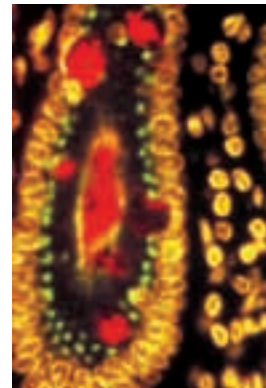


► Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont caractérisées par des atteintes intestinales inflammatoires sévères sans cause clairement identifiée. L'étude des gènes de susceptibilité suggère un défaut de la détection des composants bactériens et de la régulation de la réponse immunitaire. La mise en évidence d'une perte d'homéostasie de la flore commensale chez les patients a conduit à formuler l'hypothèse d'une activité invasive de bactéries commensales pathogènes et d'agents infectieux qui provoquerait la rupture de la barrière épithéliale intestinale et participerait ainsi à l'établissement d'un processus inflammatoire chronique chez un individu présentant une vulnérabilité génétique. ◀

Immuno-pathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Julien Matricon



Inserm U766, Clermont Université, Université d'Auvergne, Pharmacologie fondamentale et clinique de la douleur, Laboratoire de pharmacologie médicale, BP 10448, 63000 Clermont-Ferrand, France. julien.matricon@free.fr

Définition et épidémiologie

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) se caractérisent par une inflammation sévère de l'intestin grêle et du côlon qui conduit à des diarrhées et des douleurs abdominales. Les deux principales formes de MICI sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Les MICI sont des maladies inflammatoires chroniques et intermittentes de l'intestin. La MC et la RCH diffèrent par la localisation de l'inflammation dans le tractus gastro-intestinal et par la nature des atteintes immunologiques et histologiques. Anatomiquement, la MC peut toucher l'ensemble du tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus, même si la majorité des cas touchent le tube digestif en-deça de l'iléon terminal. La RCH se restreint au niveau recto-colique. Microscopiquement, la MC est transmurale tandis que la RCH ne touche que la muqueuse intestinale [1].

Les MICI sont des maladies très invalidantes en raison de la fatigue associée aux symptômes inflammatoires et à l'état de douleur chronique dans lequel se trouvent les patients. Les MICI affectent la qualité de vie mais pas sa durée : le taux de mortalité des patients n'est pas différent de celui de la population normale. Elles touchent aussi bien les femmes que les hommes et

affectent de façon préférentielle le jeune adulte. Les incidences les plus élevées sont rapportées en Europe du Nord et en Amérique du Nord où elles sont respectivement de 12 à 19/100 000 par an et de 5 à 29/100 000 par an. Près de 1,4 million d'Américains et de 2,2 millions d'Européens en sont atteints [2]. La prévalence des MICI varie en fonction de l'ethnie ou de la race considérée. Les Caucasiens et les Afro-Américains sont les plus touchés alors que les MICI sont rares chez les Hispaniques et les Asiatiques. Les Juifs ashkénazes ont un risque beaucoup plus élevé de développer une MICI avec une incidence 2 à 4 fois supérieure à celle que l'on rencontre chez les Caucasiens non-juifs.

Données génétiques et gènes de susceptibilité

L'incidence variable des MICI en fonction de la race suggère que les MICI sont des maladies à forte composante génétique. Des données épidémiologiques supportent cette hypothèse : (1) l'hétérogénéité de la répartition géographique des MICI ; (2) l'existence de foyers et de formes familiales de MICI ; (3) le taux de concordance élevé chez les jumeaux monozygotes.

Ces dernières années, de nombreuses études génomiques ont permis d'associer des loci chromosomiques spécifiques aux MICI et ainsi d'identifier des gènes

candidats impliqués dans le développement des processus inflammatoires. Parmi une myriade de gènes pointés par les études de liaison génétique, les gènes causaux les plus prometteurs codent des protéines permettant la reconnaissance et la présentation des antigènes bactériens (autophagie, complexe majeur d'histocompatibilité CMH) et la coordination des réponses innée et adaptative du système immunitaire [3]. Ces découvertes (Tableau 1) suggèrent que la réponse immunitaire aux agents pathogènes, notamment bactériens, serait perturbée dans les MICI même si de nombreux facteurs de risque environnementaux (tabagisme, appendicite, etc.) peuvent également participer à ce dysfonctionnement immunitaire [28].

Immunobiologie des MICI

La défense immunitaire contre les microbes intestinaux est défaillante à deux niveaux dans les MICI : (1) la barrière muqueuse épithéliale est affaiblie et (2) les réponses des immunités innée et acquise de l'hôte sont altérées.

Dans la muqueuse intestinale des patients atteints de MICI, les proportions des différentes populations bactériennes sont modifiées (dysbiose). Les bactéries potentiellement pathogènes telles que *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* et *Mycobacterium paratuberculosis* sont présentes en excès [4] tandis que la concentration de bactéries bénéfiques du phylum *Firmicutes* est diminuée [5]. La dysbiose pourrait être un élément déterminant dans l'immunopathogenèse des MICI en provoquant un déséquilibre dans la régulation des microbes de la flore commensale par les défenses

immunitaires de l'hôte au niveau de la frontière muqueuse. La dysbiose favorise la prolifération de bactéries pathogènes invasives et la translocation bactérienne à travers la barrière de la muqueuse intestinale vers les ganglions mésentériques. Ces deux phénomènes participent au processus de perméabilisation de la barrière épithéliale qui est le prérequis à l'activation de la réponse immunitaire muqueuse. La barrière intestinale protège l'organisme des menaces bactériennes potentielles (Figure 1). Elle est constituée d'un biofilm bactérien, d'une couche de mucus et de l'épithélium intestinal au sein duquel se trouvent les cellules assurant les défenses immunitaires innées - cellules dendritiques, cellules de Paneth, macrophages et neutrophiles. Dans les MICI, chacune de ces défenses est altérée.

Atteinte de la barrière muqueuse épithéliale

Le nombre de cellules caliciformes sécrétant les mucines qui constituent le mucus protecteur de l'épithélium intestinal est diminué dans les MICI. De plus, l'utilisation de puces à ADN a révélé une diminution de l'expression des gènes codant les mucines dans l'iléon et le côlon des patients [6].

La cohésion et l'étanchéité de la muqueuse intestinale sont assurées par les jonctions cellulaires des cellules épithéliales de l'intestin. Or, dans les MICI, les protéines formant les jonctions serrées des entérocytes

Marqueur génétique	Locus	Gènes candidats	Rôle(s) proposé(s) dans l'inflammation	Maladie associée	PMID
IBD1	16q12	NOD2/CARD15	Détection des composants bactériens cytosoliques	MC ; RCH?	11385576
IBD3	6p21.3	CMH HLA-DQA1, HLA-DRA, HLA-DRB5, HLA-DRB1 ; TNF	Détection des composants du non-soi ; régulation de l'inflammation	MC + RCH	10053016
IBD5	5q31	IL3, IL4, IL5, IL13	Régulation de l'inflammation	MC	10777714
IBD10	2q37.1	ATG16L1	Autophagie	MC	17200669
IBD12	3p21	MST1, BSN, GNAI2	Régulation de l'expression des médiateurs pro-inflammatoires	MC + RCH	11378820
IBD14	7q32	IRF5	Régulation de l'expression des médiateurs pro-inflammatoires	MC + RCH	17881657
IBD17	1p31.1	IL23R	Génération et maintenance des cellules Th17	MC + RCH	17447842
IBD19	5q33.1	IRGM	Autophagie	MC	17554261
IBD23	1q32	IL10	Régulation de l'expression des médiateurs pro-inflammatoires	MC + RCH	15937090

Tableau 1. Principaux loci chromosomiques de susceptibilité pour les MICI (études répliquées). IRGM : immunity-related GTPase family, M ; IRF5 : Interferon regulatory factor 5 ; MST1 : macrophage stimulating 1 ; GNAI2 : guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha inhibiting activity polypeptide 2 ; ATG16L1 : autophagy-related protein 16-1 [29].

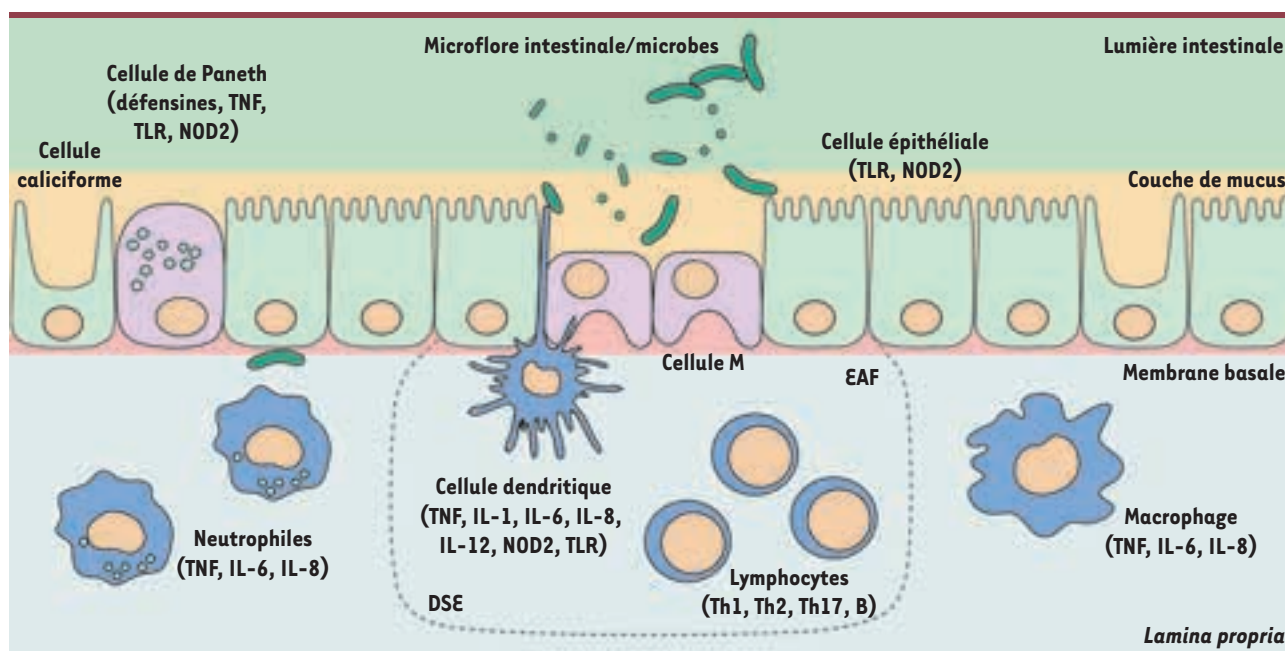


Figure 1. Mécanismes de défense de la barrière épithéliale intestinale. L'invasion de la muqueuse est prévenue par des défenses physiques (couche de mucus sécrété par les cellules caliciformes, barrière cellulaire formée par les cellules épithéliales) et par les cellules immunitaires de l'épithélium (cellules de Paneth et cellules M). La reconnaissance des éléments bactériens pathogènes se fait par les récepteurs TLR et NOD. La réaction inflammatoire implique l'activation du système immunitaire muqueux (cellules mononucléées, lymphocytes et cellules dendritiques du dôme sous-épithélial). Les médiateurs en sont les cytokines (TNF, IL) sécrétées par ces différents acteurs cellulaires. DES : dôme sous-épithélial de la plaque de Peyer ; EAF, épithélium associé au follicule lymphoïde ; IL, interleukine ; NOD2 : *nucleotide oligomerization domain 2* ; TLR : *toll-like receptor* ; TNF : *tumor necrosis factor*.

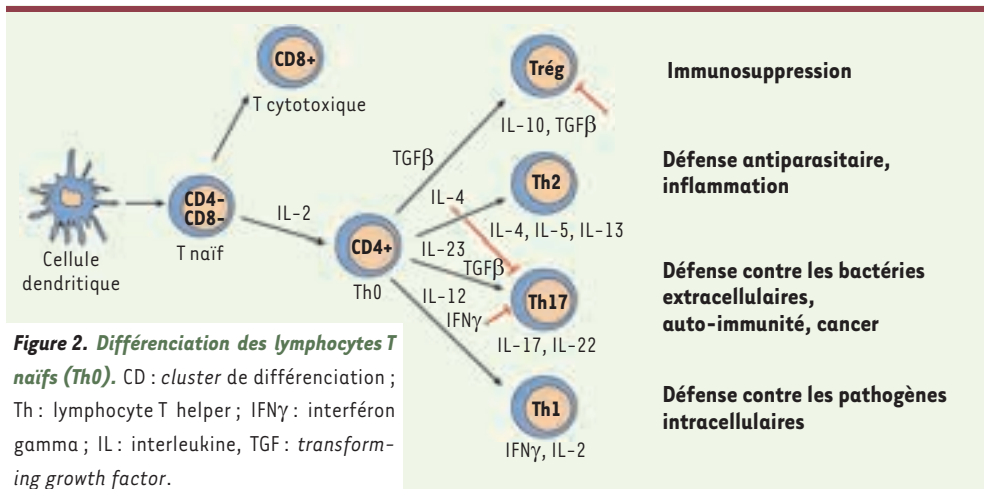
(occludine, cadhérines et caténines) sont en quantité réduite [7]. Les cellules épithéliales constituent également la première ligne de défense contre l'invasion par des organismes pathogènes. En communication constante avec la flore luminale, elles sont capables d'identifier les composants bactériens pathogènes par leurs récepteurs aux peptides bactériens extracellulaires TLR (*toll-like receptor*) et intracellulaires NOD2 (ou NOD2/CARD15 pour *nucleotide-binding oligomerization domain/caspase-activating recruitment domain 15*). Elles s'activent alors pour produire des peptides antimicrobiens (β -défensines HBD) et expriment des molécules du CMH afin d'amorcer la réponse immunitaire adaptative de la muqueuse. Dans les MICI, il existe un défaut fonctionnel de la barrière constituée par les peptides antimicrobiens [8]. Si la RCH est associée à une très forte production d'HBD2, 3 et 4, l'induction de ces HBD est en revanche faible dans la MC. Ce déficit de HBD2 chez les malades souffrant de MC à localisation colique pourrait s'expliquer par un nombre réduit de copies du gène *HBD*. Les cellules de Paneth, localisées à la base des cryptes intestinales, sécrètent elles aussi des peptides antimicrobiens (α -défensines ou HD) en réponse à la détection de composants bactériens pathogènes par les récepteurs TLR et NOD. Dans la RCH, la production des HD5 et 6 est fortement augmentée, alors qu'elle est basse dans la MC iléale. Le défaut de synthèse de HD5 associé au développement d'une MC iléale résulterait d'un défaut du fonctionnement des cellules de Paneth causé par des mutations de *NOD2*. Globalement, les données actuelles suggèrent

que, dans la RCH, les changements d'expression des défensines sont secondaires à l'inflammation alors que dans la MC iléale, ils pourraient être la cause de l'altération de l'immunité innée muqueuse.

Dérégulation de la réponse immunitaire innée

L'affaiblissement des premières défenses de la muqueuse contribue à la perméabilisation de l'épithélium intestinal. Celle-ci a pour conséquence l'augmentation des contacts entre les bactéries de la flore commensale et le système immunitaire muqueux. Dans la MC, ces interactions seraient encore facilitées par un défaut de la clairance bactérienne par les macrophages dont le processus de sécrétion des cytokines inflammatoires serait défectueux [9]. L'excès de telles interactions serait à l'origine d'une perte de tolérance à la flore commensale, ce qui activerait les cellules sentinelles de l'immunité innée : les cellules dendritiques (CD) de la muqueuse (Figure 1).

Les cellules dendritiques sont à l'interface entre les cellules épithéliales intestinales et les lymphocytes T. Elles présentent les antigènes aux lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ naïfs (Th0) dont elles favorisent la différenciation en lymphocytes T régulateurs (Trég), garantissant ainsi



la tolérance à la flore commensale. En cas d'infection, les CD activées par leurs récepteurs TLR et NOD2 produisent des cytokines pro-inflammatoires et favorisent la différenciation des lymphocytes T effecteurs Th1, Th2 et Th17 (Figure 2), ce qui amorce une inflammation locale persistante. La balance des cytokines sécrétées déterminera l'équilibre entre les différents types de lymphocytes T CD4⁺ effecteurs [10]. Dans les MICI, une activation excessive des cellules dendritiques est observée au niveau des sites inflammatoires [11]. Il en résulte une très forte différenciation des lymphocytes effecteurs de type CD4⁺ et CD8⁺ et des autres cellules effectrices telles que les *natural killer* (NK et NKT) et une abolition de la production de cellules Trég. Le défaut de lymphocytes Trég participe au développement d'une réponse immunitaire vis-à-vis de bactéries commensales qui normalement sont tolérées par le système immunitaire muqueux (tolérance périphérique). Cette rupture de tolérance périphérique perpétue alors l'inflammation. L'excès d'activation des CD est principalement la conséquence d'anomalies du fonctionnement des récepteurs TLR et NOD qui détectent les composants bactériens. En effet, dans les MICI, les altérations des mécanismes épithéliaux de l'immunité innée auraient pour origine une modification des patrons d'expression des TLR. L'hypothèse d'un dysfonctionnement de la réponse immunitaire vis-à-vis des bactéries de la lumière intestinale engendré par les TLR est confortée par la description de polymorphismes des gènes *TLR1*, 2, 4 et 6 associés au développement des MICI [12]. L'existence de polymorphismes pathogéniques du gène *NOD2* est en faveur d'un mécanisme défectueux de la prise en charge antigénique par les récepteurs TLR et NOD2. Les trois mutations majeures de *NOD2* (Gly908Arg, Arg702Trp et Leu1007fsinsC) sont retrouvées à l'état homozygote ou hétérozygote composite chez 10 à 15 % des patients

atteints de MC. L'utilisation de souris *knock-in* a permis d'évaluer les fonctions de variants de *NOD2* et de montrer que les souris possédant une mutation *NOD2* Leu1007fsinsC ont une susceptibilité plus grande que les souris sauvages à l'induction d'une colite par le sodium dextran sulfate. La colite est accompagnée d'une suractivation de la voie du *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) et d'une augmentation de la sécrétion d'IL(interleukine)-1 β [13]. Ces résultats, en désaccord avec les données cliniques qui associent les mutations de *NOD2* à une diminution d'activité de NF- κ B, pourraient s'expliquer par l'existence d'une régulation négative exercée par la protéine *NOD2* sur la voie de signalisation des récepteurs TLR2. Dans le cas où *NOD2* est mutée (Leu1007fsinsC), celle-ci n'inhiberait pas la voie TLR-NF- κ B, conduisant à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires en présence de bactéries commensales et/ou pathogènes. Le dérèglement de la voie de signalisation TLR2 et la mise en place d'une réponse immunitaire de type Th1 avec production excessive de cytokines pro-inflammatoires chez les souris Leu1007fsinsC vont dans ce sens [14]. Ainsi, chez les porteurs de ces variants, la production de cytokines pro-inflammatoires en réponse à la stimulation par les composants bactériens et l'élimination des microbes intracellulaires sont altérées [15].

Dérégulation de la réponse immunitaire adaptative

Dans les MICI, les anomalies de la réponse immunitaire innée perturbent la reconnaissance des antigènes et leur présentation aux cellules effectrices (Figure 1). Ainsi, la barrière intestinale est plus sensible aux infections et l'activation du système immunitaire muqueux est dérégulée. Quand la MICI est active, il y a un déséquilibre entre le nombre de lymphocytes T effecteurs (Th) et de lymphocytes T régulateurs (Trég). Dans les MC, ce sont les lymphocytes Th1, caractérisés par une production élevée d'IL-2 et d'IFN γ (interféron), qui prédominent [16]. À l'inverse, dans la RCH, la muqueuse des patients est infiltrée majoritairement par des lymphocytes Th2 atypiques que caractérise la production d'IL-5, d'IL-13 et de TGF β (*transforming growth factor*) [17]. De plus, les recherches récentes ont mis à jour une nouvelle population de cellules T appelée Th17 qui contribuerait à la prédominance des populations effectrices sur les populations régulatrices dans les MICI [18]. Les lymphocytes Th17 (CD4⁺CD25⁻) produisent la cytokine pro-inflammatoire IL-17, notamment en réponse à la présence de bactéries extracellulaires. La différenciation de la population Th17 à partir des lymphocytes T naifs est induite par la coexpression d'IL-23 et de TGF β dont le rôle dans la détermination de l'équilibre entre lymphocytes

atteints de MC. L'utilisation de souris *knock-in* a permis d'évaluer les fonctions de variants de *NOD2* et de montrer que les souris possédant une mutation *NOD2* Leu1007fsinsC ont une susceptibilité plus grande que les souris sauvages à l'induction d'une colite par le sodium dextran sulfate. La colite est accompagnée d'une suractivation de la voie du *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) et d'une aug-

Trég (anti-inflammatoires) et Th17 (pro-inflammatoires) est primordial (Figure 2) [19]. Les associations génétiques impliquant le gène du récepteur IL-23R dans les MICI [20] ont donc conduit naturellement à suspecter cette sous-population effectrice qui a une forte activité inflammatoire, promeut l'activation et l'accumulation locale des neutrophiles sur le site de l'inflammation tissulaire et induit la production de peptides antimicrobiens comme les HBD [21]. L'hypothèse avancée est celle d'une contribution de la voie de signalisation de l'IL-23R à l'inflammation qui provoquerait une altération de la synthèse des peptides antimicrobiens et favoriserait l'état pro-inflammatoire Th17. L'IL-23 favorise en effet le développement et l'expansion de cellules T mémoire pathogènes et en particulier la survie et l'expansion clonale des Th17 [22].

Outre le rôle de cytokines telles que l'IL-23, la modification du patron d'expression des chimiokines (ou cytokines chimio-attractives) peut également provoquer l'afflux anormal de cellules immunitaires effectrices au niveau de la muqueuse intestinale. L'expression de très nombreuses chimiokines (en particulier : IL-8, *granulocyte chemotactic protein-2* GCP2, *growth regulated protein α et β* GRO α et GRO β , *epithelial neutrophil activating protein 78* ENA-78, etc.) et de leurs récepteurs (CXCR1, CXCR2, etc.) est augmentée pendant la phase active des MICI [23]. Dans les MICI, un défaut de la production des chimiokines ou un défaut de la régulation des voies de transduction de leurs récepteurs pourrait contribuer à la perte d'intégrité épithéliale en induisant la production locale de radicaux libres [24, 25] et l'afflux des leucocytes dans la muqueuse grâce à une forte angiogenèse [26]. Enfin, la RCH et la MC sont associées à une réponse humorale caractérisée par une infiltration de lymphocytes B plasmatiques. Dans la muqueuse, les taux d'immunoglobulines G1 (IgG1), IgG2, IgM et IgE sont augmentés tandis que la concentration d'IgA sécrétoires est diminuée. De plus, la suractivation des cellules B dans les MICI entraîne une forte production d'auto-anticorps muqueux de type IgG dirigés contre les antigènes bactériens commensaux de la lumière intestinale [27]. Ces observations suggèrent un déséquilibre en défaveur des anticorps de sous-type protecteur (IgA) et en faveur des anticorps de sous-type agressif (IgG) entretenant l'inflammation de la muqueuse.

Conclusion

Dans les MICI, l'existence d'une vulnérabilité génétique (mutations dans les gènes *TLR* et *NOD2*) perturbe l'identification des antigènes intestinaux et leur présentation aux cellules effectrices. Il en résulte une réponse immunitaire adaptative inappropriée ayant pour conséquence la perte de tolérance à la flore commensale ainsi que l'amplification et l'entretien de la réaction inflammatoire aux pathogènes intestinaux, en particulier dans la MC où il existe une vulnérabilité du système immunitaire. Outre l'inflammation, l'infiltration de cellules immunitaires dans la muqueuse intestinale et à proximité des terminaisons nerveuses entériques conduit à des contacts neuro-immunitaires directs. Ces interactions provoquent l'activation des afférences viscérales provoquant des douleurs abdominales consécutives à l'inflammation. Ces données récentes ont permis le développement

de nouvelles thérapeutiques régulant l'activation de la réponse immunitaire cellulaire et l'inflammation (anticorps dirigés contre les cytokines et leurs récepteurs, anticorps bloquant les molécules de costimulation des lymphocytes, etc.) qui complètent les traitements anti-inflammatoires classiques à base de corticostéroïdes et d'acides 5-amino-salicylés. Dans la MC, de nouvelles pistes thérapeutiques immunostimulatrices sont désormais envisagées pour pallier l'immunodéficiência primaire et limiter les complications causées par les immunosuppresseurs et les anticorps antagonistes de cytokines pro-inflammatoires [1]. ♦

SUMMARY

Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel diseases (IBD) are idiopathic, chronic and relapsing inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. New insights into the pathogenesis of IBD have been provided by three lines of research: (1) studying susceptibility genes involved in the detection of bacterial components and in the regulation of the host immune response, (2) highlighting the disruption of tolerance towards the commensal microbiota and (3) unravelling the critical role of environmental factors such as sanitation and hygiene. This review presents current etiological hypothesis of IBD which argue that pathogenic intestinal bacteria and/or infectious agents initiate and perpetuate the inflammation of the gut in an individual with genetic vulnerability leading to impaired epithelial barrier function and abnormal mucosal immune responses. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007 ; 369 : 1641-57.
2. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1504-17.
3. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 458-66.
4. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis as a prerequisite for IBD. *Gut* 2004 ; 53 : 1057.
5. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 16731-6.
6. Moehle C, Ackermann N, Langmann T, et al. Aberrant intestinal expression and allelic variants of mucin genes associated with inflammatory bowel disease. *J Mol Med* 2006 ; 84 : 1055-66.
7. Hill KA, Wang KL, Stryker SJ, et al. Comparative analysis of cell adhesion molecules, cell cycle regulatory proteins, mismatch repair genes, cyclooxygenase-2, and DPC4 in carcinomas arising in inflammatory bowel disease and sporadic colon cancer. *Oncol Rep* 2004 ; 11 : 951-6.

8. Ramasundara M, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 24 : 202-8.
9. Smith AM, Rahman FZ, Hayee B, et al. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. *J Exp Med* 2009 ; 206 : 1883-97.
10. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007 ; 369 : 1627-40.
11. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 50-65.
12. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000 ; 68 : 7010-7.
13. Maeda S, Hsu LC, Liu H, et al. Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing. *Science* 2005 ; 307 : 734-8.
14. Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Strober W. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol* 2004 ; 5 : 800-8.
15. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 5509-12.
16. Bamias G, Sugawara K, Pagnini C, Cominelli F. The Th1 immune pathway as a therapeutic target in Crohn's disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2003 ; 4 : 1279-86.
17. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005 ; 206 : 296-305.
18. Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003 ; 52 : 65-70.
19. Leung-Theung-Long S, Guerdier S. Les cellules Th17 : une nouvelle population de cellules T CD4 effectrices pro-inflammatoires. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 972-6.
20. Peyrin-Biroulet L, Parmentier-Decrucq E, Branche J, Desreumaux P. L'IL-23R, un nouveau gène de susceptibilité dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 250-2.
21. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. *Microbiol Immunol* 2007 ; 51 : 1139-47.
22. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006 ; 441 : 235-8.
23. Kraneveld AD, Rijnierse A, Nijkamp FP, Garssen J. Neuro-immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: future therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2008 ; 585 : 361-74.
24. Keshavarzian A, Banan A, Farhadi A, et al. Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2003 ; 52 : 720-8.
25. Zimmerman NP, Vongsa RA, Wendt MK, Dwinell MB. Chemokines and chemokine receptors in mucosal homeostasis at the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 : 1000-11.
26. Koutroubakis IE, Tsiolakidou G, Karmiris K, Kouroumalis EA. Role of angiogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006 ; 12 : 515-23.
27. Adams RJ, Heazlewood SP, Gilshenan KS, et al. IgG antibodies against common gut bacteria are more diagnostic for Crohn's disease than IgG against mannan or flagellin. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 386-96.
28. Sendid B, Jouault T, Vitse A, et al. Anti-glycan antibodies establish an unexpected link between *C. albicans* and Crohn disease. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 473-81
29. Wellcome Trust Case Control Consortium : Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007 ; 447 : 661-78.

TIRÉS À PART
J. Matricon

SFG **FRVS**
FÉDÉRATION FRANÇAISE
DU VIVANT

**Éléments Transposables, Virus et
Domestication des Espèces
11 et 12 mai 2010 - Lyon**

Orateurs : K. Allic, F. Arnaud, C. Hillis, C. Hillis, E. Hughes, J.-L. Legras, A. Mely, R. Lesage, G. Renaud, M. Plomnier, A. Sallu, D. Sionni, C. Terzian, P. Thib, A. Tressat, J.-D. Vigne, C. Vigné, J.-N. Veuff

Inscription : www.sfgenetique.org

Lieu: Ecole Normale Supérieure de Lyon, site Descartes

Un colloque intitulé "Éléments transposables, virus et Domestication des Espèces" se tiendra à l'Ecole Normale Supérieure de Lyon les 11 et 12 mai 2010, sous l'égide de la Société Française de Génétique.

Ce colloque, à l'interface de la biologie et des sciences humaines, concerne les processus de domestication des espèces et l'évolution de leurs génomes, en mettant plus particulièrement l'accent sur le rôle des éléments mobiles (rétrotransposons et rétrovirus endogènes). Ces éléments génétiques, considérés il y a encore quelques années comme des « parasites » des génomes, ont, pour certains d'entre eux, joué un rôle majeur au cours des processus de domestication par l'homme. Les éléments transposables représentent également un outil potentiel pour la datation des événements de domestication.

Les orateurs sont des spécialistes des éléments transposables, de la virologie, de la génomique, de la paléogénomique et du Néolithique.

Information et inscription: www.sfgenetique.org