

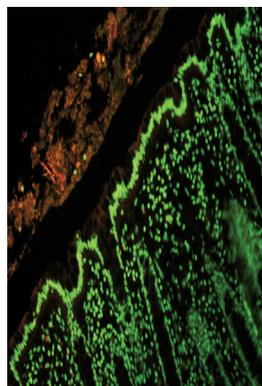
> Ces dernières années, l'importance d'un microbiote intestinal bien équilibré (eubiose) est devenue de plus en plus évidente pour la bonne santé de l'homme. L'existence d'une dysbiose est ainsi une caractéristique des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Cette altération de l'équilibre de la microflore normale peut avoir plusieurs origines : (1) une alimentation trop riche en graisses d'origine animale et trop pauvre en fibres ; (2) une rupture brutale de l'équilibre à la suite d'une gastroentérite aiguë, ou induite par une antibiothérapie ; (3) une accumulation, dans la petite enfance, d'événements qui interfèrent avec l'établissement de l'eubiose intestinale (l'hypothèse d'hygiène). Chacune de ces causes peut représenter un facteur de risque de développer une MICI. Une dysbiose peut également faciliter la colonisation de l'intestin par différents pathobiontes capables d'aggraver l'inflammation intestinale. L'AIEC (*Escherichia coli* adhérent et invasif) représente l'une des bactéries supposées avoir un rôle important dans le développement des MICI. <

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Elles se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif liée à une hyperactivation du système immunitaire digestif. Bien que l'étiologie des MICI reste encore méconnue, plusieurs facteurs de risque sont suspectés, notamment des facteurs génétiques et environnementaux [1]. L'analyse du génome de patients atteints de MICI a en effet permis d'identifier plus de 150 gènes de prédisposition à ces maladies. Ils correspondent à un large éventail de gènes impliqués dans différents mécanismes physiopathologiques comme la reconnaissance de microbes, l'activation des lymphocytes, la signalisation et la production de cytokines, et la défense de l'épithélium intestinal (Figure 1) [2-4].

Vignette (Photo © Inserm - Thierry Pédrón).

Microbiote intestinal et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Oumaira Rahmouni, Laurent Dubuquoy,
Pierre Desreumaux, Christel Neut



LIRIC UMR 995 Inserm ;
université de Lille ;
CHRU de Lille,
faculté de médecine,
Place de Verdun, F-59045,
Lille Cedex, France.
christelneut@nordnet.fr

À côté de ces gènes de susceptibilité, des données récentes ont suggéré un rôle de la microflore intestinale dans le développement, le maintien, et l'aggravation des MICI [5]. Bien qu'il soit désormais bien admis que les MICI résultent d'un défaut d'interaction entre la flore intestinale et le système immunitaire, la nature précise du déséquilibre de la flore intestinale (dysbiose) à l'origine de ce défaut demeure méconnue [6]. Un grand nombre d'hypothèses ont été évoquées pour expliquer et comprendre le rôle de la microflore intestinale dans les MICI, notamment la présence de pathogènes spécifiques et opportunistes, une dysbiose et/ou des altérations fonctionnelles de la flore commensale, ou encore l'implication de défauts génétiques de l'hôte touchant ses capacités de réponse vis-à-vis de la flore commensale [6].

Le microbiote intestinal est un écosystème extrêmement complexe. Il compte environ 10^{14} microorganismes, recouvrant plus de 1500 espèces bactériennes. Cet écosystème se forme très rapidement après la naissance. Le nouveau-né, stérile, se colonise avec une flore qui est le résultat du contact avec sa mère et avec son environnement. C'est avec la diversification alimentaire que la composition de la flore s'accroît à la fois en diversité (multipliant les espèces) et en richesse pour se stabiliser vers l'âge de 3 ans (Figure 2A). On qualifiera d'eubiose l'état d'un microbiote intestinal « normal » et « équilibré ». Remplissant différentes fonctions métaboliques, d'immunité et de barrière, il permettra le maintien d'un état de bonne santé [24, 25] (→).

(→) Voir les Synthèse de R. Burcelin et al., et de V. Gaboriau-Routhiau et N. Cerf-Bensussan, pages 952 et 961 de ce numéro

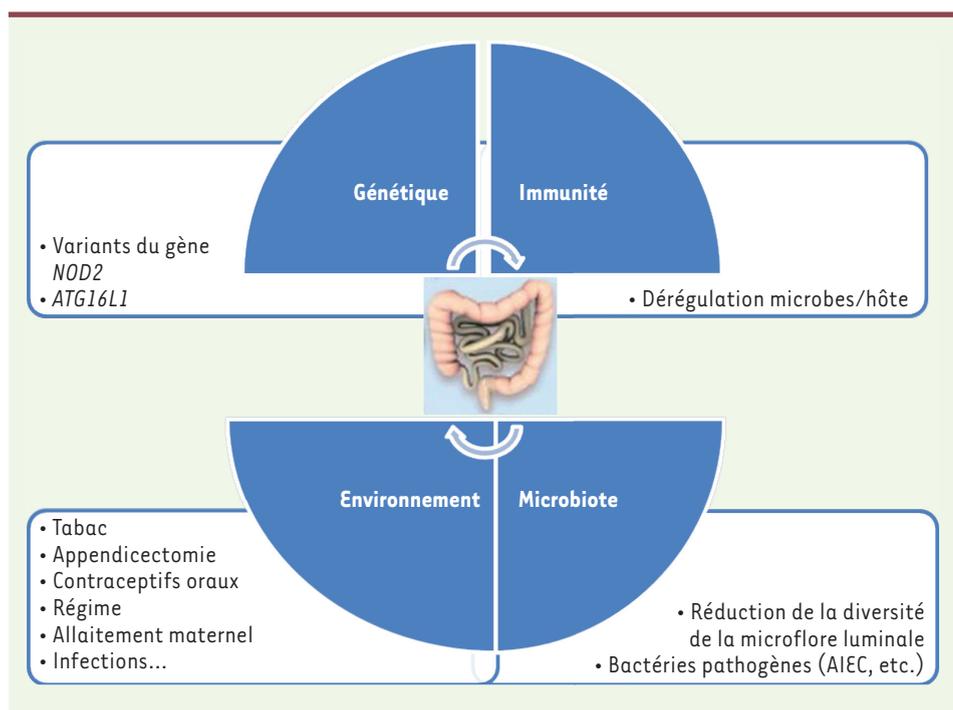


Figure 1. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Les MICI sont des pathologies complexes pour lesquelles les facteurs environnementaux, la génétique et la microflore intestinale entraîneraient une suractivation du système immunitaire et conduiraient à une inflammation chronique de l'intestin. AIEC : *Escherichia coli* adhérent et invasif ; *NOD2* : nucleotide-binding oligomerization domain 2 ; *ATG16L1* : autophagy related 16 like 1 (d'après [2-4]).

observé lors de la consommation excessive de sucres et édulcorants, de bonbons, de graisses et d'huile, et de matières grasses totales [3].

Le régime alimentaire « occi-

dentalisé », riche en graisses et glucides, favorise l'expansion de pathobiontes¹ dans le tractus gastro-intestinal, ce qui conduit à une diminution de la représentation des bactéries commensales. Les pathobiontes émergents, de par leur métabolisme, exposent ainsi l'hôte à des constituants néfastes qu'ils produisent (comme le sulfure d'hydrogène) et réduisent des produits bénéfiques produits par les autres bactéries comme les acides gras à chaînes courtes (AGCC). Ils induisent également une réponse immunitaire, provoquant la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules présentatrices d'antigènes (IL[interleukine]-12p40²) et les lymphocytes T (IFN[interféron]-gamma) augmentant ainsi l'inflammation intestinale [8]. Une association entre MC et consommation importante en graisses totales, en acides gras monoinsaturés et saturés a également été observée. Ce régime alimentaire modulerait la réponse inflammatoire en interférant avec les TLR (*toll-like receptor*) exprimés par les macrophages [3]. L'ingestion de nourriture raffinée, contenant des microparticules, est typique du régime alimentaire « occidental ». Des microparticules comme le dioxyde de titane et le silicate d'aluminium peuvent agir comme des transporteurs d'antigènes de la lumière intestinale vers la muqueuse. Une relation entre la présence de ces microparticules et la MC a été évoquée bien que cela reste controversé [10].

La composition du microbiote, une fois qu'il est constitué, reste, pour un même sujet, relativement stable au cours de sa vie. Beaucoup d'arguments sont en faveur de l'apparition chez les patients atteints de MICI, d'une dysbiose bien avant les premiers signes de la maladie [7]. Les principaux facteurs de risque de développer la MC, que nous allons aborder, sont ainsi liés à des facteurs qui influencent la composition de la microflore intestinale [3].

La dysbiose intestinale, un terrain propice au déclenchement d'une MICI

La dysbiose intestinale peut être induite par au moins trois mécanismes différents.

L'hypothèse diététique

Les pays développés ou « occidentalisés » sont à forte incidence et prévalence de MICI. Le régime alimentaire « occidental » (riche en graisses et en protéines et pauvre en fibres) prédominant dans les pays de sur-incidence de MICI, peut perturber la microflore intestinale. Les migrants en provenance de pays à faible incidence de MICI pourront présenter un risque accru de développer des MICI lorsqu'ils auront adopté les attitudes alimentaires « occidentales ».

Certains aliments ont été associés aux MICI. Ils incluent la viande, les graisses, les huiles, la confiserie, et la restauration rapide. Les fibres, les fruits et les légumes ont quant à eux, un rôle de protection contre le développement de ces maladies (Figure 2B). Les régimes riches en saccharose, glucides raffinés, et acides gras oméga-6 polyinsaturés associés à un régime à faible teneur en fruits et légumes conduisent à un risque accru de développer une MICI, en particulier la MC [8]. De même, un risque deux fois plus important de développer une MC a été

¹ Membres agressifs normalement sous-dominants de la flore commensale.

² Cette protéine est également appelée « sous-unité bêta de l'interleukine-12 », régulateur important de la réponse inflammatoire.

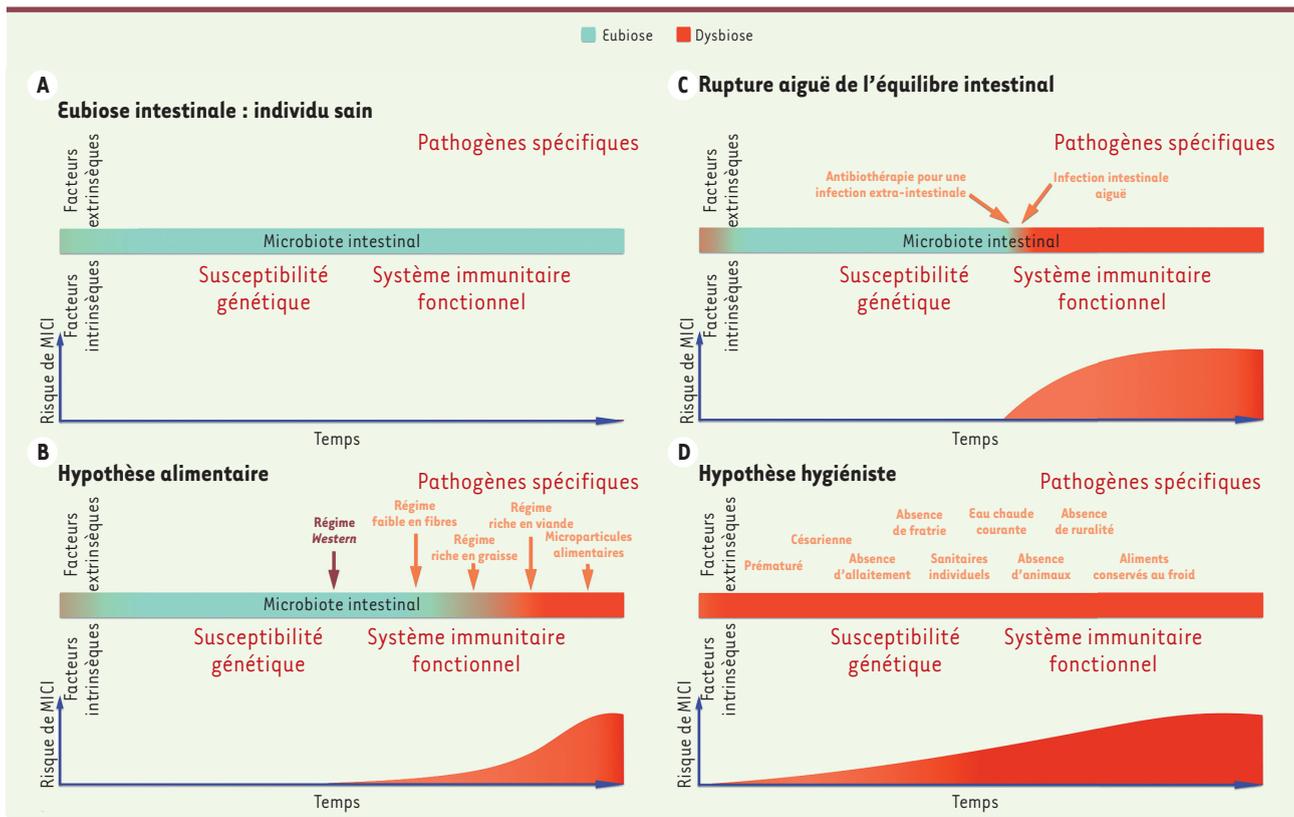


Figure 2. Modification du microbiote intestinal avant le déclenchement d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). A. Chez l'individu en eubiose, une protection contre les états pathologiques existe avec un risque faible de développer une MICI. B. Un régime alimentaire « occidental » conduit à une dysbiose et, progressivement, à un risque plus élevé de MICI. C. Une infection gastro-intestinale aiguë et des antibiotiques favorisent une dysbiose et augmentent le risque de développement des MICI. D. L'hypothèse de l'hygiène, qui propose un contact réduit avec une grande variété de micro-organismes, entraîne une dysbiose intestinale dès la petite enfance et est associée à un risque élevé de MICI.

À l'inverse du régime « occidental », une consommation élevée en fibres alimentaires, en fruits et en légumes a un effet protecteur dans les MICI. Le mécanisme par lequel les fruits et les légumes confèrent une protection contre la maladie serait en lien avec leur capacité de modifier l'activité des enzymes³ impliquées dans l'élimination des espèces réactives de l'oxygène (ROS) [3].

Le butyrate, produit par les bactéries, joue un rôle de régulateur sur le transport transépithélial de fluides. De faibles quantités de butyrate pourraient être impliquées dans l'initiation et/ou la perpétuation de l'inflammation. Le butyrate réduit l'inflammation des muqueuses et le statut oxydatif. Au niveau de l'intestin, il a un rôle essentiel : il entraîne une diminution du pH intraluminal, favorise le développement des bactéries commensales, est une source d'énergie pour les cellules du côlon, maintient la fonction de barrière épithéliale, et exerce des activités immunomodulatrices, anti-inflammatoires, et anticancéreuses. Il stimule les histone désacétylases (HDAC), des enzymes intervenant dans la régulation de la transcription, et l'activité des

PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) qui inhibent les cytokines pro-inflammatoires et activent les cellules T régulatrices, par les récepteurs couplés aux protéines G (GPR) 43 et 109a [26] (→).

(→) Voir la Synthèse de A. Stetdman, et al., page 983 de ce numéro

Il régule également la production d'IL-10, réduit l'expression de cytokines liées au TNFα (*tumor necrosis factor alpha*), et inhibe l'IL-12, possiblement en interférant avec la voie de signalisation NF-κB (*nuclear factor-kappa B*) et l'expression de STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) [9].

Certains aliments sembleraient donc bénéfiques, ou néfastes, au maintien de l'eubiose. Une alimentation déséquilibrée, riche en graisses et en sucres, pourrait conduire à une dysbiose intestinale et augmenter le risque de développer une MICI (Figure 2B).

La perte de microbes bénéfiques, et par conséquent des produits qu'ils synthétisent, peut ainsi permettre l'émergence de microbes pathogènes qui, eux, produisent des métabolites présentant des effets négatifs

³ Par exemple, les enzymes de la famille des glutathione S-transférases participent aux processus de détoxification au niveau de l'intestin. Les fruits et légumes comportent des constituants qui augmentent l'expression et l'activité de ces enzymes.

sur l'intestin, en condition inflammatoire. Ainsi, les patients atteints de RCH ont, dans leur microbiote intestinal, des taux élevés de bactéries réduisant le soufre et de bactéries tolérant la bile, avec une augmentation concomitante de la production de substances toxiques comme le sulfure d'hydrogène qui a une activité pro-inflammatoire [11].

La rupture aiguë de l'eubiose

Le risque de MICI peut être augmenté après une rupture aiguë de l'eubiose. Deux principaux mécanismes peuvent induire une perturbation soudaine de la microflore normale : une infection gastro-intestinale aiguë (IGA) ou une antibiothérapie (même pour le traitement d'une infection extra-intestinale) (Figure 2C).

L'infection gastro-intestinale

L'exposition du système immunitaire intestinal aux infections semblerait jouer un rôle dans le développement de ces maladies chroniques qui sont très fréquentes chez le jeune. Ainsi, entre 5 et 30 % des patients qui ont souffert d'un épisode aigu de gastro-entérite infectieuse développent des symptômes gastro-intestinaux chroniques, malgré l'élimination de l'agent pathogène à l'origine de l'infection [12, 13]. Le taux d'incidence de MICI a ainsi été estimé à 68,4 pour 100 000 chez des personnes ayant présenté, quelques années auparavant, un épisode de gastro-entérite infectieuse aiguë par rapport à celui observé dans une cohorte d'individus n'ayant pas été infectés qui est de 29,7 pour 100 000 [13]. Des études ont suggéré que les IgA (immunoglobulines A) induites à la suite d'une infection par *Salmonella* ou *Campylobacter* pouvaient initier le processus conduisant à la MICI [12]. Pour la MC, qui se produit souvent après une gastro-entérite infectieuse, on retrouve une diversité de la flore au niveau des muqueuses et un nombre augmenté de bactéries présentant souvent des propriétés adhésives [14].

L'antibiothérapie : une action à distance

L'exposition aux antibiotiques durant la petite enfance, quand l'eubiose n'est peut-être pas encore totalement établie, est supposée interférer avec le processus normal de développement de tolérance aux bactéries entériques (Figure 2C) [3]. De nombreuses études soulignent le possible rôle des antibiotiques parmi les facteurs de risque de développement des MICI.

Une analyse prospective canadienne a en effet montré un risque relatif élevé de développer des MICI chez les patients ayant reçu un traitement antibiotique au cours des années précédant le diagnostic (4 à 5 ans) [15].

L'utilisation des antibiotiques serait associée à un fort risque de développer une MC. Cela se traduirait par une diminution du nombre de bactéries bénéfiques (comme les bactéries du genre *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* et *Firmicutes*) et par une augmentation du nombre de bactéries pathogènes, comme les AIEC (*Escherichia coli* adhérent et invasif) qui ont la capacité d'adhérer et d'envahir l'épithélium intestinal.

L'hypothèse de l'hygiène : une microflore déséquilibrée

L'hypothèse de l'hygiène est définie comme une exposition insuffisante, durant l'enfance, à des agents infectieux. Elle favoriserait le développement des MICI (Figure 2D). Cette hypothèse propose que la fréquence croissante des troubles immunologiques de l'adulte que l'on observe actuellement puisse être attribuée à un manque d'exposition dans l'enfance à une grande variété de microorganismes. L'amélioration de l'assainissement et de l'hygiène (disponibilité de l'eau potable filtrée et de l'eau chaude, hygiène domestique et conditions sanitaires alimentaires) vécue par l'enfant, peut ainsi conduire au développement, plus tard dans la vie, d'une réponse immunologique vis-à-vis de nouveaux antigènes (lors d'une infection par exemple) qui est inappropriée [3]. Vivre en milieu urbain (versus en milieu rural), et avoir un statut socio-économique élevé seraient également des facteurs de risque de développer une MICI. L'association entre MICI et hypothèse de l'hygiène pourrait provenir de l'absence d'éducation du système immunitaire à devenir tolérant aux microorganismes faute d'avoir été exposé à des organismes variés [3].

L'allaitement maternel peut réduire le risque de développer une MICI. Il est important pour l'acquisition de la tolérance orale à la microflore et aux antigènes alimentaires. Le mécanisme par lequel l'allaitement peut avoir un effet bénéfique est sans doute multifactoriel. À noter que les préparations pour nourrissons, contrairement au lait maternel, ne contiennent pas de lactoferrine, une glycoprotéine ayant des activités antibactériennes, antivirales, et anti-inflammatoires [3].

Des microorganismes pathogènes dans l'intestin des patients atteints de MICI

Chez les patients atteints de MICI, la dysbiose peut permettre une colonisation et une croissance de microorganismes potentiellement pathogènes et pro-inflammatoires. Plusieurs agents ont été impliqués dans la MC : *Candida albicans*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium* sous-espèce *paratuberculosis* (MAP), *Bacteroides fragilis* produisant une entérotoxine et *Escherichia coli* adhérent et invasif (AIEC).

Candida albicans

Des anticorps anti-levures, mis en évidence par des tests utilisant des antigènes glycaniques isolés de la levure *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), sont détectés chez 50 à 60 % des patients présentant une MC et, de façon intéressante, chez 20 à 25 % des membres sains

de leur famille. *Candida albicans*, une levure commensale du tube digestif de l'homme, peut induire la production de ces anticorps ASCA, l'antigène reconnu étant partagé par les deux levures. *C. albicans* est également retrouvé plus souvent dans les selles de patients atteints de MC (44 %) et dans celles des membres sains de leur famille (38 %) que chez les témoins (22 %) [16, 27] (→).

(→) Voir la Synthèse de B. Sendid, m/s n° 5, mai 2009, page 473

Cette levure est aussi à l'origine de dérèglements de la réponse immunitaire pro-inflammatoire qui la rendent aberrante [17].

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes est un pathogène d'origine alimentaire responsable de la listériose, une infection souvent fatale évoluant en septicémie et méningite (surtout chez le nouveau-né). Des observations récentes indiquent que cette bactérie peut être responsable, chez la personne immunocompétente, d'une inflammation de la muqueuse évoluant en gastro-entérite fébrile. *L. monocytogenes* peut pénétrer soit directement la muqueuse par l'entérocyte, soit indirectement, via les plaques de Peyer [18].

MAP (*Mycobacterium avium* sous-espèce *paratuberculosis*)

Les bactéries du groupe MAP induisent, chez les ruminants, une entérocologie granulomateuse chronique qui présente une histologie similaire à celle observée dans les MICI. Son évolution temporelle est également semblable à celle des MICI. Ces bactéries ont été retrouvées avec une fréquence augmentée chez des patients atteints de MC, mais son rôle précis reste très controversé [5].

Bacteroides fragilis et Clostridium spp

Un sous-groupe de souches de *Bacteroides fragilis*, nommé ETBF (*Bacteroides fragilis* entérotoxigène) sécrète une toxine de type métalloprotéase zinc-dépendante qui est pro-inflammatoire. Elle a été associée à des troubles diarrhéiques chez l'enfant et l'adulte. Ces souches ETBF ont été retrouvées chez près de 20 % des patients présentant une MICI cliniquement active [5].

Une grande variété de toxines, et d'autres enzymes protéolytiques, qui augmentent la perméabilité de la muqueuse et permettent la pénétration en profondeur des bactéries, sont produites par des souches de *Bacteroides* et de *Clostridium*. Ces bactéries présentent des facteurs de virulence qui sont nécessaires pour coloniser l'intestin, traverser la barrière épithéliale, interagir avec les macrophages, et induire la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules infectées et les macrophages [19]. Même si certaines de ces toxines s'accompagnent de signes cliniques spécifiques qui ne sont pas observés dans le cas de MC, elles peuvent néanmoins aggraver une inflammation chronique lorsqu'elles sont associées avec d'autres bactéries [20].

Escherichia coli adhérent et invasif (AIEC)

Escherichia coli est une espèce bactérienne à Gram négatif prédominant dans l'intestin de l'individu en bonne santé où elle participe à son l'homéostasie. Par l'acquisition de facteurs de virulence, elle peut

devenir pathogène sous différentes formes appelées pathovars⁴ [21].

Les patients atteints de MICI sont colonisés avec une fréquence anormale par des souches d'*E. coli* présentant des capacités d'adhérence et d'invasion qui sont absentes chez les *E. coli* commensaux. Ces souches sont capables de s'adapter et de coloniser de nouvelles niches pour ainsi participer au processus pathologique et aggraver l'inflammation. Des souches d'*E. coli* isolées de la muqueuse intestinale de patients atteints de MC peuvent en effet adhérer massivement à la muqueuse et pénétrer l'entérocyte. Selon les caractéristiques pathogéniques de ces souches, un nouveau pathovar, nommé AIEC pour *E. coli* adhérent et invasif, a été désigné. Ces souches sont retrouvées au niveau de l'iléon de 36,4 % des patients avec MC contre seulement chez 6 % des témoins [22]. Elles adhèrent à l'entérocyte via des interactions qui impliqueraient les *pili* de type 1⁵ et CEACAM6 (*carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6*) qui est anormalement exprimé au niveau de la muqueuse iléale en cas de MC. La prévalence des AIEC dans la MC pourrait provenir de l'incapacité de la muqueuse intestinale à contrôler la colonisation par la bactérie, liée sans doute à un défaut de fonction des cellules de Paneth et de sécrétion des peptides antimicrobiens. Cette perte de contrôle pourrait également être liée à des défauts touchant les processus d'autophagie qui limitent la multiplication des microorganismes intracellulaires, des mutations des gènes impliqués dans ce mécanisme tels que *NOD2* (*nucleotide-binding oligomerization domain 2*), *ATG16L1* (*autophagy related 16 like 1*) ou *IRGM* (*immunity-related GTPase M*), étant fréquemment retrouvées chez les patients [22].

Conclusion

Même si la cause des MICI reste inconnue, beaucoup d'observations suggèrent qu'une dysbiose précède le déclenchement de la maladie. Une étude récente impliquant les membres sains de familles présentant plusieurs cas de MC, indique que chez une proportion de ces individus, il existe une augmentation de la perméabilité intestinale, une élévation de la calprotectine⁶ fécale, une sérologie antimicrobienne positive, des altérations

⁴ Groupes clonaux au sein d'une espèce bactérienne produisant des facteurs de virulence faisant défaut chez les souches commensales.

⁵ Les *pili* de type 1 sont des fimbriae liant les résidus mannose. Ils permettent aux bactéries de se déplacer et d'adhérer à un substrat.

⁶ La calprotectine que l'on retrouve dans les selles, provient de sa sécrétion principalement par les polynucléaires neutrophiles recrutés et activés dans la lumière du tube digestif. L'élévation de son taux dans les selles est le témoin d'une inflammation intestinale.

des marqueurs de l'immunité innée ou acquise, une composition bactérienne fécale modifiée, ou une combinaison de plusieurs de ces facteurs [23]. La susceptibilité génétique à la maladie est l'un des facteurs de risque mais des facteurs environnementaux ou alimentaires qui peuvent aggraver la dysbiose augmentent ce risque de déclencher la maladie. La dysbiose ainsi induite peut également favoriser la colonisation intestinale par des bactéries dont le potentiel pathogène est plus élevé que celui des bactéries présentes en eubiose, et ainsi augmenter l'inflammation. ♦

SUMMARY

Enteric microflora in inflammatory bowel disease patients

During the last years, the importance of a well equilibrated intestinal microbiota (eubiosis) has become more and more obvious in human health. Dysbiosis is now a well-recognized feature associated with IBD (inflammatory bowel disease). Rupture of the normal microbiota can occur through different mechanisms: (1) by a typical Western diet rich in fat and low in fiber, (2) by an acute disruption of the microbiota (by an acute gastroenteritis or by intake of antibiotics) or (3) by a combination of event in early childhood avoiding the establishment of eubiosis (the hygiene hypothesis). Risk factors for IBD are stated for each disruption mechanism. Dysbiosis can also induce colonization by several pathobionts able to aggravate inflammation. Among the potential candidates in IBD, most attention has been paid on AIEC during the last years. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Nitzan O, Elias M, Peretz A, et al. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016 ; 22 : 1078-87.
- Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016 ; 22 : 1088-100.
- Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 6 : 339-46.
- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12 : 205-17.
- Sartor RB, Mazmanian SK. Intestinal microbes in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 1 (suppl) : 15-21.
- Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012 ; 13 : 1-18.
- Comito D, Cascio A, Romano C. Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease. *Ital J Pediatr* 2014 ; 40 : 1-6.
- Leone V, Chang EB, Devkota S. Diet, microbes, and host genetics: the perfect storm in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2013 ; 48 : 315-21.
- Serban DE. Microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis and therapy: is it all about diet? *Nutr Clin Pract* 2015 ; 30 : 760-79.
- Neuman MG, Nanau RM. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Transl Res* 2012 ; 160 : 29-44.
- Dalal SR, Chang EB. The microbial basis of inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 4190-96.
- Jess T, Simonsen J, Nielsen NM, et al. Enteric *Salmonella* or *Campylobacter* infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Gut* 2011 ; 60 : 318-24.
- Rodríguez LAG, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1588-94.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012 ; 380 : 1590-605.
- Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 2133-42.
- Standaert-Vitse A, Sendid B, Joossens M, et al. *Candida albicans* colonization and ASCA in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1745-53.
- Standaert-Vitse A, Jouault T, Vandewalle P, et al. *Candida albicans* is an immunogen for anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody markers of crohn's disease. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1764-75.
- Schuppler M, Loessner MJ. The opportunistic pathogen *Listeria monocytogenes*: pathogenicity and interaction with the mucosal immune system. *Int J Inflam* 2010 ; 2010 : 1-12.
- Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004 ; 53 : 1-4.
- Drouet M, Vignal C, Singer E, et al. AIEC colonization and pathogenicity: influence of previous antibiotic treatment and preexisting inflammation. *Inflam Bowel Dis* 2012 ; 18 : 1923-31.
- Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev* 2009 ; 22 : 349-69.
- Small CL, Reid-Yu SA, McPhee JB, et al. Persistent infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* leads to chronic inflammation and intestinal fibrosis. *Nat Commun* 2013 ; 4 : 1-19.
- Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1720-8.
- Torres J, Burisch J, Riddle M, et al. Preclinical disease and preventive strategies in IBD: perspectives, challenges and opportunities. *Gut* 2016 ; 65 : 1061-9.
- Burcelin R, Nicolas S, Blasco-Baque V. Microbiotes et maladies métaboliques : de nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 952-60.
- Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 961-7.
- Stedman A, Nigro G, Sansonetti P. Le dialogue microbiote-cellules souches : un élément clé pour la régénération intestinale. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 983-90.
- Sendid B, Jouault T, Vitse A. Glycannes pariétaux de levures et anticorps spécifiques. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 473-82.

TIRÉS À PART

C. Neut



Tarifs d'abonnement m/s - 2016

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 1040 dans ce numéro de m/s**

