec la calprotectine ni avec la CRP suggérant qu'elle reflète une dimension biologique différente de l'inflammation sous traitement. (264)

Les auteurs proposent que la sST2 puisse être un marqueur non invasif utile pour suivre et anticiper la réponse endoscopique précoce sous golimumab dans la RCH mais souligne que l'étude est exploratoire (effectif limité) et nécessite confirmation dans des cohortes plus larges. (264)

5.3.8.2 Faisabilité pharmacologique du ciblage de l'axe IL-33/ST2

Même si les développements thérapeutiques contre l'axe IL-33/ST2 sont davantage avancés dans d'autres indications, ils montrent que l'axe est ciblable chez l'Homme et potentiellement chez les patients atteints de MICI.

L'anticorps anti-ST2 astegolimab et l'anticorps anti-IL-33 itepekimab ont été évalués dans l'asthme sévère et la BPCO. Ces données ne valident pas la cible dans les MICI mais appuient la plausibilité translationnelle d'une modulation IL-33/ST2 à condition de résoudre la question clé : à quel moment (poussée vs réparation) et chez quel phénotype (RCH type Th2 vs MC type Th1/Th17) intervenir sans nuire à la cicatrisation de la muqueuse. (265,266)

Pour conclure cette partie, l'IL-33 est une cytokine de la famille de l'IL-1 au comportement sentinelle, rapidement mobilisée en contexte de lésion de barrière. Dans les MICI, l'axe IL-33/ST2 apparaît dérégulé et interconnecté aux grandes voies inflammatoires (TNF, IL-23) avec un intérêt potentiel en biomarqueur (notamment sST2) et une dynamique modulable par les biothérapies. L'IL-33 se situe à l'interface de deux trajectoires : une amplification inflammatoire (particulièrement en phase aiguë avec une polarisation Th2 dépendante de l'IL-4 dans certains modèles) et une orchestration de la réparation (Tregs ST2+, ILC2-AREG-EGFR, macrophages M2) dont l'équilibre dépend du segment intestinal, de la phase de la maladie et du microenvironnement (activation protéolytique vs inactivation). Cette ambivalence justifie de la discuter comme une cible/voie prometteuse mais exigeant une stratification (phase de maladie et phénotype) dans les MICI. (248,250,254)

5.4 Interleukine 36 (IL-36)

5.4.1 Généralités

L'IL-36 appartient à la superfamille de l'IL-1 et regroupe trois ligands agonistes pro-inflammatoires (IL-36 α , IL-36 β et IL-36 γ) et deux ligands antagonistes endogènes (IL-36Ra et IL-38) (267). Les agonistes IL-36 se distinguent des antagonistes par leur capacité à activer pleinement la signalisation via l'IL-36-R alors que l'IL-36Ra et l'IL-38 occupent le récepteur et empêchent la formation d'un complexe, limitant le signal inflammatoire. (268)

Dans les MICI, l'intérêt porte surtout sur l'IL-36 α et l'IL-36 γ , régulièrement rapportées comme augmentées dans des modèles murins et dans la muqueuse colique inflammatoire de la RCH (267)

L'importance physiologique de l'axe IL-36 est illustrée par une maladie auto-inflammatoire rare, la déficience en antagoniste du récepteur de l'IL-36 (DITRA), liée à des mutations perte de fonction d'IL36RN (IL-36Ra). Le syndrome DITRA se manifeste principalement par des tableaux pustuleux sévères de psoriasis, ce qui montre qu'un défaut de freinage de la voie IL-36 peut entraîner une inflammation intense au niveau des tissus barrières (267). À l'inverse, il est rapporté que des individus porteurs de mutations perte de fonction d'IL-36R (IL1RL2) ne présentent pas d'anomalies immunitaires apparentes, ce qui suggère que l'inhibition thérapeutique d'IL-36R pourrait être acceptable sur le plan de la tolérance immunitaire globale. Sur le plan fonctionnel, l'IL-36Ra et l'IL-38 constituent des freins endogènes capables de bloquer la signalisation de l'IL-36R, ce qui fournit un modèle naturel d'inhibition que les stratégies thérapeutiques peuvent mimer. (268)

5.4.2 Récepteur IL-36R : une voie IL-1 amplificatrice

Tous les ligands IL-36 se lient au récepteur de l'IL-36 qui est un hétérodimère constitué de la chaîne spécifique IL-36R (IL-1RL2) et de la chaîne accessoire IL-1RAcP (267). Après liaison d'un agoniste, le recrutement d'IL-1RAcP permet la formation d'un complexe fonctionnel qui déclenche des cascades pro-inflammatoires. La signalisation en aval active notamment NF- κ B et les MAPK, ce qui explique l'induction de cytokines et de chimiokines et plus largement, l'effet d'amplification de la voie inflammatoire. À l'inverse, l'IL-36Ra et l'IL-38 se lient à l'IL-36R et empêchent la formation du complexe IL-36R/IL-1RAcP bloquant ainsi la transmission du signal et la production de médiateurs inflammatoires induits par l'IL-36 (268).

5.4.3 Expression et sécrétion de l'IL-36

En situation d'homéostasie, l'expression des cytokines IL-36 est décrite comme globalement faible dans plusieurs organes y compris l'intestin. En situation inflammatoire, les agonistes IL-36 sont principalement exprimés par des cellules de la barrière intestinale et des cellules myéloïdes notamment les cellules épithéliales et

monocytes et macrophages. Des signaux pro-inflammatoires et des ligands des récepteurs TLR (LPS, CpG, poly I:C) ainsi que certaines cytokines (par exemple l'IL-1, l'IFN γ et l'IL-18) peuvent augmenter l'expression d'IL-36 dans des systèmes expérimentaux. La biologie de l'IL-36 est aussi marquée par une zone d'ombre importante : le mécanisme moléculaire exact de sécrétion reste mal compris, ce qui rend parfois difficile la lecture compartiment par compartiment (intracellulaire, tissulaire, luminal, circulant). Néanmoins, des données indiquent que certaines stimulations de macrophages par LPS+ATP ou le nigéricine (antibiotique) peuvent favoriser la libération d'agonistes IL-36 par des macrophages, ce qui relie la voie IL-36 à des signaux de danger associés aux dommages de barrière. (268)

5.4.4 Activation protéolytique : lien entre l'IL-36 et les neutrophiles

Dans l'intestin, l'IL-36 est produite sous forme inactive (pro-IL-36) et nécessite un clivage N-terminal pour atteindre sa pleine activité biologique. Après clivage, l'affinité des ligands pour le complexe IL-36R augmente nettement, ce qui transforme un signal faible en un signal inflammatoire beaucoup plus puissant. Les protéases de neutrophiles (cathepsine G, élastase, protéinase-3) sont décrites comme des activateurs majeurs des IL-36, ce qui connecte la voie de l'IL-36 à la composante neutrophile des inflammations de la muqueuse intestinale. (268)

Dans la RCH, l'infiltration de neutrophiles est une caractéristique de la muqueuse inflammatoire à l'origine d'un cercle d'amplification : les neutrophiles activent les pro-IL-36 induisant la production de chimiokines, ce qui permet le recrutement de nouveaux neutrophiles. Cette logique explique aussi pourquoi l'inhibition d'activités protéasiques de la muqueuse est discutée comme une approche thérapeutique potentielle dans les MICI, en particulier lorsque ces protéases participent à l'activation de cytokines telles que l'IL-36. (267)

5.4.5 Cellules cibles intestinales

Dans le tube digestif, les agonistes IL-36 sont sécrétés par les monocytes, les macrophages inflammatoires et les cellules épithéliales intestinales, ce qui place le signal au plus près de la barrière intestinale. (268)

Le récepteur IL-36R et certaines cibles de l'IL-36 incluent des cellules épithéliales intestinales et des CD4 naïfs, ce qui suggère que l'IL-36 peut agir à la fois sur des cellules non immunitaires et sur l'orientation des réponses adaptatives. (269)

Au-delà de l'épithélium et des lymphocytes, la signalisation IL-36R est décrite comme capable d'activer des fibroblastes et d'induire des programmes de sécrétion de chimiokines et cytokines, ce qui ouvre la voie à un impact sur le remodelage tissulaire. La diversité des cellules cibles contribue à expliquer pourquoi l'IL-36 peut agir comme nœud du réseau inflammatoire muqueux plutôt que comme simple cytokine terminale. (268)

5.4.6 Données expérimentales

5.4.6.1 IL-36 dans l'inflammation intestinale aiguë

Dans les modèles d'atteinte aiguë de la muqueuse (colite induite par le DSS chez la souris), l'IL-36 est décrite comme pouvant intensifier la réponse inflammatoire pendant la phase de dommage. Dans un même temps, la signalisation IL-36R est présentée comme nécessaire à la phase de récupération notamment via l'induction de facteurs de réparation et de défense antimicrobienne favorisant la cicatrisation de la barrière. Deux mécanismes de réparation sont particulièrement mis en avant : l'induction d'IL-22 et de peptides antimicrobiens, et la stimulation de la prolifération épithéliale avec l'activation de fibroblastes (figure 25). Cette ambivalence suggère qu'un blocage de l'IL-36R sans faire attention à la phase de de la maladie dans laquelle on se trouve, pourrait réduire l'inflammation dans certains cas mais potentiellement perturber des programmes de réparation chez d'autres. (268)

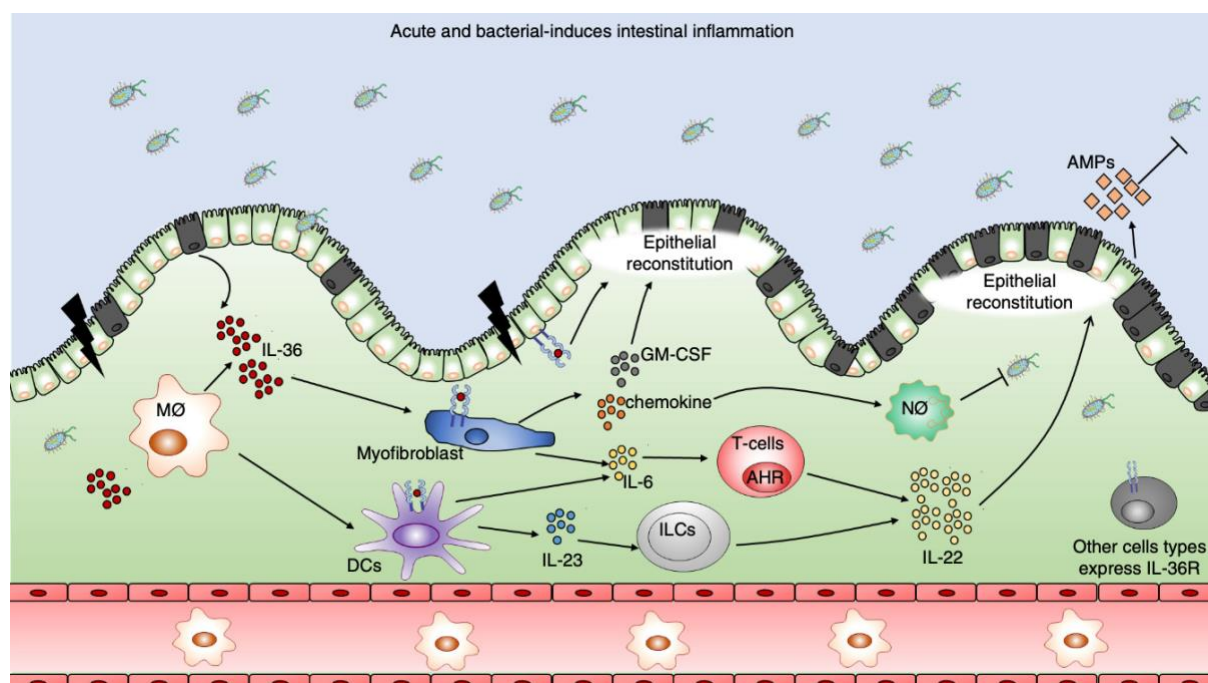


Figure 25 : Représentation schématique du rôle de l'IL-36 dans l'inflammation intestinale aiguë (268)

Lors d'une inflammation intestinale aiguë d'origine bactérienne, l'activation de l'IL-36R joue un rôle clé dans la défense de l'organisme. Les agonistes IL-36 sécrétés par les macrophages et les cellules épithéliales intestinales se fixent sur le complexe IL-36R, exprimé par les myofibroblastes, les cellules épithéliales et les cellules dendritiques. Cette activation entraîne une réponse immunitaire locale caractérisée par la libération de cytokines inflammatoires (IL-23, IL-6 et GM-CSF), l'augmentation de la prolifération cellulaire et la production de peptides antimicrobiens contribuant ainsi à limiter l'infection.

5.4.6.2 IL-36 dans l'inflammation chronique

Dans des modèles murins atteints de colite chronique via l'oxazolone, l'activation d'IL-36R est associée à une inhibition de l'expansion des Tregs FoxP3 et à une augmentation de la différenciation de CD4 naïfs en Th9 producteurs d'IL-9.

Des souris présentant un défaut de signalisation IL-36R sont décrites comme protégées de colites médiés par les réponses effectrices dépendantes des LT ce qui renforce l'idée d'un rôle pro-inflammatoire de l'IL-36R quand la réponse T domine.

De manière chronique, l'activation de l'IL-36R est plutôt décrite comme pathogène avec une capacité à soutenir des réponses effectrices et à maintenir un environnement inflammatoire. La signalisation de l'IL-36R est associée à une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires majeures (IFN γ , TNF α , IL-23 et IL-6) qui sont des composantes centrales des réseaux pathogènes des MICI. Ces cytokines permettent l'orientation des CD4 naïfs vers des profils effecteurs Th1, Th9 et Th17 et à la suppression relative de réponses régulatrices (Tregs), ce qui est cohérent avec une inflammation de la muqueuse persistante (figure 26).

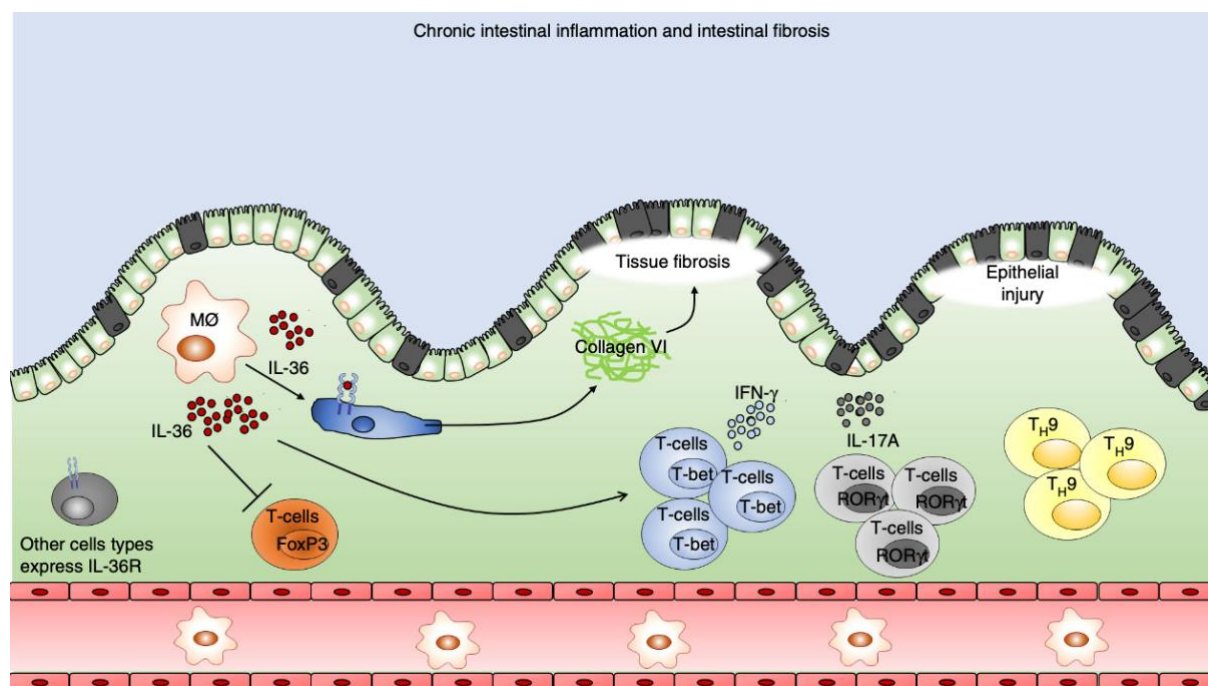


Figure 26 : Représentation schématique du rôle de l'IL-36 dans l'inflammation intestinale chronique et dans la fibrose intestinale (268)

Au cours d'une inflammation intestinale persistante, l'activation de l'IL-36R est délétère et contribue à la formation de fibrose tissulaire. Les agonistes IL-36 issus des macrophages activent les myofibroblastes, à l'origine de la sécrétion de médiateurs pro-fibrotiques. Parallèlement, les agonistes de l'IL-36 orientent les LT CD4 naïfs vers des profils effecteurs pro-inflammatoires (Th1, Th9 et Th17) tout en inhibant le développement de Tregs, ce qui entretient la réponse inflammatoire chronique.

5.4.6.3 IL-36 et recrutement inné

La signalisation de l'IL-36R peut gouverner le trafic des cellules de l'immunité innée via l'induction de chimiokines comme CXCL1, CXCL2, CXCL3 et CXCL5 (268). Cette propriété soutient l'idée que l'IL-36 favorise une inflammation de la muqueuse riche en neutrophiles, particulièrement compatibles avec la physiopathologie de la RCH (267). Sur le plan conceptuel, la combinaison de l'activation protéolytique par les neutrophiles et l'induction de chimiokines de type CXCL renforce le recrutement des neutrophiles et fournit un mécanisme robuste d'amplification locale de l'inflammation. (268)

5.4.6.4 Microbiote et IL-36

La production et la sécrétion des ligands IL-36 dans le tractus digestif sont décrites comme dépendantes de signaux induits par la présence du microbiote. L'incapacité de souris axéniques à produire des agonistes IL-36 dans certains contextes renforce l'idée que la voie IL-36 est intégrée au dialogue hôte-microbiote. L'IL-36R peut aussi influencer la composition microbienne suggérant une boucle bidirectionnelle susceptible d'impacter l'homéostasie et l'inflammation. (268)

5.4.6.5 IL-36 et fibrose

Au-delà de l'inflammation, l'IL-36 est impliquée dans des processus de fibrose et de remodelage lors d'inflammation chronique avec des observations de niveaux élevés d'IL-36 et de collagène dans des tissus fibrosés. Dans deux modèles murins de colite chronique par le DSS et par le TNBS, les agonistes de l'IL-36 dérivés de macrophages peuvent induire la production de facteurs fibrosants par les myofibroblastes (figure 26). Dans ce cadre, l'IL-36 est associée à l'induction de médiateurs de remodelage tels que le TGF- β et des métalloprotéinases (MMP) dans des myofibroblastes murins. (268)

5.4.6.6 IL-36 γ et colite T-dépendante

L'IL-36 γ est décrite comme surexprimée dans des modèles de colite, ce qui motive des travaux visant à comprendre son impact direct sur les LT.

Dans un modèle expérimental, la stimulation de CD4 naïfs par l'IL-36 γ augmente l'expression d'IFN γ *in vitro*, indiquant une orientation pro-Th1. Dans un modèle de transfert adoptif (CD4 naïfs vers des souris dépourvues de LT et LB), des CD4 pré-exposés à l'IL-36 γ induisent une colite plus sévère avec perte pondérale, altération de la consistance des selles et augmentation d'un biomarqueur fécal inflammatoire. Les côlons de souris recevant des CD4 stimulés par l'IL-36 γ sont plus courts et plus inflammatoires et la splénomégalie avec augmentation du nombre de splénocytes renforce l'idée d'une activation immunitaire systémique. (269)

Le lien entre l'IL-36 γ et le réseau cytokinique est précisé par la dépendance à l'IFN γ : neutraliser l'IFN γ diminue la production de TNF α induite par l'IL-36 γ dans les CD4.

De façon concordante, le transfert de CD4 sans IFN γ ne provoque pas de colite robuste, ce qui soutient l'idée d'un axe IL-36 γ \rightarrow IFN γ \rightarrow TNF α contribuant à

l'amplification de l'inflammation. L'IL-36 n'est pas seulement un médiateur inné mais peut façonner la réponse T et s'insérer dans les axes déjà validés cliniquement (TNF α). (269)

5.4.7 Données chez l'Homme

Dans la RCH et la MC, des niveaux augmentés d'IL-36 α et d'IL-36 γ sont rapportés dans la muqueuse colique inflammatoire ce qui étaye l'implication de la voie de l'IL-36 dans les MICI. Cependant, la fonction exacte des IL-36 dans l'intestin reste discutée car certaines études soutiennent un rôle pro-inflammatoire (recrutement de neutrophiles/monocytes, activation des CD4) tandis que d'autres mettent en avant une contribution à la résolution de l'inflammation via la cicatrisation de la muqueuse. Une hypothèse structurante est que des ligands distincts (IL-36 α vs IL-36 γ) et/ou des phases différentes de la maladie (aiguë vs chronique) pourraient expliquer ces divergences. Dans cette perspective, il est rapporté que l'expression d'IL-36 α serait particulièrement élevée chez des patients nouvellement diagnostiqués et naïfs de traitement, suggérant un rôle possible dès les phases précoces. La dysbiose est citée comme composante du terrain pathogène dans la RCH mais les mécanismes précis reliant l'IL-36, le microbiote et les phénotypes cliniques restent à clarifier afin de comprendre réellement l'impact de l'IL-36 sur le microbiote intestinal. La question d'une redondance fonctionnelle entre l'IL-36 α et l'IL-36 γ n'est pas considérée comme tranchée, ce qui a des implications directes pour un ciblage thérapeutique global (anti-IL-36R) versus sélectif (anti-IL-36 γ). (267) L'idée qu'un blocage de l'IL-36R puisse agir à la fois sur l'inflammation chronique et sur le remodelage constitue un argument stratégique fort. (268)

5.4.8 Stratégies thérapeutiques

5.4.8.1 Idées conceptuelles

Plusieurs points d'intervention sont proposés pour réduire la signalisation de l'IL-36 (figure 27) : le blocage direct de l'IL-36R, le blocage de l'IL-1RAcP pour empêcher la formation du complexe récepteur, l'inhibition des protéases activant les pro-IL-36 ou une neutralisation sélective d'un ligand. (267)

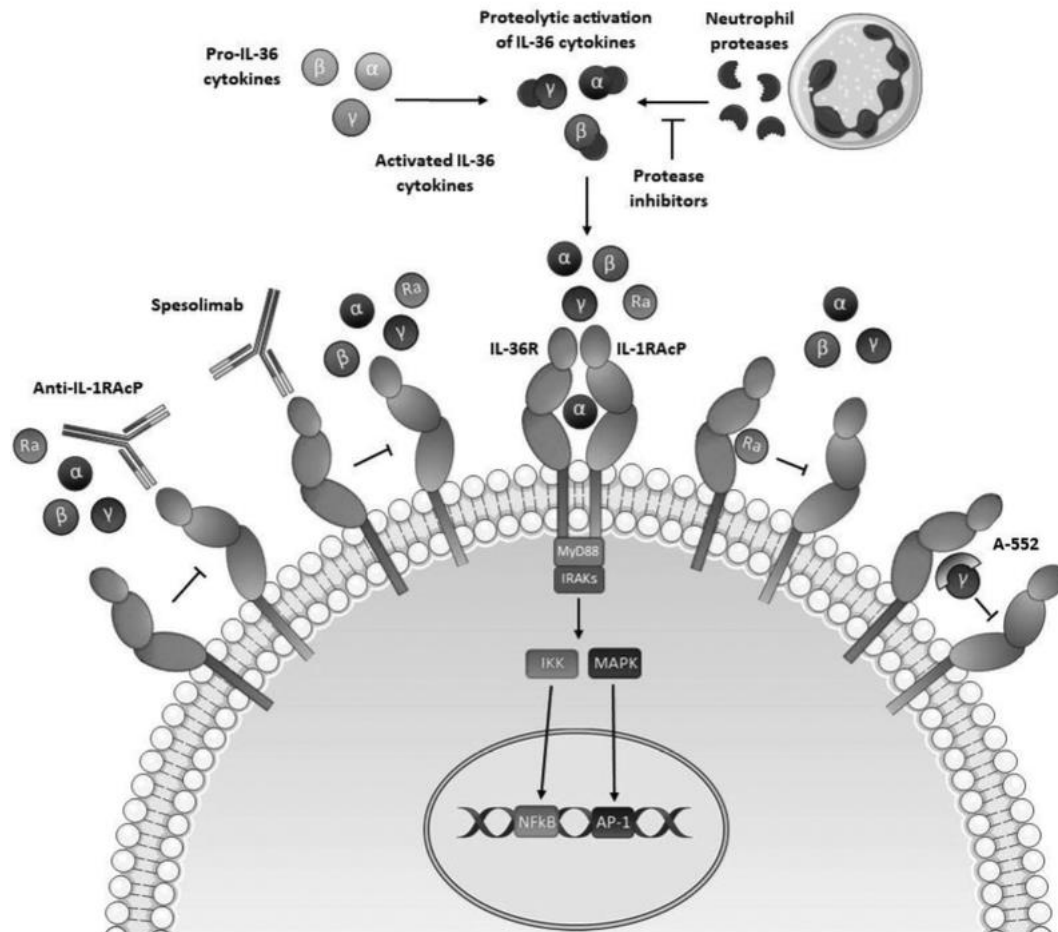


Figure 27 : Stratégies thérapeutiques ciblant l'inflammation médiée par l'IL-36 (267)

Les agonistes IL-36 (IL-36 α , IL-36 β et IL-36 γ) sont activées après clivage protéolytique par des protéases issues de neutrophiles. Une fois actives, les agonistes IL-36 se fixent au récepteur IL-36R et recrutent l'IL-1RAcP, formant un hétérodimère fonctionnel qui déclenche les voies de signalisation NF- κ B et MAPK et conduit à une réponse inflammatoire dépendante de l'IL-36. L'antagoniste naturel IL-36Ra limite cette réponse en occupant l'IL-36R et en empêchant son association avec IL-1RAcP. Plusieurs approches thérapeutiques exploitent ce mécanisme : le spesolimab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-36R bloque la liaison des agonistes. Les anticorps anti-IL-1RAcP empêchent la formation du complexe récepteur. Les inhibiteurs de protéases empêchent l'activation des cytokines IL-36. Enfin, la petite molécule A-552 antagonise spécifiquement l'IL-36 γ et atténue les réponses inflammatoires qui lui sont associées.

Sur le plan conceptuel, bloquer les facteurs responsables du clivage des ligands IL-36 est logique puisque l'activation protéolytique conditionne la pleine puissance biologique de la voie. Des inhibiteurs peptidiques dirigés contre la cathepsine G et l'élastase ont été identifiés comme capables d'atténuer l'activation des formes pleine longueur d'IL-36 et de réduire la signalisation pro-inflammatoire en aval dans des systèmes *in vitro*. (268)

Une autre stratégie est d'exploiter les antagonistes naturels IL-36Ra et IL-38 qui empêchent la signalisation via l'IL-36R en bloquant la formation du complexe IL-36R/IL-1RAcP. Il est rapporté que l'administration d'IL-38 recombinante diminue l'inflammation intestinale dans des modèles murins, ce qui suggère une piste plutôt « pro-antagonistes » plutôt que « anti-récepteur ». (268)

Enfin, une approche de ciblage plus large consiste à bloquer IL-1RAcP, composant partagé par plusieurs cytokines de la famille IL-1, ce qui pourrait élargir l'impact anti-inflammatoire mais au prix d'un risque théorique lié à l'expression large de cette chaîne. (268)

5.4.8.2 Anti-IL-36R : anticorps disponibles

Le blocage direct de l'IL-36R par anticorps monoclonal est présenté comme l'approche la plus directe pour neutraliser les fonctions immunologiques de l'IL-36. Deux anticorps anti-IL-36R sont mentionnés comme testés chez l'humain : BI655130 (spesolimab) et ANB019 (imsidolimab). (268)

Spesolimab est un IgG1 humanisé anti-IL-36R initialement développé avec preuve de concept dans le psoriasis pustuleux généralisé, ce qui a servi de tremplin pour une exploration dans les MICI. Dans le développement en dehors des MICI, l'utilisation du spesolimab a été associée à l'apparition d'anticorps anti-médicament et à des infections chez certains patients, ce qui nécessite des essais cliniques supplémentaires. (267)

5.4.8.3 Essais cliniques de spesolimab dans la RCH

Trois essais d'induction par spesolimab IV dans la RCH sont décrits avec des objectifs distincts : un essai de phase II pour trouver la dose optimale efficace, un essai où le médicament est donné en plus, visant la cicatrisation de la muqueuse sous anti-TNF (essai add-on) et enfin, un essai ouvert centré sur le mécanisme d'action (essai open-label). (270)

- L'essai de phase II randomisé compare trois schémas (dose unique de 300 mg à S0 ou 450 mg toutes les 4 semaines ou 1200 mg toutes les 4 semaines à S0/S4/S8) à un placebo sur 12 semaines. Dans cet essai, la population inclut des patients atteints de RCH modérée à sévère avec échec de traitements biologiques antérieurs et le critère principal est la rémission clinique à S12. (270)
- L'essai add-on est une phase IIa exploratoire randomisée (2:1) comparant le spesolimab 1200 mg IV toutes les 4 semaines à un placebo, administré en plus d'un traitement anti-TNF. Dans cet essai add-on, la population inclut des patients atteints de RCH légère à modérée sous anti-TNF avec activité endoscopique persistante et le critère principal est une amélioration endoscopique à S12. (231)
- L'essai ouvert (phase IIa) utilise le spesolimab 1200 mg en IV toutes les 4 semaines et vise principalement à mesurer les changements d'expression

génique post-traitement par rapport aux données de référence, avec des objectifs secondaires d'effet clinique et de sécurité. (270)

Ces essais cliniques sont tous terminés donc plus en phase de recrutement. Plusieurs études ont souffert de difficultés de recrutement et l'essai add-on a été arrêté prématurément, limitant la puissance pour détecter un effet sur la cicatrisation de la muqueuse. (270)

Sur le plan des résultats, les données disponibles sont résumées comme montrant une tolérance globalement acceptable mais des critères d'efficacité non atteints dans les études de RCH (269). Une synthèse plus générale indique que les premières études cliniques de blocage de l'IL-36R par le spesolimab n'ont montré que de petits effets sur l'inflammation intestinale et sur la cicatrisation de la muqueuse chez des patients atteints de la RCH. (54)

5.4.8.4 Interprétation

La première clé d'interprétation est la dichotomie de la voie : l'IL-36 peut être pathogène pendant la phase de dommage mais nécessaire à certains mécanismes de réparation pendant la phase de récupération, ce qui rend crucial le moment de l'administration selon la phase de la maladie. (268)

La seconde clé est l'hétérogénéité des populations incluses (échec de traitements biologiques, essai add-on sur anti-TNF, profils d'activité endoscopique) qui peut diluer un effet si seuls certains sous-groupes dépendent réellement de l'axe IL-36. (270)

Une troisième clé est la possibilité de redondances et compensations dans le réseau des cytokines où des boucles inflammatoires parallèles peuvent maintenir la maladie malgré le blocage d'un axe unique. (54)

Enfin, les divergences potentielles entre l'IL-36 α et l'IL-36 γ (expression temporelle, fonctions non totalement redondantes) peuvent plaider pour des stratégies plus fines, par exemple un ciblage sélectif d'IL-36 γ chez certains profils. (267)

5.4.8.5 Vers des stratégies plus fines

Un antagoniste sélectif de l'IL-36 γ (A-552) est cité comme un exemple de stratégie visant un ligand particulier avec validation préclinique dans le psoriasis et pourrait théoriquement être transposé si un phénotype IL-36 γ dominant était identifié en MICI. (267)

L'inhibition de la cathepsine G et de l'élastase est discutée comme une stratégie de réduction de l'activation des ligands IL-36, ce qui pourrait casser la boucle auto-inflammatoire des neutrophiles par l'activation de l'IL-36. (267)

En parallèle, des anticorps anti-IL-1RAcP sont décrits comme capables de bloquer l'inflammation induite par plusieurs membres de la famille IL-1 y compris les IL-36 dans des modèles murins, ce qui représente une option plus large mais potentiellement plus risquée. (267)

Dans les MICI, ces approches alternatives peuvent être pertinentes si l'échec du blocage de l'IL-36R reflète une redondance d'axes IL-1 ou une diversité de ligands impliqués selon les patients. (267)

5.4.8.6 Place de l'IL-36 parmi les cytokines émergentes

L'IL-36 se distingue des cibles comme le TL1A en s'inscrivant dans la famille des IL-1 avec une composante forte de régulation au niveau de la muqueuse, une activation protéolytique et une implication dans le trafic des cellules immunitaires innées. Elle complète aussi bien l'IL-33 (alarmine) en apportant un modèle d'amplification des neutrophiles et une connexion directe aux processus de réparation et de remodelage, ce qui est cliniquement intéressant pour relier activité inflammatoire et complications. (268)

L'existence d'essais anti-IL-36R déjà menés dans la RCH, même sans succès d'efficacité, soutient l'idée que l'IL-36 est une cible émergente pertinente, déjà entrée dans le champ clinique et pas uniquement une hypothèse préclinique. (270)

Enfin la mise en évidence d'un axe $IL-36\gamma \rightarrow IFN\gamma \rightarrow TNF\alpha$ dans un modèle T-dépendant renforce la cohérence avec le réseau cytokinique déjà validé en MICI, tout en proposant de nouveaux réseaux de régulation. (269)

L'IL-36 constitue donc une cytokine émergente pertinente dans les MICI (surtout dans la RCH) car elle amplifie l'inflammation de la muqueuse (épithélium-neutrophiles) tout en ayant des effets dépendants du contexte entre dommage et réparation (268). Sur le plan clinique, l'inhibition d'IL-36R par le spesolimab a été globalement bien tolérée mais sans bénéfice clair dans la RCH à ce stade, suggérant que l'approche devra être optimisée (phénotypes, phase et stratégies). (54,270)

5.5 Perspectives thérapeutiques et stratégies futures du ciblage de cytokines

5.5.1 Limites actuelles du ciblage et reprogrammation inflammatoire

Le développement des biothérapies ciblant des cytokines majeures en particulier le TNF et l'IL-23 a profondément transformé la prise en charge des MICI. Néanmoins, malgré leur efficacité démontrée, une proportion de patients présente une absence de réponse primaire ou développe une perte de réponse secondaire au cours du temps. Ces observations ont mis en évidence les limites inhérentes à une stratégie thérapeutique fondée sur le blocage d'une cytokine isolée dans un contexte où l'inflammation intestinale repose sur des réseaux cytokiniques redondants, interconnectés et dynamiques. (54)

Les données issues d'analyses transcriptomiques et de séquençage unicellulaire ont permis de démontrer que l'échec thérapeutique ne correspond pas à une simple persistance de l'inflammation initiale mais s'accompagne d'une reprogrammation active de la réponse immunitaire de la muqueuse. En particulier, chez les patients non répondeurs aux anti-TNF, on observe une activation compensatoire de voies dominées par l'IL-1 β , l'IL-23, l'IL-7 et l'oncostatine M (OSM), associée à des signatures inflammatoires neutrophiliques et fibroblastiques marquées. Ces résultats suggèrent que le blocage d'un axe cytokinique peut favoriser l'émergence de circuits inflammatoires alternatifs contribuant à la résistance thérapeutique.

5.5.2 Concept de cellules inflammatoires dominantes et résistance aux biothérapies

Un apport conceptuel majeur réside dans l'identification de populations cellulaires hautement pro-inflammatoires, qualifiées de cellules « angry » qui jouent un rôle central dans la résistance aux thérapies anti-cytokiniques. Ces cellules incluent principalement des macrophages CD14 activés, des neutrophiles, des fibroblastes et des LT effecteurs, qui interagissent étroitement au sein de la *lamina propria* intestinale. (54)

Ces populations cellulaires forment des hubs inflammatoires, caractérisés par une production soutenue de cytokines telles que l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-23, l'OSM et le TNF, maintenant un état d'activation chronique malgré le blocage thérapeutique d'une voie unique. Les fibroblastes intestinaux, longtemps considérés comme des acteurs passifs, apparaissent comme des amplificateurs majeurs de l'inflammation et de la fibrose, en réponse aux cytokines dérivées des macrophages et des LT. Cette vision intégrée de l'inflammation remet en question une approche strictement réservée aux lymphocytes dans les MICI.

5.5.3 Thérapies combinées avancées

Face à la complexité et à la plasticité des réseaux cytokiniques, les thérapies combinées avancées émergent comme une stratégie rationnelle visant à neutraliser simultanément plusieurs axes pro-inflammatoires. L'association de biothérapies permet théoriquement de limiter les mécanismes de compensation et de freiner l'activation des hubs inflammatoires. (54)

Des essais cliniques récents ont illustré le potentiel de cette approche. L'association d'un anti-TNF avec un inhibiteur de l'IL-23p19 a montré des taux de rémission clinique supérieurs à ceux observés avec chaque molécule en monothérapie, notamment dans la RCH. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un effet synergique sur la suppression de l'inflammation de la muqueuse et la restauration de l'homéostasie intestinale.

Cependant, ces stratégies soulèvent des questions majeures concernant la tolérance à long terme, le risque infectieux cumulatif et la sélection optimale des patients nécessitant des études dédiées.

5.5.4 Inhibiteurs de JAK : une approche de blocage multi-cytokines en aval

Une alternative aux associations de biothérapies repose sur l'utilisation de petites molécules inhibant les voies de signalisation intracellulaire en particulier les inhibiteurs de Janus Kinases (JAK). Ces agents permettent un blocage simultané de la signalisation de multiples cytokines impliquées dans les MICI notamment celles des familles IL-2, IL-6, IL-12/IL-23, interférons et IL-10. (54)

Les inhibiteurs sélectifs de JAK1 tels que le tofacitinib, le filgotinib ou l'upadacitinib ont démontré une efficacité clinique significative dans la RCH et pour certains dans la MC. En bloquant plusieurs voies pro-inflammatoires en aval des récepteurs, ces molécules permettent de contourner certains mécanismes de résistance associés au ciblage d'une cytokine unique.

Cependant, leur utilisation est associée à des effets indésirables systémiques en particulier un risque accru d'infections virales soulignant la nécessité de développer des inhibiteurs plus sélectifs ou à tropisme intestinal afin d'améliorer leur profil de sécurité.

5.5.5 Nouvelles générations d'anticorps et ingénierie rationnelle des cytokines

Les progrès récents ont permis l'émergence de nouveaux formats thérapeutiques notamment des anticorps bispécifiques capables de neutraliser simultanément deux cytokines clés. Un exemple notable est le développement d'anticorps ciblant à la fois le TNF et l'IL-23p19 qui ont montré une inhibition élargie des cascades de signalisation inflammatoires dans des modèles précliniques. (54)

Parallèlement, l'ingénierie des cytokines vise à dissocier leurs effets bénéfiques de leurs propriétés délétères. Des variants structurellement modifiés de l'IL-22 ont été conçus afin de préserver leurs fonctions de régénération épithéliale tout en réduisant l'induction de réponses pro-inflammatoires excessives. De même, des variants de l'IL-10 et des IL-2 à affinité préférentielle pour les Tregs ont montré un potentiel prometteur pour restaurer la tolérance immunitaire intestinale.

5.5.6 Ciblage tissulaire, nanomédecine et nouvelles modalités

Les tentatives d'administration systémique de cytokines recombinantes se sont révélées globalement décevantes dans les MICI. De nouvelles stratégies reposant sur des immunocytokines, des nanoparticules ou des vecteurs ciblant spécifiquement la muqueuse intestinale visent à concentrer l'effet thérapeutique localement tout en limitant l'exposition systémique. (54)

Les approches basées sur l'ARNm ou la modulation de microARN représentent également une avancée conceptuelle majeure. L'obefazimod, en induisant l'expression du microARN miR-124 permet une suppression indirecte de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et l'IL-17 avec des résultats cliniques encourageants dans la RCH.

5.5.7 Vers une médecine de précision guidée par les signatures cytokiniques

Enfin, l'avenir du ciblage des cytokines dans les MICI repose sur le développement d'une médecine de précision, fondée sur l'identification de signatures inflammatoires spécifiques. Les approches transcriptomiques unicellulaires, de protéomique spatiale et d'analyse intégrée du microbiote ont permis d'identifier des profils associés à la réponse ou à la résistance aux biothérapies anti-TNF et anti-IL-12/IL-23. (54)

À terme, ces outils devraient permettre une stratification plus précoce des patients, une sélection plus rationnelle des stratégies thérapeutiques et une réduction de l'accumulation d'échecs thérapeutiques conduisant aux formes réfractaires de la maladie.

Conclusion

Les MICI illustrent la complexité des pathologies inflammatoires multifactorielles dans lesquelles l'interaction entre le système immunitaire, la barrière épithéliale et le microbiote intestinal conditionne la perte durable de l'homéostasie. Les travaux présentés dans cette thèse mettent en évidence le rôle central des cytokines comme médiateurs clés de ces interactions en régulant à la fois l'activation immunitaire, la perméabilité épithéliale et les mécanismes de réparation tissulaire.

L'analyse des principales familles des cytokines impliquées dans les MICI souligne le caractère non linéaire et contextuel de leurs fonctions. Des cytokines classiquement considérées comme pro-inflammatoires ou régulatrices peuvent exercer des effets variables selon le stade de la maladie, la localisation et l'environnement tissulaire. Cette complexité explique les limites des stratégies thérapeutiques ciblant une cytokine unique et la variabilité des réponses observées en pratique clinique.

Les avancées récentes grâce à la transcriptomique unicellulaire ont profondément renouvelé la compréhension des MICI en révélant une plasticité marquée des réponses immunitaires et l'existence de réseaux cytokiniques redondants et adaptatifs. L'échec thérapeutique apparaît désormais comme le résultat d'une reprogrammation active des circuits inflammatoires impliquant des interactions étroites entre cellules immunitaires et non immunitaires plutôt que comme une simple persistance de l'inflammation initiale.

Dans ce contexte, l'évolution des stratégies thérapeutiques vers des approches combinées, des bloqueurs multi-cytokines et des inhibiteurs des voies de signalisation intracellulaire représente une avancée majeure. Les développements récents en ingénierie des cytokines, en nouveaux formats d'anticorps et en ciblage tissulaire illustrent un changement visant non plus uniquement à supprimer l'inflammation mais à moduler de manière plus globale les réseaux immunitaires pathologiques.

L'absence de guérison définitive des MICI ne reflète pas une insuffisance des traitements actuels mais repose sur une interaction permanente, fondée sur une susceptibilité génétique, une mémoire immunitaire et le microbiote intestinal. Les traitements disponibles permettent aujourd'hui un contrôle efficace de l'inflammation et une amélioration significative de la qualité de vie des patients sans toutefois corriger les causes profondes de la maladie.

À terme, l'intégration d'approches de médecine de précision, basées sur l'identification de signatures cytokiniques et cellulaires spécifiques, devrait permettre une individualisation plus fine des stratégies thérapeutiques. Une meilleure compréhension des mécanismes de régulation de l'homéostasie intestinale demeure essentielle pour dépasser les limites actuelles et ouvrir la voie à des stratégies réellement curatives.

Bibliographie

1. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 22 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
2. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* févr 2018;64(2):20-57.
3. Crohn's disease [Internet]. [cité 2 sept 2025]. Disponible sur: https://dlab.epfl.ch/wikispeedia/wp/d/wp/c/Crohn%2527s_disease.htm
4. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc.* juill 2019;94(7):1357-73.
5. MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin [Internet]. EPIMAD. [cité 22 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.epimad.chu-lille.fr/patients/les-mici/>
6. Rectocolite hémorragique (RCH) [Internet]. AFA. [cité 30 août 2025]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/rectocolite-hemorragique-rch/>
7. Mennequier DD. Atteintes dans la Rectocolite Hémorragique < monhepatogastro [Internet]. monhepatogastro. 2022 [cité 2 sept 2025]. Disponible sur: <https://monhepatogastro.net/atteintes-dans-la-rectocolite-hemorragique/>
8. Richard N, Savoye G. Épidémiologie et histoire naturelle des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Presse Médicale Form.* avr 2025;6(2):100631.
9. Hracs L, Windsor JW, Gorospe J, Cummings M, Coward S, Buie MJ, et al. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages. *Nature.* juin 2025;642(8067):458-66.
10. MICI Quoi ? [Internet]. AFA. [cité 2 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/mici-maladie-inflammatoire-chronique-intestin/>
11. Fiche « Maladies inflammatoires chroniques intestinales » | L'Assurance Maladie [Internet]. 2025 [cité 2 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-fiche-mici>
12. Sarter H, Créatin T, Savoye G, Fumery M, Leroyer A, Dauchet L, et al. Incidence, prevalence and clinical presentation of inflammatory bowel diseases in Northern France: a 30-year population-based study. *Lancet Reg Health - Eur.* déc 2024;47:101097.
13. Maladie de Crohn : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 3 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/arlois/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>
14. Symptômes, diagnostic et évolution de la rectocolite hémorragique [Internet]. [cité 3 sept 2025]. Disponible sur:

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/symptomes-diagnostic-evolution>

15. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *The Lancet*. mars 2024;403(10432):1177-91.
16. Carlo A, Brochard C. Prise en charge des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. *Presse Médicale Form*. févr 2024;5(1):53-61.
17. Institut Pasteur de Lille [Internet]. [cité 23 sept 2025]. La Maladie de Crohn (MICI) : Symptômes, causes et diagnostic. Disponible sur: <https://pasteur-lille.fr/centre-de-recherche/thematiques-de-recherche/microbiote/maladie-crohn/>
18. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. déc 2017;26(6):349-55.
19. Score de Lichiger - GETAID [Internet]. [cité 23 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/indice-de-lichiger>
20. Carlé C, Bost C, Cosquer GL, Fortenfant F. Avancées dans le diagnostic biologique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Francoph Lab*. mai 2024;2024(562):58-64.
21. Viennot S. Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019).
22. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, Levesque BG, Feagan B, Vermeire S, et al. IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut*. sept 2016;65(9):1447-55.
23. Cours [Internet]. [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2015/UNF3Smiroir/campus-numeriques/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_23/site/html/3.html
24. Caron B, Netter P, Peyrin-Biroulet L. Aspects cliniques et physiopathologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Bull Académie Natl Médecine*. oct 2024;208(8):989-98.
25. Kökten T, Hansmannel F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI): Hegel. 1 avr 2016;N° 2(2):119-29.
26. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes*. 16 déc 2022;13(12):2388.
27. Neurath MF, Artis D, Becker C. The intestinal barrier: a pivotal role in health, inflammation, and cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. juin 2025;10(6):573-92.
28. Sovran B, Planchais J, Jegou S, Straube M, Lamas B, Natividad JM, et al. Enterobacteriaceae are essential for the modulation of colitis severity by fungi. *Microbiome*. déc 2018;6(1):152.

29. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. sept 2019;157(3):647-659.e4.
30. Mallon K, McBride C, O'Morain C, Doherty GA, Burns R. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr Open Sci*. oct 2025;63:12-29.
31. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. mars 2014;14(3):141-53.
32. Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. Mend Your Fences. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. juill 2017;4(1):33-46.
33. Wu S, Yang L, Fu Y, Liao Z, Cai D, Liu Z. Intestinal Barrier Function and Neurodegenerative Disease. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. sept 2024;23(9):1134-42.
34. Leppkes M, Lindemann A, Gößwein S, Paulus S, Roth D, Hartung A, et al. Neutrophils prevent rectal bleeding in ulcerative colitis by peptidyl-arginine deiminase-4-dependent immunothrombosis. *Gut*. déc 2022;71(12):2414-29.
35. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. mai 2014;14(5):329-42.
36. Wang Y, Song W, Wang J, Wang T, Xiong X, Qi Z, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals differential nutrient absorption functions in human intestine. *J Exp Med*. 3 févr 2020;217(2):e20191130.
37. Ayala-Torres C, Krug SM, Rosenthal R, Fromm M. Angulin-1 (LSR) Affects Paracellular Water Transport, However Only in Tight Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 22 juill 2021;22(15):7827.
38. Layunta E, Jäverfelt S, Dolan B, Arike L, Pelaseyed T. IL-22 promotes the formation of a MUC17 glycocalyx barrier in the postnatal small intestine during weaning. *Cell Rep*. févr 2021;34(7):108757.
39. Kinchen J, Chen HH, Parikh K, Antanaviciute A, Jagielowicz M, Fawcner-Corbett D, et al. Structural Remodeling of the Human Colonic Mesenchyme in Inflammatory Bowel Disease. *Cell*. oct 2018;175(2):372-386.e17.
40. Jans D, Cleynen I. The genetics of non-monogenic IBD. *Hum Genet*. mai 2023;142(5):669-82.
41. Ashton JJ, Seaby EG, Beattie RM, Ennis S. *NOD2* in Crohn's Disease—Unfinished Business. *J Crohns Colitis*. 3 avr 2023;17(3):450-8.
42. Yu S, Balasubramanian I, Laubitz D, Tong K, Bandyopadhyay S, Lin X, et al. Paneth Cell-Derived Lysozyme Defines the Composition of Mucolytic Microbiota and the Inflammatory Tone of the Intestine. *Immunity*. août 2020;53(2):398-416.e8.

43. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, et al. Reduced Paneth cell α -defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci*. 13 déc 2005;102(50):18129-34.
44. Visschedijk MC, Alberts R, Mucha S, Deelen P, De Jong DJ, Pierik M, et al. Pooled Resequencing of 122 Ulcerative Colitis Genes in a Large Dutch Cohort Suggests Population-Specific Associations of Rare Variants in MUC2. Prokunina-Olsson L, éditeur. *PLOS ONE*. 4 août 2016;11(8):e0159609.
45. Kang Y, Park H, Choe BH, Kang B. The Role and Function of Mucins and Its Relationship to Inflammatory Bowel Disease. *Front Med*. 6 mai 2022;9:848344.
46. Wei J, Chen C, Feng J, Zhou S, Feng X, Yang Z, et al. Muc2 mucin o-glycosylation interacts with enteropathogenic *Escherichia coli* to influence the development of ulcerative colitis based on the NF- κ B signaling pathway. *J Transl Med*. 8 nov 2023;21(1):793.
47. McCole DF. IBD Candidate Genes and Intestinal Barrier Regulation: Inflamm Bowel Dis. oct 2014;20(10):1829-49.
48. Schlegel N, Boerner K, Waschke J. Targeting desmosomal adhesion and signalling for intestinal barrier stabilization in inflammatory bowel diseases—Lessons from experimental models and patients. *Acta Physiol*. janv 2021;231(1):e13492.
49. Zeissig S, Burgel N, Gunzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 1 janv 2007;56(1):61-72.
50. Oshima T, Miwa H, Joh T. Changes in the expression of claudins in active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol [Internet]*. déc 2008 [cité 6 nov 2025];23(s2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2008.05405.x>
51. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci*. 12 janv 2023;24(2):1526.
52. Gomez-Bris R, Saez A, Herrero-Fernandez B, Rius C, Sanchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. CD4 T-Cell Subsets and the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 31 janv 2023;24(3):2696.
53. Matricon J. Immunopathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*. avr 2010;26(4):405-10.
54. Neurath MF. Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. août 2024;24(8):559-76.
55. Bertin B. Les cytokines. 2022 janv 25.
56. Les cytokines [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Disponible sur: <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2024/06/les-cytokines-cours-pour-externes.pdf>

57. HLA - Cytokines [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Disponible sur: <https://ressources.campus.sanofi.fr/transplantation/comprendre-l-alloreactivite/fr/acteurs/cytokines/>
58. Chapter 20: Cytokines and cytokine receptors [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Disponible sur: https://clinical-laboratory-diagnostics.com/k20.html#_idTextAnchor8800
59. Havard Y. Étude in vitro de l'inhibition de la voie de signalisation JAK/STAT par des molécules nouvellement synthétisées dans le cadre du traitement de la DAC [Internet]. [Nantes]: UFR de Médecine de l'Université de Nantes; 2022 [cité 12 nov 2025]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03765694v1/file/N-2022-020.pdf>
60. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* janv 2016;13(1):13-27.
61. Mahapatro M, Erkert L, Becker C. Cytokine-Mediated Crosstalk between Immune Cells and Epithelial Cells in the Gut. *Cells.* 9 janv 2021;10(1):111.
62. Wu X, Tian J, Wang S. Insight Into Non-Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 28 mai 2018;9:1112.
63. Li J, Ueno A, Fort Gasia M, Luidier J, Wang T, Hirota C, et al. Profiles of Lamina Propria T Helper Cell Subsets Discriminate Between Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: *Inflamm Bowel Dis.* août 2016;22(8):1779-92.
64. Ma C, Wu W, Lin R, Ge Y, Zhang C, Sun S, et al. Critical Role of CD6highCD4+ T Cells in Driving Th1/Th17 Cell Immune Responses and Mucosal Inflammation in IBD. *J Crohns Colitis.* 30 mars 2019;13(4):510-24.
65. Cepek KL, Parker CM, Madara JL, Brenner MB. Integrin alpha E beta 7 mediates adhesion of T lymphocytes to epithelial cells. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 avr 1993;150(8 Pt 1):3459-70.
66. Lamb CA, Mansfield JC, Tew GW, Gibbons D, Long AK, Irving P, et al. $\alpha E\beta 7$ Integrin Identifies Subsets of Pro-Inflammatory Colonic CD4+ T Lymphocytes in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 20 oct 2016;jjw189.
67. Zhu J, Xu Y, Li Z, Liu S, Fu W, Wei Y. Interleukin-36 β exacerbates DSS-induce acute colitis via inhibiting Foxp3+ regulatory T cell response and increasing Th2 cell response. *Int Immunopharmacol.* juill 2022;108:108762.
68. Singh UP, Singh NP, Murphy EA, Price RL, Fayad R, Nagarkatti M, et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. *Cytokine.* janv 2016;77:44-9.
69. Katsandegwaza B, Horsnell W, Smith K. Inflammatory Bowel Disease: A Review of Pre-Clinical Murine Models of Human Disease. *Int J Mol Sci.* 19 août 2022;23(16):9344.
70. Bilsborough J, Fiorino MF, Henkle BW. Select animal models of colitis and their value in predicting clinical efficacy of biological therapies in ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Discov.* 4 mai 2021;16(5):567-77.

71. Valatas V, Kolios G, Bamias G. TL1A (TNFSF15) and DR3 (TNFRSF25): A Co-stimulatory System of Cytokines With Diverse Functions in Gut Mucosal Immunity. *Front Immunol.* 27 mars 2019;10:583.
72. Wang D, Li H, Duan YY, Han F, Luo YX, Wu MY, et al. TL1A modulates the severity of colitis by promoting Th9 differentiation and IL-9 secretion. *Life Sci.* août 2019;231:116536.
73. Nalleweg N, Chiriack MT, Podstawa E, Lehmann C, Rau TT, Atreya R, et al. IL-9 and its receptor are predominantly involved in the pathogenesis of UC. *Gut.* mai 2015;64(5):743-55.
74. Perumal NB, Kaplan MH. Regulating IL9 transcription in T helper cells. *Trends Immunol.* avr 2011;32(4):146-50.
75. Erle DJ, Briskin MJ, Butcher EC, Garcia-Pardo A, Lazarovits AI, Tidswell M. Expression and function of the MAdCAM-1 receptor, integrin alpha 4 beta 7, on human leukocytes. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 juill 1994;153(2):517-28.
76. Dotan I, Allez M, Danese S, Keir M, Tole S, McBride J. The role of integrins in the pathogenesis of inflammatory bowel disease: Approved and investigational anti-integrin therapies. *Med Res Rev.* janv 2020;40(1):245-62.
77. Zundler S, Schillinger D, Fischer A, Atreya R, López-Posadas R, Watson A, et al. Blockade of $\alpha E\beta 7$ integrin suppresses accumulation of CD8⁺ and Th9 lymphocytes from patients with IBD in the inflamed gut in vivo. *Gut.* nov 2017;66(11):1936-48.
78. Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Hedderich J, May S, Lu T, et al. Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat Genet.* juin 2008;40(6):713-5.
79. Singh RP, Hasan S, Sharma S, Nagra S, Yamaguchi DT, Wong DTW, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* déc 2014;13(12):1174-81.
80. Song X, Dai D, He X, Zhu S, Yao Y, Gao H, et al. Growth Factor FGF2 Cooperates with Interleukin-17 to Repair Intestinal Epithelial Damage. *Immunity.* sept 2015;43(3):488-501.
81. Hegazy AN, West NR, Stubbington MJT, Wendt E, Suijker KIM, Datsi A, et al. Circulating and Tissue-Resident CD4⁺ T Cells With Reactivity to Intestinal Microbiota Are Abundant in Healthy Individuals and Function Is Altered During Inflammation. *Gastroenterology.* nov 2017;153(5):1320-1337.e16.
82. Ueno A, Jeffery L, Kobayashi T, Hibi T, Ghosh S, Jijon H. Th17 plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease. *J Autoimmun.* févr 2018;87:38-49.
83. Zhao J, Lu Q, Liu Y, Shi Z, Hu L, Zeng Z, et al. Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease: Cytokines, Plasticity, and Therapies. Tang X, éditeur. *J Immunol Res.* 22 janv 2021;2021:1-14.

84. Raza A, Shata MT. Letter: pathogenicity of Th17 cells may differ in ulcerative colitis compared with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2012;36(2):204-204.
85. Sakuraba A, Sato T, Kamada N, Kitazume M, Sugita A, Hibi T. Th1/Th17 Immune Response Is Induced by Mesenteric Lymph Node Dendritic Cells in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* nov 2009;137(5):1736-45.
86. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut.* janv 2003;52(1):65-70.
87. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology.* oct 2008;135(4):1130-41.
88. Perrier C, De Hertogh G, Cremer J, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G, et al. Neutralization of Membrane TNF, but Not Soluble TNF, Is Crucial for the Treatment of Experimental Colitis: *Inflamm Bowel Dis.* févr 2013;19(2):246-53.
89. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med.* 6 août 2007;204(8):1849-61.
90. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* déc 2012;61(12):1693-700.
91. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, Panaccione R, Melmed GY, Landers C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* nov 2016;111(11):1599-607.
92. O'Connor Jr W, Kamanaka M, Booth CJ, Town T, Nakae S, Iwakura Y, et al. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat Immunol.* juin 2009;10(6):603-9.
93. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol.* 30 mars 2021;12:622934.
94. Noviello D, Mager R, Roda G, Borroni RG, Fiorino G, Vetrano S. The IL23-IL17 Immune Axis in the Treatment of Ulcerative Colitis: Successes, Defeats, and Ongoing Challenges. *Front Immunol.* 17 mai 2021;12:611256.
95. Lindemans CA, Calafiore M, Mertelsmann AM, O'Connor MH, Dudakov JA, Jenq RR, et al. Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. *Nature.* déc 2015;528(7583):560-4.
96. Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, Shimomura Y, Andoh A, Bhan AK, et al. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J Clin Invest.* 2 janv 2008;JCI33194.

97. Gibson DL, Montero M, Ropeleski MJ, Bergstrom KSB, Ma C, Ghosh S, et al. Interleukin-11 Reduces TLR4-Induced Colitis in TLR2-Deficient Mice and Restores Intestinal STAT3 Signaling. *Gastroenterology*. oct 2010;139(4):1277-88.
98. Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, Fujino S, Deguchi Y, Araki Y, et al. Interleukin-22, a Member of the IL-10 Subfamily, Induces Inflammatory Responses in Colonic Subepithelial Myofibroblasts. *Gastroenterology*. sept 2005;129(3):969-84.
99. Pavlidis P, Tsakmaki A, Pantazi E, Li K, Cozzetto D, Digby- Bell J, et al. Interleukin-22 regulates neutrophil recruitment in ulcerative colitis and is associated with resistance to ustekinumab therapy. *Nat Commun*. 3 oct 2022;13(1):5820.
100. Pelczar P, Witkowski M, Perez LG, Kempinski J, Hammel AG, Brockmann L, et al. A pathogenic role for T cell–derived IL-22BP in inflammatory bowel disease. *Science*. 21 oct 2016;354(6310):358-62.
101. Fang L, Pang Z, Shu W, Wu W, Sun M, Cong Y, et al. Anti-TNF Therapy Induces CD4+ T-Cell Production of IL-22 and Promotes Epithelial Repairs in Patients With Crohn’s Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 12 juill 2018;24(8):1733-44.
102. Caza T, Landas S. Functional and Phenotypic Plasticity of CD4+ T Cell Subsets. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-13.
103. Nelson RW, Beisang D, Tubo NJ, Dileepan T, Wiesner DL, Nielsen K, et al. T Cell Receptor Cross-Reactivity between Similar Foreign and Self Peptides Influences Naive Cell Population Size and Autoimmunity. *Immunity*. janv 2015;42(1):95-107.
104. Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*. mai 2016;16(5):295-309.
105. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous *Clostridium* Species. *Science*. 21 janv 2011;331(6015):337-41.
106. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3+ Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. *Immunity*. févr 2019;50(2):302-16.
107. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, Shima T, Wing K, Niwa A, et al. Functional Delineation and Differentiation Dynamics of Human CD4+ T Cells Expressing the FoxP3 Transcription Factor. *Immunity*. juin 2009;30(6):899-911.
108. Fisson S, Darrasse-Jèze G, Litvinova E, Septier F, Klatzmann D, Liblau R, et al. Continuous Activation of Autoreactive CD4+ CD25+ Regulatory T Cells in the Steady State. *J Exp Med*. 1 sept 2003;198(5):737-46.
109. Asseman C, Mauze S, Leach MW, Coffman RL, Powrie F. An Essential Role for Interleukin 10 in the Function of Regulatory T Cells That Inhibit Intestinal Inflammation. *J Exp Med*. 4 oct 1999;190(7):995-1004.

110. Wirtz S, Billmeier U, Mchedlidze T, Blumberg RS, Neurath MF. Interleukin-35 Mediates Mucosal Immune Responses That Protect Against T-Cell–Dependent Colitis. *Gastroenterology*. nov 2011;141(5):1875-86.
111. Nakamura K, Kitani A, Fuss I, Pedersen A, Harada N, Nawata H, et al. TGF- β 1 Plays an Important Role in the Mechanism of CD4+CD25+ Regulatory T Cell Activity in Both Humans and Mice. *J Immunol*. 15 janv 2004;172(2):834-42.
112. Powrie F, Carlino J, Leach MW, Mauze S, Coffman RL. A critical role for transforming growth factor-beta but not interleukin 4 in the suppression of T helper type 1-mediated colitis by CD45RB(low) CD4+ T cells. *J Exp Med*. 1 juin 1996;183(6):2669-74.
113. Read S, Greenwald R, Izcue A, Robinson N, Mandelbrot D, Francisco L, et al. Blockade of CTLA-4 on CD4+CD25+ Regulatory T Cells Abrogates Their Function In Vivo. *J Immunol*. 1 oct 2006;177(7):4376-83.
114. Read S, Malmström V, Powrie F. Cytotoxic T Lymphocyte–Associated Antigen 4 Plays an Essential Role in the Function of Cd25+Cd4+ Regulatory Cells That Control Intestinal Inflammation. *J Exp Med*. 17 juill 2000;192(2):295-302.
115. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. *Annu Rev Immunol*. 26 avr 2020;38(1):541-66.
116. Burzyn D, Kuswanto W, Kolodin D, Shadrach JL, Cerletti M, Jang Y, et al. A Special Population of Regulatory T Cells Potentiates Muscle Repair. *Cell*. déc 2013;155(6):1282-95.
117. Maul J, Loddenkemper C, Mundt P, Berg E, Giese T, Stallmach A, et al. Peripheral and intestinal regulatory CD4+ CD25(high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. juin 2005;128(7):1868-78.
118. Wang J, Ioan-Facsinay A, van der Voort EIH, Huizinga TWJ, Toes REM. Transient expression of FOXP3 in human activated nonregulatory CD4+ T cells. *Eur J Immunol*. janv 2007;37(1):129-38.
119. Jaeger N, Gamini R, Cella M, Schettini JL, Bugatti M, Zhao S, et al. Single-cell analyses of Crohn's disease tissues reveal intestinal intraepithelial T cells heterogeneity and altered subset distributions. *Nat Commun*. 26 mars 2021;12(1):1921.
120. Devlin JC, Axelrad J, Hine AM, Chang S, Sarkar S, Lin JD, et al. Single-Cell Transcriptional Survey of Ileal-Anal Pouch Immune Cells From Ulcerative Colitis Patients. *Gastroenterology*. avr 2021;160(5):1679-93.
121. Hovhannisyan Z, Treatman J, Littman DR, Mayer L. Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. mars 2011;140(3):957-65.
122. Mitsialis V, Wall S, Liu P, Ordovas-Montanes J, Parmet T, Vukovic M, et al. Single-Cell Analyses of Colon and Blood Reveal Distinct Immune Cell Signatures of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Gastroenterology*. août 2020;159(2):591-608.e10.

123. Rubtsov YP, Niec RE, Josefowicz S, Li L, Darce J, Mathis D, et al. Stability of the Regulatory T Cell Lineage in Vivo. *Science*. 24 sept 2010;329(5999):1667-71.
124. Wing JB, Sakaguchi S. Multiple treg suppressive modules and their adaptability. *Front Immunol*. 2012;3:178.
125. Schiering C, Krausgruber T, Chomka A, Fröhlich A, Adelmann K, Wohlfert EA, et al. The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. *Nature*. 25 sept 2014;513(7519):564-8.
126. Ohnmacht C, Park JH, Cording S, Wing JB, Atarashi K, Obata Y, et al. MUCOSAL IMMUNOLOGY. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ ⁺ T cells. *Science*. 28 août 2015;349(6251):989-93.
127. Sefik E, Geva-Zatorsky N, Oh S, Konnikova L, Zemmour D, McGuire AM, et al. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR γ ⁺ regulatory T cells. *Science*. 28 août 2015;349(6251):993-7.
128. Kim KS, Hong SW, Han D, Yi J, Jung J, Yang BG, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science*. 19 févr 2016;351(6275):858-63.
129. Abdulla M, Mohammed N. A Review on Inflammatory Bowel Diseases: Recent Molecular Pathophysiology Advances. *Biol Targets Ther*. 2022;16:129-40.
130. Crohn (maladie de) - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 21 nov 2025]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/3751/crohn_maladie_de/prise_en_charge
131. Rectocolite hémorragique - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 21 nov 2025]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/4021/rectocolite_hemorragique/prise_en_charge
132. Corticoïdes [Internet]. AFA. [cité 21 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-linstestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/corticoides-mici/>
133. RECOMMANDATIONS-FRANCAISES-MALADIE-DE-CROHN-VERSION-LONGUE.pdf [Internet]. [cité 21 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/wp-content/uploads/2025/09/RECOMMANDATIONS-FRANCAISES-MALADIE-DE-CROHN-VERSION-LONGUE.pdf>
134. Immunosuppresseurs [Internet]. AFA. [cité 22 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-linstestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/traitements-immunosuppresseurs-mici/>
135. Biothérapies [Internet]. AFA. [cité 21 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-linstestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/biotherapies-mici/>
136. ANAMORPHIK S. MICI – Les étapes du traitement médical [Internet]. CREGG. 2019 [cité 21 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>

137. McKeage K. A Review of CT-P13: An Infliximab Biosimilar. *BioDrugs*. juin 2014;28(3):313-21.
138. Golimumab (SIMPONI®) [Acthera] [Internet]. [cité 21 nov 2025]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Golimumab__SIMPONIJ_.html
139. Adalimumab (HUMIRA®) [Internet]. [cité 21 nov 2025]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab_HUMIRA.html
140. Vedolizumab (ENTYVIO®) [Acthera] [Internet]. [cité 22 nov 2025]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Vedolizumab__ENTYVIOJ_.html
141. stelara-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/stelara-epar-product-information_fr.pdf
142. Risankizumab (SKYRIZI®) [Acthera] [Internet]. [cité 22 nov 2025]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Risankizumab__SKYRIZI_.html
143. Mirikizumab - OMVOH® - GETAID [Internet]. 2023 [cité 23 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/mirikizumab-omvoh>
144. Tremfya-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250502166129/anx_166129_fr.pdf
145. cosentyx-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_fr.pdf
146. taltz-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/taltz-epar-product-information_fr.pdf
147. Kyntheum-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170717138213/anx_138213_fr.pdf
148. bimzelx-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_fr.pdf
149. Miossec P. Local and systemic effects of IL-17 in joint inflammation: a historical perspective from discovery to targeting. *Cell Mol Immunol*. avr 2021;18(4):860-5.
150. Awasthi A, Kuchroo VK. IL-17A directly inhibits TH1 cells and thereby suppresses development of intestinal inflammation. *Nat Immunol*. juin 2009;10(6):568-70.
151. Ito R, Kita M, Shin-Ya M, Kishida T, Urano A, Takada R, et al. Involvement of IL-17A in the pathogenesis of DSS-induced colitis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 5 déc 2008;377(1):12-6.

152. Tang C, Kakuta S, Shimizu K, Kadoki M, Kamiya T, Shimazu T, et al. Suppression of IL-17F, but not of IL-17A, provides protection against colitis by inducing Treg cells through modification of the intestinal microbiota. *Nat Immunol.* juill 2018;19(7):755-65.
153. Leppkes M, Becker C, Ivanov II, Hirth S, Wirtz S, Neufert C, et al. RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F. *Gastroenterology.* janv 2009;136(1):257-67.
154. Wedebye Schmidt EG, Larsen HL, Kristensen NN, Poulsen SS, Lyng Pedersen AM, Claesson MH, et al. TH17 cell induction and effects of IL-17A and IL-17F blockade in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis.* juill 2013;19(8):1567-76.
155. Tachibana M, Watanabe N, Koda Y, Oya Y, Kaminuma O, Katayama K, et al. Ablation of IL-17A leads to severe colitis in IL-10-deficient mice: implications of myeloid-derived suppressor cells and NO production. *Int Immunol.* 7 mars 2020;32(3):187-201.
156. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, Gulen MF, Cayatte C, Chen Y, et al. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. *Immunity.* 20 oct 2015;43(4):727-38.
157. Deng Z, Wang S, Wu C, Wang C. IL-17 inhibitor-associated inflammatory bowel disease: A study based on literature and database analysis. *Front Pharmacol.* 23 mars 2023;14:1124628.
158. Wietrzykowska-Grishanovich D, Pleskacz M, Kempniński R. Inflammatory bowel disease induced by bimekizumab. *Przegląd Gastroenterol.* 2022;17(2):175-6.
159. Prot_000.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/03/NCT03895203/Prot_000.pdf
160. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* mai 2017;14(5):269-78.
161. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* sept 2014;14(9):585-600.
162. Tocilizumab [Acthera] [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: <https://acthera.univ-lille.fr/co/Tocilizumab.html>
163. Sarilumab (KEVZARA®) [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Sarilumab__KEVZARAJ__1.html
164. roactemra-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 22 déc 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf
165. kevezara-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 22 déc 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kevezara-epar-product-information_fr.pdf

166. Rose-John S, Jenkins BJ, Garbers C, Moll JM, Scheller J. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nat Rev Immunol.* oct 2023;23(10):666-81.
167. Atreya R, Mudter J, Finotto S, Müllberg J, Jostock T, Wirtz S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med.* mai 2000;6(5):583-8.
168. Danese S, Vermeire S, Hellstern P, Panaccione R, Rogler G, Fraser G, et al. Randomised trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II). *Gut.* janv 2019;68(1):40-8.
169. Adtralza-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617151835/anx_151835_fr.pdf
170. ebglyss-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_fr.pdf
171. Bernstein ZJ, Shenoy A, Chen A, Heller NM, Spangler JB. Engineering the IL -4/IL -13 axis for targeted immune modulation. *Immunol Rev.* nov 2023;320(1):29-57.
172. Fichtner-Feigl S, Young CA, Kitani A, Geissler EK, Schlitt HJ, Strober W. IL-13 signaling via IL-13R alpha2 induces major downstream fibrogenic factors mediating fibrosis in chronic TNBS colitis. *Gastroenterology.* déc 2008;135(6):2003-13, 2013.e1-7.
173. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest.* mai 2004;113(10):1490-7.
174. Rosen MJ, Frey MR, Washington KM, Chaturvedi R, Kuhnhein LA, Matta P, et al. STAT6 activation in ulcerative colitis: A new target for prevention of IL-13-induced colon epithelial cell dysfunction: *Inflamm Bowel Dis.* nov 2011;17(11):2224-34.
175. Danese S, Rudziński J, Brandt W, Dupas JL, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe UC: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase IIa study. *Gut.* févr 2015;64(2):243-9.
176. Reinisch W, Panés J, Khurana S, Toth G, Hua F, Comer GM, et al. Anrukinzumab, an anti-interleukin 13 monoclonal antibody, in active UC: efficacy and safety from a phase IIa randomised multicentre study. *Gut.* juin 2015;64(6):894-900.
177. dupixent-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230315158583/anx_158583_fr.pdf

178. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, Galileos G, Gao W, Sobel RA, et al. IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol*. déc 2008;9(12):1347-55.
179. Specht S, Arriens S, Hoerauf A. Induction of chronic colitis in IL-10 deficient mice requires IL-4. *Microbes Infect*. mars 2006;8(3):694-703.
180. Shimodaira Y, Takahashi S, Iijima K. Anti-IL-4Ralpha monoclonal antibody dupilumab mimics ulcerative colitis: a case report. *BMC Gastroenterol*. 8 mai 2021;21:207.
181. Hoving JC. Targeting IL-13 as a Host-Directed Therapy Against Ulcerative Colitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 6 nov 2018;8:395.
182. Verstockt B, Verstockt S, Creyns B, Tops S, Van Assche G, Gils A, et al. Mucosal IL13RA2 expression predicts nonresponse to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. mars 2019;49(5):572-81.
183. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2019;143(1):155-72.
184. Philipose J, Ahmed M, Idiculla PS, Mulrooney SM, Gumaste VV. Severe de novo Ulcerative Colitis following Ixekizumab Therapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2018;12(3):617-21.
185. Niwa Y, Sumi H, Akamatsu H. An association between ulcerative colitis and atopic dermatitis, diseases of impaired superficial barriers. *J Invest Dermatol*. nov 2004;123(5):999-1000.
186. kineret-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf
187. ilaris-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_fr.pdf
188. Murray KN, Parry-Jones AR, Allan SM. Interleukin-1 and acute brain injury. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 6 févr 2015 [cité 14 févr 2026];9. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fncel.2015.00018/abstract>
189. Al-Sadi R, Ye D, Dokladny K, Ma TY. Mechanism of IL-1beta-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 avr 2008;180(8):5653-61.
190. Shouval DS, Biswas A, Kang YH, Griffith AE, Konnikova L, Mascanfroni ID, et al. Interleukin 1 β Mediates Intestinal Inflammation in Mice and Patients With Interleukin 10 Receptor Deficiency. *Gastroenterology*. déc 2016;151(6):1100-4.

191. Wang Y, Wang K, Han GC, Wang RX, Xiao H, Hou CM, et al. Neutrophil infiltration favors colitis-associated tumorigenesis by activating the interleukin-1 (IL-1)/IL-6 axis. *Mucosal Immunol.* sept 2014;7(5):1106-15.
192. Coccia M, Harrison OJ, Schiering C, Asquith MJ, Becher B, Powrie F, et al. IL-1 β mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4(+) Th17 cells. *J Exp Med.* 27 août 2012;209(9):1595-609.
193. Aschenbrenner D, Quaranta M, Banerjee S, Iliot N, Jansen J, Steere B, et al. Deconvolution of monocyte responses in inflammatory bowel disease reveals an IL-1 cytokine network that regulates IL-23 in genetic and acquired IL-10 resistance. *Gut.* juin 2021;70(6):1023-36.
194. Kaminsky LW, Al-Sadi R, Ma TY. IL-1 β and the Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier. *Front Immunol.* 2021;12:767456.
195. Friedrich M, Pohin M, Jackson MA, Korsunsky I, Bullers SJ, Rue-Albrecht K, et al. IL-1-driven stromal-neutrophil interactions define a subset of patients with inflammatory bowel disease that does not respond to therapies. *Nat Med.* nov 2021;27(11):1970-81.
196. de Luca A, Smeekens SP, Casagrande A, Iannitti R, Conway KL, Gresnigt MS, et al. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 mars 2014;111(9):3526-31.
197. Liso M, Verna G, Cavalcanti E, De Santis S, Armentano R, Tafaro A, et al. Interleukin 1 β Blockade Reduces Intestinal Inflammation in a Murine Model of Tumor Necrosis Factor–Independent Ulcerative Colitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 18 mars 2022;14(1):151-71.
198. Raine T, Vaja S, Subramanian S, Brezina B, Probert CS, Steel A, et al. OP33 Results of a randomised controlled trial to evaluate Interleukin 1 blockade with anakinra in patients with acute severe ulcerative colitis (IASO). *J Crohns Colitis.* 30 janv 2023;17(Supplement_1):i43-6.
199. Shaul E, Conrad MA, Dawany N, Patel T, Canavan MC, Baccarella A, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory very early onset-inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 20 sept 2022;13:972114.
200. stelara-h-c-000958-x-0049-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf [Internet]. [cité 24 déc 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/stelara-h-c-000958-x-0049-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf
201. skyrizi-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 24 déc 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_en.pdf
202. tremfya-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 24 déc 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_en.pdf

203. Colwill M, Clough J, Baillie S, Patel K, Peyrin-Biroulet L, Honap S. Landscape of anti-IL-23 therapy in inflammatory bowel disease: recent advances. *Frontline Gastroenterol.* mai 2025;16(3):227-38.
204. Monteleone G, Biancone L, Marasco R, Morrone G, Marasco O, Luzzza F, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology.* avr 1997;112(4):1169-78.
205. Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity.* août 2006;25(2):309-18.
206. Eftychi C, Schwarzer R, Vlantis K, Wachsmuth L, Basic M, Wagle P, et al. Temporally Distinct Functions of the Cytokines IL-12 and IL-23 Drive Chronic Colon Inflammation in Response to Intestinal Barrier Impairment. *Immunity.* 20 août 2019;51(2):367-380.e4.
207. Neurath MF. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* févr 2019;45:1-8.
208. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet Lond Engl.* 28 mai 2022;399(10340):2015-30.
209. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Kierkus J, Higgins PDR, Fischer M, Jairath V, et al. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* févr 2022;162(2):495-508.
210. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panés J, Chan D, Gonzalez S, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology.* mai 2022;162(6):1650-1664.e8.
211. Migone TS, Zhang J, Luo X, Zhuang L, Chen C, Hu B, et al. TL1A is a TNF-like ligand for DR3 and TR6/DcR3 and functions as a T cell costimulator. *Immunity.* mars 2002;16(3):479-92.
212. Kitson J, Raven T, Jiang YP, Goeddel DV, Giles KM, Pun KT, et al. A death-domain-containing receptor that mediates apoptosis. *Nature.* 28 nov 1996;384(6607):372-5.
213. Pitti RM, Marsters SA, Lawrence DA, Roy M, Kischkel FC, Dowd P, et al. Genomic amplification of a decoy receptor for Fas ligand in lung and colon cancer. *Nature.* 17 déc 1998;396(6712):699-703.
214. Tettoni E, Gabbiadini R, Dal Buono A, Privitera G, Vadalà V, Migliorisi G, et al. TL1A as a Target in Inflammatory Bowel Disease: Exploring Mechanisms and Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci.* 23 mai 2025;26(11):5017.
215. Bamias G, Martin C, Marini M, Hoang S, Mishina M, Ross WG, et al. Expression, localization, and functional activity of TL1A, a novel Th1-polarizing cytokine in inflammatory bowel disease. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 nov 2003;171(9):4868-74.

216. Takedatsu H, Michelsen KS, Wei B, Landers CJ, Thomas LS, Dhall D, et al. TL1A (TNFSF15) regulates the development of chronic colitis by modulating both T-helper 1 and T-helper 17 activation. *Gastroenterology*. avr 2008;135(2):552-67.
217. Prehn JL, Thomas LS, Landers CJ, Yu QT, Michelsen KS, Targan SR. The T cell costimulator TL1A is induced by FcγR signaling in human monocytes and dendritic cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 avr 2007;178(7):4033-8.
218. Bamias G, Menghini P, Pizarro TT, Cominelli F. Targeting TL1A and DR3: the new frontier of anti-cytokine therapy in IBD. *Gut*. avr 2025;74(4):652-68.
219. Solitano V, Estevinho MM, Ungaro F, Magro F, Danese S, Jairath V. TL1A Inhibition in Inflammatory Bowel Disease: A Pipeline Review. *BioDrugs*. mars 2025;39(2):171-83.
220. Bamias G, Mishina M, Nyce M, Ross WG, Kollias G, Rivera-Nieves J, et al. Role of TL1A and its receptor DR3 in two models of chronic murine ileitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 30 mai 2006;103(22):8441-6.
221. Bittner S, Knoll G, Ehrenschwender M. Death receptor 3 signaling enhances proliferation of human regulatory T cells. *FEBS Lett*. avr 2017;591(8):1187-95.
222. Sidhu-Varma M, Shih DQ, Targan SR. Differential Levels of TL1A Affect the Expansion and Function of Regulatory T Cells in Modulating Murine Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. mars 2016;22(3):548-59.
223. Pai YC, Weng LT, Wei SC, Wu LL, Shih DQ, Targan SR, et al. Gut microbial transcytosis induced by tumor necrosis factor-like 1A-dependent activation of a myosin light chain kinase splice variant contributes to IBD. *J Crohns Colitis*. 1 févr 2021;15(2):258-72.
224. Serafini N, Di Santo JP. Group 3 innate lymphoid cells: A trained Gutkeeper. *Immunol Rev*. mai 2024;323(1):126-37.
225. Ahn YO, Weeres MA, Neulen ML, Choi J, Kang SH, Heo DS, et al. Human group3 innate lymphoid cells express DR3 and respond to TL1A with enhanced IL-22 production and IL-2-dependent proliferation. *Eur J Immunol*. avr 2015;45(8):2335-42.
226. Castellanos JG, Longman RS. Innate lymphoid cells link gut microbes with mucosal T cell immunity. *Gut Microbes*. 2020;11(2):231-6.
227. Fukaya T, Uto T, Mitoma S, Takagi H, Nishikawa Y, Tominaga M, et al. Gut dysbiosis promotes the breakdown of oral tolerance mediated through dysfunction of mucosal dendritic cells. *Cell Rep*. 30 mai 2023;42(5):112431.
228. Castellanos JG, Woo V, Viladomiu M, Putzel G, Lima S, Diehl GE, et al. Microbiota-Induced TNF-like Ligand 1A Drives Group 3 Innate Lymphoid Cell-Mediated Barrier Protection and Intestinal T Cell Activation during Colitis. *Immunity*. 18 déc 2018;49(6):1077-1089.e5.
229. Hassan-Zahraee M, Ye Z, Xi L, Baniecki ML, Li X, Hyde CL, et al. Antitumor Necrosis Factor-like Ligand 1A Therapy Targets Tissue Inflammation and

Fibrosis Pathways and Reduces Gut Pathobionts in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2 mars 2022;28(3):434-46.

230. Human TL1A Tulisokibart Biosimilar | CAS #2648504-55-4 | InvivoGen [Internet]. [cité 22 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.invivogen.com/anti-human-tl1a-tulisokibart-biosimilar-antibody>
231. Feagan BG, Sands B, Siegel CA, Dubinsky M, Longman R, Sabinho J, et al. DOP87 The Anti-TL1A Antibody PRA023 Demonstrated Proof-of-Concept in Crohn's Disease: Phase 2a APOLLO-CD Study Results. *J Crohns Colitis.* 30 janv 2023;17(Supplement_1):i162-4.
232. Barrett R, Zhang X, Koon HW, Vu M, Chang JY, Yeager N, et al. Constitutive TL1A expression under colitogenic conditions modulates the severity and location of gut mucosal inflammation and induces fibrostenosis. *Am J Pathol.* févr 2012;180(2):636-49.
233. Zheng L, Zhang X, Chen J, Ichikawa R, Wallace K, Pothoulakis C, et al. SUSTAINED TL1A (TNFSF15) EXPRESSION ON BOTH LYMPHOID AND MYELOID CELLS LEADS TO MILD SPONTANEOUS INTESTINAL INFLAMMATION AND FIBROSIS. *Eur J Microbiol Immunol.* mars 2013;3(1):11-20.
234. Jacob N, Kumagai K, Abraham JP, Shimodaira Y, Ye Y, Luu J, et al. Direct signaling of TL1A-DR3 on fibroblasts induces intestinal fibrosis in vivo. *Sci Rep.* 23 oct 2020;10(1):18189.
235. Shih DQ, Zheng L, Zhang X, Zhang H, Kanazawa Y, Ichikawa R, et al. Inhibition of a novel fibrogenic factor T11a reverses established colonic fibrosis. *Mucosal Immunol.* nov 2014;7(6):1492-503.
236. Banfield C, Rudin D, Bhattacharya I, Goteti K, Li G, Hassan-Zahraee M, et al. First-in-human, randomized dose-escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and immunogenicity of PF-06480605 in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2020;86(4):812-24.
237. Danese S, Klopocka M, Scherl EJ, Romatowski J, Allegretti JR, Peeva E, et al. Anti-TL1A Antibody PF-06480605 Safety and Efficacy for Ulcerative Colitis: A Phase 2a Single-Arm Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* nov 2021;19(11):2324-2332.e6.
238. Allegretti JR, Yarur A, Feagan B, Danese S, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, et al. DOP061 RO7790121 shows early and rapid symptomatic remission in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis – Findings from the phase IIb TUSCANY-2 trial. *J Crohns Colitis.* 22 janv 2025;19(Supplement_1):i204-5.
239. Jairath V, Allegretti JR, Yarur A, Danese S, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, et al. OP39 Treatment with RO7790121 induces and maintains histologic and histologic-endoscopic improvement and remission in moderately to severely active ulcerative colitis – Results from TUSCANY-2. *J Crohns Colitis.* 22 janv 2025;19(Supplement_1):i75-6.

240. Sands BE, Feagan BG, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Rubin DT, Laurent O, et al. Phase 2 Trial of Anti-TL1A Monoclonal Antibody Tulisokibart for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 26 sept 2024;391(12):1119-29.
241. Reinisch W, Stoyanov S, Raphael G, Barkay H. P998 Phase 2 basket design study evaluating the efficacy and safety of an anti-TL1A antibody (TEV-48574) in moderate to severe ulcerative colitis or Crohn's Disease (RELIEVE UCCD). *J Crohns Colitis*. 24 janv 2024;18(Supplement_1):i1802-i1802.
242. Reinisch W, Stepek D, Kempinski R, Danese S, Sands BE, Ratiu-Duma B, et al. OP41 Duvakitug (TEV-48574), an anti-TL1a monoclonal antibody, demonstrates efficacy and favourable safety as an induction treatment in adults with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, basket trial (RELIEVE UCCD). *J Crohns Colitis*. 22 janv 2025;19(Supplement_1):i79-80.
243. Jairath V, Kierkus J, Duvall GA, Danese S, Sands BE, Ratiu-Duma B, et al. OP40 Duvakitug (TEV-48574), an anti-TL1a monoclonal antibody, demonstrates efficacy and favourable safety as an induction treatment in adults with moderately to severely active Crohn's disease: results from a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled dose-ranging, basket trial (RELIEVE UCCD). *J Crohns Colitis*. 22 janv 2025;19(Supplement_1):i77-8.
244. Rose-John S. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1237-47.
245. Unger LW, Kaser A. Is IL-6 Back in trans Signaling for Inflammatory Bowel Disease? *Gastroenterology*. juin 2021;160(7):2247-9.
246. Zhang S, Chen B, Wang B, Chen H, Li Y, Cao Q, et al. Effect of Induction Therapy With Olamkicept vs Placebo on Clinical Response in Patients With Active Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 7 mars 2023;329(9):725.
247. Schreiber S, Aden K, Bernardes JP, Conrad C, Tran F, Höper H, et al. Therapeutic Interleukin-6 Trans-signaling Inhibition by Olamkicept (sgp130Fc) in Patients With Active Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. juin 2021;160(7):2354-2366.e11.
248. Hodzic Z, Schill EM, Bolock AM, Good M. IL-33 and the intestine: The good, the bad, and the inflammatory. *Cytokine*. déc 2017;100:1-10.
249. Martin NT, Martin MU. Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin. *Nat Immunol*. févr 2016;17(2):122-31.
250. Kaur H, Kaur G, Ali SA. IL-33's role in the gut immune system: A comprehensive review of its crosstalk and regulation. *Life Sci*. août 2023;327:121868.
251. Lefrançois E, Roga S, Gautier V, Gonzalez-de-Peredo A, Monsarrat B, Girard JP, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Natl Acad Sci*. 31 janv 2012;109(5):1673-8.

252. Lefrançois E, Duval A, Mirey E, Roga S, Espinosa E, Cayrol C, et al. Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci.* 28 oct 2014;111(43):15502-7.
253. Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host–microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* juill 2020;20(7):411-26.
254. Yuan C. IL-33 in autoimmunity; possible therapeutic target. *Int Immunopharmacol.* juill 2022;108:108887.
255. Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Morita H, Ishii A, et al. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci.* 26 oct 2010;107(43):18581-6.
256. Gro P, Doser K, Falk W, Obermeier F, Hofmann C. IL-33 attenuates development and perpetuation of chronic intestinal inflammation: *Inflamm Bowel Dis.* oct 2012;18(10):1900-9.
257. Cayrol C, Girard J. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev.* janv 2018;281(1):154-68.
258. Monticelli LA, Osborne LC, Noti M, Tran SV, Zaiss DMW, Artis D. IL-33 promotes an innate immune pathway of intestinal tissue protection dependent on amphiregulin–EGFR interactions. *Proc Natl Acad Sci.* 25 août 2015;112(34):10762-7.
259. Duan L, Chen J, Zhang H, Yang H, Zhu P, Xiong A, et al. Interleukin-33 Ameliorates Experimental Colitis through Promoting Th2/Foxp3+ Regulatory T-Cell Responses in Mice. *Mol Med.* mai 2012;18(5):753-61.
260. Pascual-Reguant A, Bayat Sarmadi J, Baumann C, Noster R, Cirera-Salinas D, Curato C, et al. TH17 cells express ST2 and are controlled by the alarmin IL-33 in the small intestine. *Mucosal Immunol.* nov 2017;10(6):1431-42.
261. Tu L, Chen J, Xu D, Xie Z, Yu B, Tao Y, et al. IL-33-induced alternatively activated macrophage attenuates the development of TNBS-induced colitis. *Oncotarget.* 25 avr 2017;8(17):27704-14.
262. Bel S, Pendse M, Wang Y, Li Y, Ruhn KA, Hassell B, et al. Paneth cells secrete lysozyme via secretory autophagy during bacterial infection of the intestine. *Science.* 8 sept 2017;357(6355):1047-52.
263. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:475.
264. Magro F, Lopes S, Silva M, Coelho R, Portela F, Branquinho D, et al. Soluble human Suppression of Tumorigenicity 2 is associated with endoscopic activity in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis treated with golimumab. *Ther Adv Gastroenterol.* janv 2019;12:1756284819869141.
265. Kelsen SG, Agache IO, Soong W, Israel E, Chupp GL, Cheung DS, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2021;148(3):790-8.

266. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, Abdulai RM, Luo X, Boomsma MM, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med.* nov 2021;9(11):1288-98.
267. Hernandez Santana YE, Irwin N, Walsh PT. IL-36: a therapeutic target for ulcerative colitis? *Expert Opin Ther Targets.* 3 juin 2022;26(6):507-12.
268. Ngo VL, Kuczma M, Maxim E, Denning TL. IL-36 cytokines and gut immunity. *Immunology.* juin 2021;163(2):145-54.
269. Maarouf M, Kuczma M, Denning TL. IL-36/IL-36R signaling promotes CD4+ T cell-dependent colitis via pro-inflammatory cytokine production. *Front Immunol.* 26 juin 2025;16:1604332.
270. Ferrante M, Irving PM, Selinger CP, D'Haens G, Kuehbacher T, Seidler U, et al. Safety and tolerability of spesolimab in patients with ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf.* 1 févr 2023;22(2):141-52.

Annexe 1 : Cytokines et récepteurs en tant que cibles thérapeutiques chez les patients atteints de MICI

Cytokine or signalling molecule	Agent(s)	Disease	Advantages as a target	Disadvantages as a target	Developmental stage
GM-CSF	Recombinant GM-CSF, sargramostim	Crohn's disease	Immunoregulatory cytokine blocking immune activation	Limited or no efficacy in clinical trials	Clinical trials (phase II); stopped
IFN β	Recombinant IFN β	Ulcerative colitis	Immunoregulatory cytokine targeting regulatory cells	Limited or no efficacy in clinical trials	Clinical trials (phase II); stopped
IFN γ inhibitor	Fontolizumab	Crohn's disease	Plausible target based on mouse models and ex vivo studies of cells from individuals with IBD	Limited efficacy in clinical trials	Clinical trials (phase II); stopped
TNF blockers	Infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab	Crohn's disease, ulcerative colitis	Central pro-inflammatory cytokine in IBD pathogenesis	Increased infection risk (e.g. lung infections, tuberculosis)	Approved, in clinical routine use. Golimumab is approved for ulcerative colitis only. Certolizumab is approved for Crohn's disease only.
TGF β	<i>Smad7</i> antisense, Mongersen	Crohn's disease	Targeting SMAD7 restores the sensitivity of cells to TGF β	Limited efficacy in phase III studies	Clinical trials (phase III); stopped
IL-1 receptor inhibitor	Anakinra	Ulcerative colitis	Immunoregulatory cytokine activating immune cells	Limited efficacy in phase II study	Clinical trials (phase II); stopped
IL-6 receptor inhibitor	Tocilizumab	Crohn's disease	Plausible target based on mouse models and ex vivo studies of cells from individuals with IBD	Response in subgroups of patients only, epithelial injury?	Clinical trials (phase II); stopped
IL-10	Recombinant IL-10	Crohn's disease	Plausible target based on mouse models of IBD	Limited or no efficacy in clinical trials	Clinical trials (phase II); stopped
IL-11	Recombinant IL-11	Crohn's disease	Immunostimulatory cytokine targeting regulatory cells	Limited or no efficacy in clinical trials	Clinical trials (phase II); stopped
IL-12/IL-23p40 inhibitor	Ustekinumab	Crohn's disease, ulcerative colitis	Potential blockade of two cytokines simultaneously	Response only seen in subgroups of patients	Clinical trials (phase III); approved for therapy
IL-23 inhibitors	Mirikizumab, guselkumab, risankizumab	Crohn's disease, ulcerative colitis	Potential higher efficacy as compared with p40 blockers	Response only seen in subgroups of patients	Clinical trials (phase III) or clinically approved
IL-13 inhibitors	Anrukizumab, tralokinumab	Ulcerative colitis	Plausible target based on mouse models and ex vivo studies of cells from individuals with IBD	Limited or no efficacy in clinical trials	Clinical trials (phase II); stopped
IL-17A	Secukinumab	Crohn's disease	Plausible bioactivity in models of inflammation	Aggravation of disease, effects on barrier function	Clinical trials (phase II); stopped
JAK1 and JAK3 inhibitor	Tofacitinib	Ulcerative colitis	Targeting of several key cytokines simultaneously	Infection risk (herpes zoster); not effective in Crohn's disease	Approved, used in clinical routine in ulcerative colitis
JAK1 inhibitor	Filgotinib, upadacitinib	Ulcerative colitis, Crohn's disease	Targeting of several key cytokines simultaneously	Infection risk	Approved, in clinical routine use for ulcerative colitis (both agents) or Crohn's disease (upadacitinib)

Source : Article "Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease" – M. Neurath (54)

Annexe 2 : Score endoscopique CDEIS



CDEIS

1. Estimer la surface occupée par les lésions et les ulcérations en pourcentage pour chaque segment exploré:

		0%	50%	100%
Iléon	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 _____ 1		
Caecum et côlon droit	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 _____ 1		
Transverse	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 _____ 1		
Sigmoïde et côlon gauche	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 _____ 1		
Rectum	lésions	1 _____ 1		
	ulcérations	1 _____ 1		

2. Mesurer à l'aide d'un centimètre chacun des segments de droite, reporter les chiffres au niveau des colonnes 4 et 5 du tableau suivant et remplir les colonnes 1 et 2 pour calculer le CDEIS

	Ulcérations creusantes <i>Noter 12 si présentes</i>	Ulcérations superficielles <i>Noter 6 si présentes</i>	Surface des ulcérations (0-10 cm)	Surface des lésions (0-10 cm)	Somme
Iléon					
Côlon droit					
Transverse					
Côlon gauche					
Rectum					

TOTAL (somme de toutes les cases) = []
TOTAL/nombre de segments explorés = []
+ 3 si sténose ulcérée = []
et + 3 si sténose non ulcérée = []

CDEIS : []

Source : GETAID

Annexe 3 : Score endoscopique SES-CD

	Valeur SES-CD			
	Évaluation pour chacun des 5 segments iléo-coliques			
Variable	0	1	2	3
Taille des ulcères	Aucun	Aphtoïde (Ø 0,1 à 0,5 cm)	Grand (Ø 0,5 à 2 cm)	Très grand (Ø > 2 cm)
Étendue de la surface ulcérée	Aucune	< 10 %	10-30 %	> 30 %
Étendue de la surface affectée	Segment non affecté	< 50 %	50-75 %	> 75 %
Présence et type de sténoses	Aucune	Une seule, franchissable	Plusieurs, franchissables	Non franchissables

	Iléon	Côlon droit	Côlon transverse	Côlon gauche	Rectum	Total
Taille des ulcères	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Étendue de la surface ulcérée	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Étendue de la surface affectée	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Présence et type de sténoses	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Total						0-56

Source : Société Française d'Endoscopie Digestive

Annexe 5 : Score de Mayo

MAYO-SCORE UC-DAI (Ulcerative colitis Disease Activity Index)

(À remplir par le médecin lors de la consultation et de l'endoscopie)

Fréquences des selles	<ul style="list-style-type: none">• Normale• 1 à 2 selles en plus du nombre habituel• 3 à 4 selles en plus du nombre habituel• >4 selles en plus du nombre habituel	<ul style="list-style-type: none">0123	—
Présence de sang dans les selles	<ul style="list-style-type: none">• Absent• <50% des émissions• >50% des émissions• Sang (sans selles)	<ul style="list-style-type: none">0123	—
Appréciation globale de la gravité par le médecin	<ul style="list-style-type: none">• Quiescente• Activité légère• Activité modérée• Maladie sévère	<ul style="list-style-type: none">0123	—
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoidoscopie)	<ul style="list-style-type: none">• Normale ou maladie inactive• Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité)• Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions)• Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	<ul style="list-style-type: none">0123	—
	Total Score		—

Score <2 : maladie inactive

Score compris entre 3 et 5 : activité faible

Score entre 6 et 10 : activité modérée

Score >11 : activité sévère

Rutgeerts P, et al. N Engl J Med. 2005; 353: 2462-7.

Le Mayo score partiel est la somme des trois premiers items uniquement :

Score ≤1 : rémission

Score compris entre 2 et 4 : activité faible

Score entre 5 et 6 : activité modérée

Score entre 7 et 9 : activité sévère

Source : GETAID

Annexe 6 : Score endoscopique UCEIS

ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY (UCEIS®)
(À remplir par le médecin lors de la coloscopie)

Trame vasculaire	<input type="checkbox"/> 0 normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire	
	<input type="checkbox"/> 2 Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire	
Saignement	<input type="checkbox"/> 0 : Aucun	Absence de sang visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie	
	<input type="checkbox"/> 2 : Luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière	
	<input type="checkbox"/> 3 : Luminal modéré ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage	
Erosions & Ulcères (lésions les plus sévères)	<input type="checkbox"/> 0 : Aucune	Absence d'ulcération visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : Erosions	Ulcérations planes (<5mm) à fond blanc ou jaune	
	<input type="checkbox"/> 2 : Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (>5mm), recouvertes d'un enduit fibrineux	
	<input type="checkbox"/> 3 : ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés	

Source : GETAID

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année universitaire 2025/2026

Nom : DENISSELLE

Prénom : Rémi

Titre de la thèse : État des lieux de l'intérêt du ciblage des cytokines : perspectives thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Mots-clés : Cytokines, ciblage, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, signes cliniques, physiopathologie, thérapeutique, traitements, biothérapies, perspectives thérapeutiques, innovation, recherche, cellules, système immunitaire

Résumé : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) sont des pathologies dont la survenue dépend d'une combinaison de facteurs comprenant des facteurs environnementaux, immunitaires et une susceptibilité génétique. Ces maladies sont incurables néanmoins il existe des traitements qui permettent d'améliorer la qualité de vie des patients et de contrôler l'inflammation au niveau de la muqueuse intestinale. Plusieurs lignes de traitements sont disponibles mais les biothérapies sont actuellement les traitements les plus en vogue en ce qui concerne les poussées et les phases de maintien de ces maladies. Parmi ces biothérapies, il en existe plusieurs classes dont celles qui ciblent les cytokines. Cette thèse a pour but de présenter la physiopathologie de ces maladies, de comprendre le rôle des cytokines et leur implication, de se concentrer sur les réussites et échecs de ces traitements et d'en voir les perspectives thérapeutiques.

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur des Universités en Immunologie, Département de Pharmacie – UFR3S

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur BERTIN Benjamin, Professeur des Universités en Immunologie, Département de Pharmacie – UFR3S

Assesseur(s) : Madame ROGEL Anne, Maître de Conférences en Immunologie, Département de Pharmacie – UFR3S

Monsieur BEAUVILLAIN Xavier, Pharmacien d'Officine