



Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Pathophysiology of inflammatory bowel disease (IBD)

Tunay Kökten¹, Franck Hansmannel F¹, Hasan Melhem¹,
Laurent Peyrin-Biroulet^{1,2}

1. INSERM U954, Faculté de Médecine, Nutrition Génétique et exposition aux risques environnementaux, Université de Lorraine 54511, Vandœuvre-les-Nancy cedex, France

2. Département d'hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire Nancy-Brabois, Université de Lorraine 54511, Vandœuvre-les-Nancy cedex, France

tunay.kokten@gmail.com

Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies multifactorielles complexes d'étiologie inconnue. Différentes mutations génétiques, l'exposition à des facteurs environnementaux ou une perte d'homéostasie du microbiote intestinal sont impliqués en proportions variables dans la perte de la fonction de barrière de la muqueuse, son invasion par les microorganismes intestinaux et finalement, le déclenchement d'une réponse inflammatoire excessive et chronique provoquant les lésions caractéristiques de ces pathologies. Différents composants du système immunitaire muqueux comme les cellules épithéliales intestinales, les cellules du système immunitaire inné et adaptatif et les médiateurs de l'inflammation sont impliqués dans la pathogenèse des MICI. D'autres mécanismes cellulaires comme des carences nutritionnelles, l'immuno-récepteur TREM-1 ainsi que l'autophagie amplifient l'inflammation intestinale et accentuent la sévérité de ces pathologies. Cette revue présente les différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie des MICI en comparant les muqueuses intestinales saines et pathologiques.

Mots-clés

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ; Maladie de Crohn ; Rectocolite hémorragique ; Microbiote ; Dysbiose ; Autophagie ; TREM-1 ; Système immunitaire inné et adaptatif

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a complex multifactorial pathology of unknown etiology. Different genetic mutations, exposition of environmental factors or the loss of intestinal microbiota homeostasis are contribute to the loss of intestinal mucosal barrier function, its invasion by intestinal microorganims and finally the activation of excessive and chronic inflammatory response, which induce the typical lesions found in these pathologies. Various components of the mucosal immune system such as intestinal epithelial cells, cells of the innate and adaptive immune system and the mediators of inflammation are involved in the pathogenesis of IBD. Other cellular mechanisms as nutritional deficiencies, TREM-1 immunoreceptor and autophagy amplify the intestinal inflammation and increase the severity of these pathologies. In this review, the different mechanisms involved in the pathophysiology of IBD will be presented by comparing healthy and pathological intestinal mucosa.

Keywords

Inflammatory bowel disease (IBD); Crohn's disease; Ulcerative colitis; Microbiome; Dysbiosis; Autophagy; TREM-1; Innate and adaptive immune system



Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les MICI sont des pathologies qui correspondent à une inflammation chronique du système digestif (principalement de l'intestin) évoluant par poussées inflammatoires de durées variables (phase symptomatique) entrecoupées par des phases de rémission (phase asymptomatique). Ces pathologies regroupent deux entités principales, la maladie de Crohn (MC) d'une part et la rectocolite hémorragique (RCH) d'autre part, diagnostiquées en fonction de l'observation chez le patient de critères cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques précis. Pour 15 % des patients souffrant de MICI, les signes observés ne permettent pas de définir l'une ou l'autre de ces entités pathologiques et on parle alors de « colite indéterminée » (Fig. 1). L'étiologie des MICI est encore inconnue. Actuellement, ces pathologies restent incurables, et la prise en charge des patients est limitée à la lutte contre l'état inflammatoire. Cette prise en charge thérapeutique n'est pas efficace pour tous et l'absence d'efficacité des traitements conduit parfois à l'ablation de la zone lésée. Néanmoins, la chirurgie n'a pas d'effet curatif non plus car le risque de récurrences reste élevé. Ainsi, les MICI représentent un véritable problème de santé publique compte tenu de leurs répercussions sur la qualité de vie des malades, de leurs pronostics à court et à long termes, du coût de leurs prises en charge ainsi que de leurs fréquences.

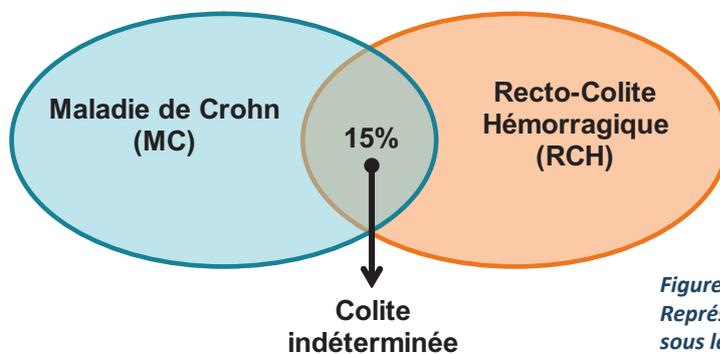


Figure 1
Représentation schématique des pathologies regroupées sous le terme de MICI

Étiologie des MICI

Aujourd'hui encore, l'étiologie des MICI reste inconnue. Il est communément admis que ce sont des pathologies multifactorielles complexes. Différentes études ont démontré l'implication, en proportions variables, de facteurs génétiques, environnementaux et un rôle du microbiote intestinal dans la survenue de ces pathologies. L'hypothèse étiologique actuelle décrit ces pathologies comme une réponse inflammatoire et immunitaire anormale vis-à-vis de la microflore intestinale déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus génétiquement prédisposés (Fig. 2).

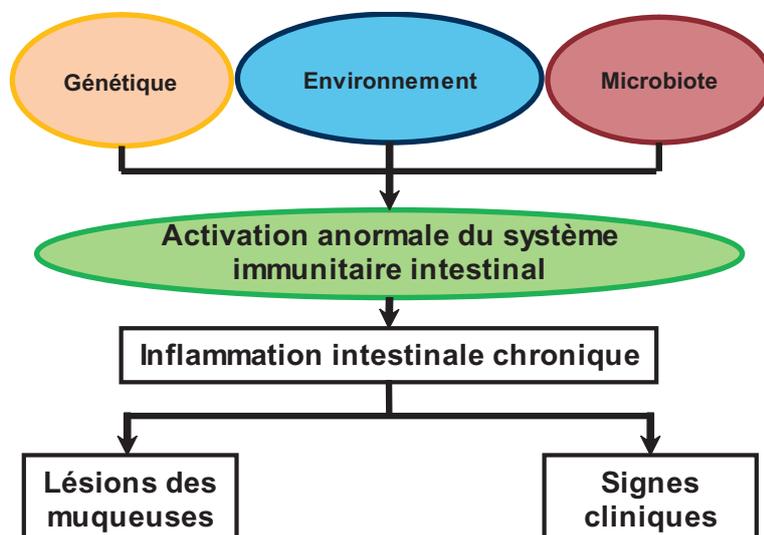


Figure 2
Représentation schématique de la physiopathologie des MICI



L'existence d'une composante génétique dans la pathogénie des MICI a été montrée de nombreuses façons. Tout d'abord, plusieurs études épidémiologiques ont permis de rapporter une agrégation familiale des cas de MICI et de montrer que 2 à 14 % des malades atteints de MC présentent une histoire familiale de MC ou de RCH [1, 2]. Par ailleurs, on estime que le risque de développer une MICI est augmenté entre 15 et 42 fois pour la MC et 7 et 17 fois pour la RCH pour un individu ayant un parent au premier degré touché respectivement par la MC ou la RCH [1, 3]. Finalement, des études réalisées chez des jumeaux ont montré que le taux de concordance pour la MC chez les jumeaux monozygotes (MZ) est de 20 à 50 % alors qu'il baisse à 10 % pour les jumeaux dizygotes (DZ) ; et celui pour la RCH entre jumeaux MZ est de 13 à 19 % et seulement de 0 à 5 % entre jumeaux DZ [4, 5] (Tableau 1). L'ensemble de ces données confirment une forte contribution génétique à la pathogénie des MICI.

Tableau 1. Existence de facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie des MICI

	Risque de développer une MIC	Risque de développer une RCH
Jumeau monozygotes (MZ)	20 à 50 %	13 à 19 %
Jumeau dyzygotes (DZ)	10 %	0 à 5 %

De nombreuses études ont été réalisées afin d'identifier les gènes prédisposant à ces pathologies. La mise en évidence de gènes de susceptibilité aux MICI a commencé par l'identification du gène NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) pour la MC [6, 7]. Le gène NOD2 (également nommé CARD15) code pour un récepteur intra-cellulaire impliqué dans la reconnaissance des motifs muramyl-dipeptide (MDP) qu'on trouve dans la paroi bactérienne [8,9]. NOD2 est majoritairement exprimé par les cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) mais également par les cellules épithéliales intestinales (cellules de Paneth). Trois mutations sont prépondérantes au niveau de ce gène et sont présentes chez environ 50 % des patients atteints de MC [10] et affectent la réponse immunitaire innée. Depuis l'identification de ce gène, d'autres études par approches de « gène candidat », puis des études sans a priori sur « génome entier », ont permis d'identifier plus de 160 loci impliqués dans la prédisposition génétique aux MICI [11]. Parmi ces gènes de susceptibilité, on constate qu'ils codent pour des protéines impliquées dans diverses fonctions biologiques telles que l'immunité, l'autophagie, le stress du réticulum endoplasmique, l'intégrité de la barrière intestinale (Tableau 2).

Tableau 2. Principales fonctions biologiques impactées par les mutations géniques dans les MICI

Fonctions biologiques	RCH	MC	RCH et MC
Barrière épithéliale	<i>GNA12, HNF4A, CDH1, ERFF1</i>	<i>MUC19, ITLN1</i>	
Recrutement cellule immunitaire	<i>IL8RA, IL8RB</i>	<i>CCL11, CCL2, CCL7, CCL8, CCR6</i>	<i>MST1</i>
Présentation antigénique		<i>ERAP2, LNPEP, DENND1B</i>	
Voie Th17	<i>IL21</i>	<i>STAT3</i>	<i>IL23R, JAK2, TYK2, ICOSLG, TNFSF15</i>
Régulation LT	<i>IL2, IL7R, PIM3, TNFR-SF9, TNFSF8, IFNG</i>	<i>NDFIP1, TAGAP, IL2R</i>	<i>TNFSF8, IL12B, IL23, PRDM1, ICOSLG</i>
Régulation LB	<i>IL7R, IRF5</i>	<i>IL5, IKZF1, BACH2</i>	
Tolérance immunitaire	<i>IL1R1, IL1R2</i>	<i>IL27, SBNO2, NOD2</i>	<i>IL10, CREM</i>
Autophagie	<i>DAP, PARK7</i>	<i>ATG16L1, IRGM, NOD2, LRRK2</i>	<i>CUL2</i>
Apoptose/Nécrose	<i>DAP</i>	<i>FASLG, THADA</i>	<i>PUS10, MST1</i>
Stress oxydative	<i>HSPA6, DLD, PARK7</i>	<i>PRDX5, BACH2, ADO, GPX4, GPX1, SLC22A4, LRRK2, NOD2</i>	<i>CARD9, UTS2, PEX13</i>
Stress du RE	<i>SERINC3</i>	<i>CPEB4</i>	<i>ORMDL3, XBP1</i>
Migration cellulaire	<i>ARPC2, LSP1, AAMP</i>		



Si la composante génétique des MICI est avérée, la concordance observée entre les jumeaux MZ et entre les jumeaux DZ montre que ces pathologies ne sont pas purement génétiques et que d'autres facteurs sont également impliqués dans le développement des MICI. Les arguments en faveur de l'implication de facteurs environnementaux dans leur apparition sont basés sur des études épidémiologiques qui analysent les incidences et les prévalences de ces pathologies dans l'espace et dans le temps [6]. Comme indiqué précédemment, les MICI sont plus fréquentes dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. L'étude de population migrant vers ces pays industrialisés a permis de montrer une forte augmentation des cas de MICI chez les nouveaux arrivants par rapport à la population résidente. Cette corrélation entre l'apparition des pathologies et les changements de mode de vie et d'environnement est un premier argument en faveur d'une composante environnementale [12, 13]. De nombreuses études ont été menées pour rechercher les facteurs d'exposition environnementale associés avec le déclenchement et l'évolution des MICI, mais à ce jour, seuls le tabagisme et l'appendicectomie ont été clairement identifiés.

Le tabagisme a des effets contradictoires pour chacune des entités pathologiques. Ainsi, il paraît protecteur pour la RCH et délétère pour la MC. Dans le cas de la RCH, l'effet protecteur du tabac paraît être en lien avec une augmentation de l'épaisseur de la couche du mucus au niveau du côlon, une diminution du flux vasculaire et une diminution de la perméabilité membranaire [14-16]. En revanche, le tabagisme aggrave l'évolutivité de la MC en augmentant le risque de récurrence et le recours aux interventions chirurgicales [14, 17]. Par ailleurs, chez les malades souffrant de la MC, le tabagisme augmente le risque de micro-infarctus [18, 19]. Bien que la relation entre le tabac et les MICI soit clairement établie, plusieurs éléments montrent que le tabac serait avant tout un facteur modulant l'inflammation intestinale mais ne peut en aucun cas être un facteur déclenchant [20].

Le deuxième facteur environnemental dont le rôle a été clairement établi dans les MICI est l'appendicectomie. Des études ont démontré qu'une intervention chirurgicale pour une appendicite aiguë avant l'âge de 20 ans avait un effet protecteur vis-à-vis de la RCH en réduisant d'environ 70 % le risque d'apparition de cette pathologie [21]. En revanche dans le cas de la MC, la mise en évidence de son effet direct reste difficile à prouver mais il pourrait augmenter le risque de survenue de la maladie [22].

De nombreux autres facteurs environnementaux, tels que les antibiotiques, les contraceptifs oraux, la sédentarité, la vaccination, l'alimentation, ont été envisagés pour expliquer l'émergence des MICI dans les pays développés (Fig. 3). Toutefois, leur réelle implication reste controversée actuellement [23]. Cependant, il apparaît de plus en plus clairement que les bonnes conditions sanitaires dans les pays développés pourraient expliquer l'association de la proportion de patient souffrant de MICI avec le niveau d'industrialisation des pays [24]. Selon cette hypothèse, en provoquant une baisse de l'exposition à des agents microbiens et parasitaires, l'amélioration des conditions d'hygiène pourrait contribuer à une fragilisation de l'immunité en provoquant une défaillance de l'apprentissage du système immunitaire. Cette défaillance instaure alors une réponse immunitaire excessive lors de l'exposition ultérieure à des antigènes environnementaux. Cette hypothèse est renforcée par le fait que d'une part, cette baisse d'exposition aux agents microbiens est corrélée avec une augmentation des allergies, des maladies auto-immunes et des maladies inflammatoires chroniques incluant la MC et la RCH et d'autre part, par le très faible nombre de cas de patients MICI au sein des populations en contact permanent avec des bactéries et des parasites potentiellement pathogènes [25]. Le rôle de la qualité de l'alimentation est également considéré avec beaucoup d'intérêt.

✓ Tabac	✓ Vaccination rougeole
✓ Appendicectomie	✓ Fast-food et Cola
✓ Antibiotiques	✓ Saccharose
✓ Sédentarité	✓ Réfrigération (bactéries)
✓ Absence d'allaitement	✓ Alcool
✓ Contraceptifs oraux	✓ Café
✓ Amygdatectomie	✓ Infections intestinales
✓ Mycroparticules	✓ ...

Figure 3
Facteurs environnementaux impliqués dans la pathogénie des MICI

En plus des facteurs génétiques et environnementaux, de plus en plus d'arguments associent les MICI à une diminution de la biodiversité du microbiote intestinal et à son déséquilibre appelé dysbiose [26]. Le microbiote intestinal d'un individu adulte est composé de 500 à 1 000 espèces bactériennes différentes vivant en symbiose avec l'organisme et jouant un rôle essentiel dans la physiologie de l'intestin, notamment en permettant la fermentation colique des nutriments, en empêchant la colonisation de l'intestin par des microorganismes pathogènes, ou encore en permettant le développement et la maturation du système immunitaire intestinal [27, 28]. Le microbiote intestinal est composé de 4 phyla (grands groupes) bactériens majoritaires : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* et *Proteobacteria*, dont les proportions sont régulées en permanence. La dysbiose correspond à un déséquilibre entre la quantité de bactéries dites « protectrices » (*Bifidobacteria*, *Lactobacilli*) et de bactéries dites « délétères » (*Bacteroides*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*) [29] (Fig. 4). De nombreuses études ont montré l'existence de ce déséquilibre chez les patients MICI [29-31]. Ses caractéristiques principales sont : i) une restriction de la biodiversité des bactéries appartenant au phylum des *Firmicutes* ; ii) une diminution de la proportion de certains groupes bactériens tels que *Clostridium leptum* dont le principal représentant est *F. prausnitzii* ; iii) et une augmentation de la proportion des Entérobactéries dont certains *E. coli* entéro-adhérents et invasifs (AIEC) qui a été décrite comme spécifiquement associée à la muqueuse iléale de patients atteints de la MC [32]. Par ailleurs, il a été montré que les bactéries « protectrices » possèdent des propriétés anti-inflammatoires, d'une part en inhibant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules du système immunitaire et d'autre part en favorisant la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires [33]. L'origine de la dysbiose des MICI est mal connue et il est difficile de conclure son rôle comme inducteur ou amplificateur de l'inflammation [29, 34]. Elle est également associée à un risque accru de récurrence précoce après une intervention chirurgicale.

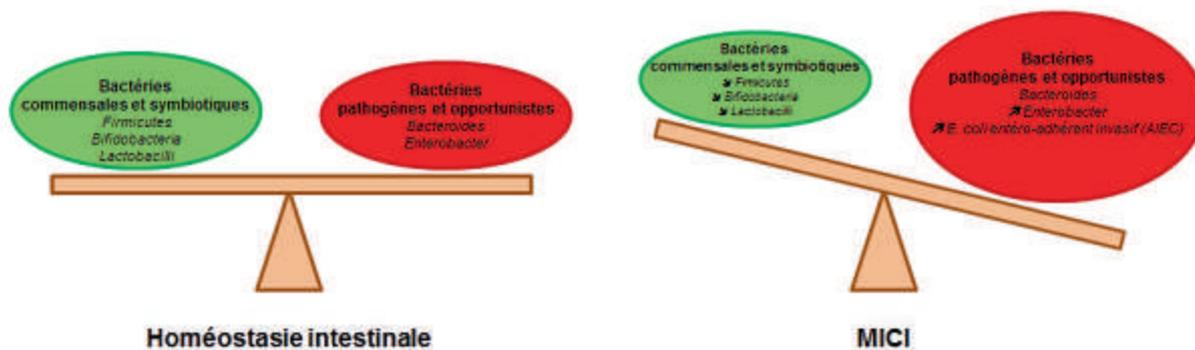


Figure 4
Représentation schématique de la dysbiose intestinale

Physiologie de l'intestin sain et mise en place du processus inflammatoire

Compte tenu de son contact direct avec le microbiote intestinal, la muqueuse intestinale est caractérisée par une défense immunitaire innée importante afin de préserver son intégrité. En plus de systèmes de barrières limitant l'invasion bactérienne, il existe au sein du tube digestif des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses appelés GALT (Gut-associated lymphoid tissue), situés dans la *lamina propria* sous forme diffuse ou dans les plaques de Peyer sous forme de sites organisés [35]. Leur fonction principale est la discrimination entre les antigènes commensaux (microbiote naturel, antigènes alimentaires,...) et les antigènes pathogènes afin d'assurer une réponse immune rapide et efficace [36].

Situation au niveau d'une paroi intestinale saine

L'épithélium intestinal constitue de différentes manières une barrière entre la lumière intestinale et le milieu interne. En effet, les cellules épithéliales des villosités (cellules caliciformes ou en gobelet) sécrètent un mucus qui constitue à la fois une barrière physique et chimique face aux agents pathogènes et permet de séquestrer les micro-organismes (commensaux ou pathogènes) de la lumière intestinale [37, 38]. Des peptides antimicrobiens (comme les défensines et les lectines) sont synthétisés dans le mucus par les



cellules épithéliales des cryptes (cellules de Paneth) et leurs propriétés amphipathiques permettent de lyser les membranes des bactéries qui y sont séquestrées [38]. Ensuite, la présence de jonctions serrées intercellulaires (E-cadherine, N-cadherine, Occludine, Claudine,...) entre les cellules épithéliales rend la muqueuse impénétrable par les bactéries luminales [38]. Par ailleurs, la paroi intestinale est dotée d'une grande capacité de renouvellement qui permet le remplacement rapide des cellules endommagées.

La muqueuse intestinale contient également des cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, les monocytes/macrophages et les polynucléaires neutrophiles) en nombre important pour lutter contre une éventuelle invasion microbienne. L'action conjointe de ces cellules permet de reconnaître les antigènes pathogènes et déclencher la réponse cellulaire de l'immunité innée (Fig. n° 5).

Reconnaissance des antigènes

Les antigènes présents sur les bactéries luminales peuvent être détectés et internalisés grâce à un mécanisme d'endocytose par les cellules M présentes dans l'épithélium pour être ensuite transférés aux cellules dendritiques présentes dans le dôme sous-épithélial au niveau de la plaque de Peyer. Cette reconnaissance luminaire des bactéries pathogènes (non commensales) permet de les éliminer avant qu'elles se multiplient et envahissent la muqueuse. Lorsque des bactéries réussissent à envahir la muqueuse, leurs antigènes peuvent également être reconnus par les lymphocytes T (LT) diffus des GALT et/ou les cellules dendritiques au niveau de la lamina propria [35]. Les cellules dendritiques jouent un rôle majeur dans la nature de la réponse immunitaire. En fonction du signal perçu, elles conditionnent leur maturation et leur orientation fonctionnelle [39]. Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, elles présentent les antigènes aux LT CD4⁺ naïfs (immatures) pour induire leur différenciation. Les lymphocytes B (LB) sont également activés afin de sécréter des Immunoglobulines A (IgA) qui vont protéger les muqueuses [39-41]. Les cellules épithéliales intestinales sont également impliquées dans ce processus de reconnaissance et de présentation antigénique. En effet, elles sont capables de reconnaître certains micro-organismes (commensaux ou pathogènes) *via* des récepteurs extracellulaires (les TLR (Tool Like Receptors)) et intracellulaires (notamment NOD2/CARD15) et faire la présentation antigénique aux LT CD4⁺ naïfs grâce à leurs molécules de CMH [37, 42].

D'un point de vue mécanistique, ce contexte non inflammatoire (reconnaissance des protéines alimentaires et/ou des antigènes des bactéries commensales), induit la sécrétion de TGF-β et de PGE₂ par les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages. Sous l'influence de ces cytokines, les cellules dendritiques des plaques de Peyer ou de la lamina propria ayant également reconnu ces antigènes non pathogènes vont avoir une maturation partielle et migrer vers les ganglions lymphatiques mésentériques pour synthétiser un fort taux d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) [43, 44]. L'IL-10 va alors orienter la

différenciation des LT CD4⁺ naïfs en LT régulateurs qui vont synthétiser de l'IL-10 et de l'IFN-γ pour d'une part, inhiber l'activation des LT effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17 responsables de l'augmentation du taux de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et d'autre part, inhiber les macrophages qui permettent l'élimination des agents pathogènes et le recrutement des polynucléaires neutrophiles responsables des lésions intestinales. Ainsi, cet équilibre entre les mécanismes effecteurs et régulateurs permet de maintenir l'homéostasie intestinale et une tolérance fonctionnelle [35] (Fig. 5).

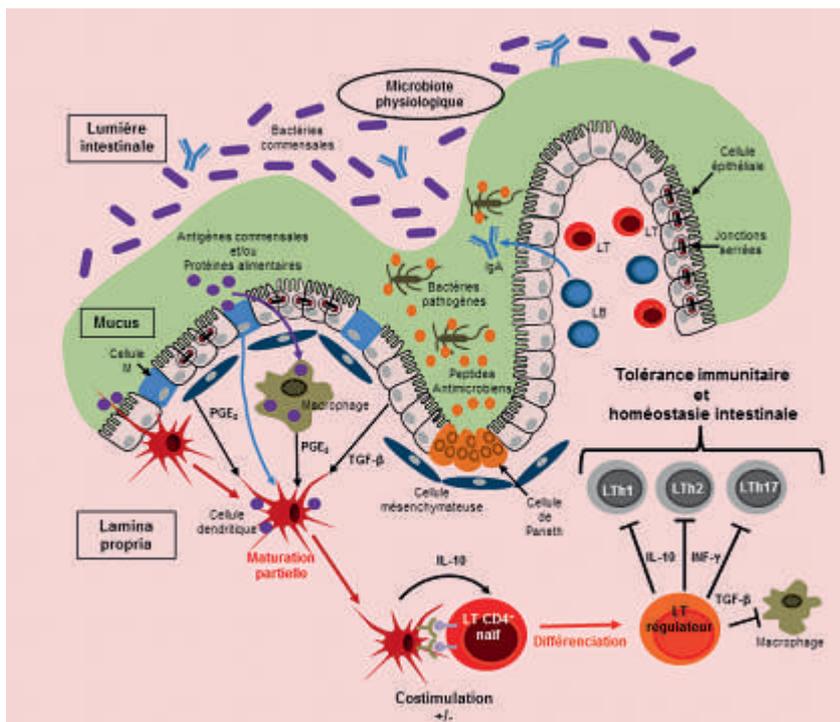


Figure 5
Représentation schématique d'une paroi intestinale saine

Situation au niveau d'une paroi intestinale enflammée

Des défauts au niveau de la barrière intestinale ont été rapportés chez les patients atteints de MICI [45]. Les facteurs environnementaux et génétiques contribuent à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale comme la diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales [45]. Cela engendre la mise en place d'une dysbiose intestinale c'est-à-dire la diminution de la quantité de bactéries « protectrices » qui se traduit également par l'inactivation de l'inhibition de la prolifération des bactéries « délétères » [29]. Par ailleurs, en impactant également les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, ces facteurs provoquent l'augmentation de la perméabilité de la barrière physique épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir la *lamina propria* [46].

Cette perte de la fonction de barrière aura pour conséquence une activation excessive du système immunitaire muqueux, puis l'apparition d'une inflammation chronique pour aboutir finalement à l'apparition des lésions observées chez les patients [47]. D'un point de vue mécanistique, cette activation excessive de la réponse immunitaire se traduit par une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires. Les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , IL-6 et IL-8 au lieu de TGF- β et de PGE₂. Ainsi, contrairement à ce qui se passe dans la muqueuse saine, l'action conjointe de ces cytokines pro-inflammatoires et des antigènes pathogènes reconnus par les cellules dendritiques induiront la maturation complète de celles-ci. Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, les cellules dendritiques matures synthétiseront un fort taux d'IL-12 pro-inflammatoire au lieu de l'IL-10 et la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en lymphocytes T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17 [35].

Finalement, ces LT effecteurs vont amplifier l'inflammation en sécrétant à leur tour des cytokines pro-inflammatoires comme : IFN- γ , TGF- β , IL-4 et IL-17 [35]. En effet, les LTh1 permettent l'expansion de la réponse cellulaire en activant les LT cytotoxiques CD8⁺ et les macrophages qui vont permettre l'élimination des bactéries pathogènes. Les LTh2 permettent la mise en place d'une réponse immunitaire humorale qui active les LB sécrétant des IgA et IgG pour combattre l'infection. Quant aux LTh17, ils sont impliqués à la fois dans le recrutement massif des cellules de l'immunité innée comme les neutrophiles responsables des lésions intestinales mais également dans l'amplification de l'inflammation [48-50] (Fig. 6).

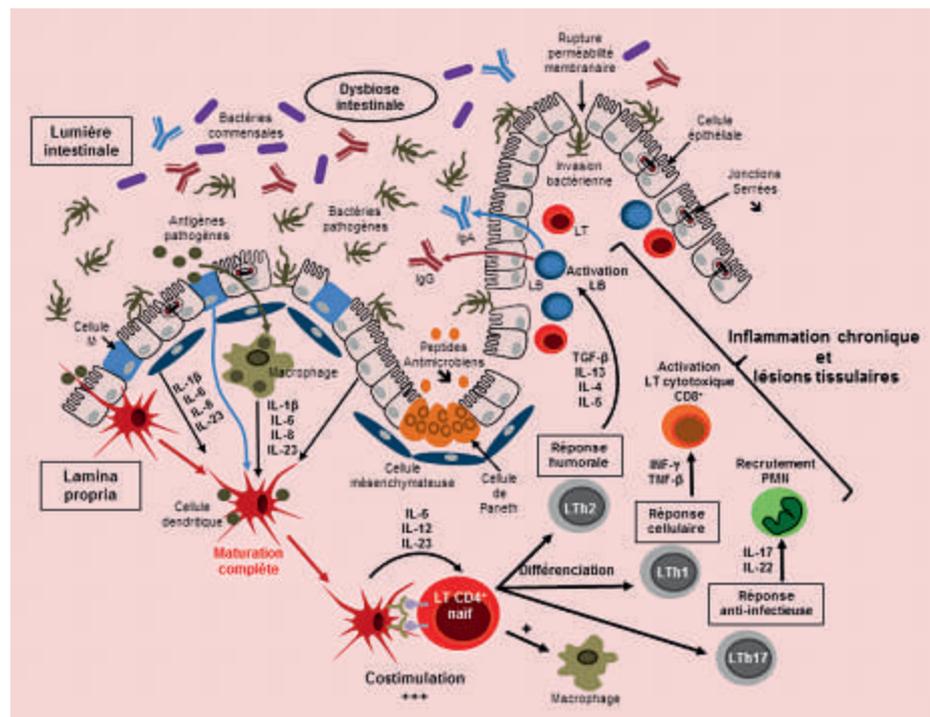


Figure 6
Représentation schématique
d'une paroi intestinale MICI



Amplification de l'inflammation dans les MICI

D'autres processus cellulaires sont également connus comme amplificateurs de l'inflammation des MICI.

Déficiences nutritives

Il a été démontré qu'environ 75 % des patients atteints de MICI souffrent de carences nutritionnelles dues à une malabsorption énergétique et/ou des anomalies métaboliques [51-53]. Une étude sur un modèle animal de RCH montre que des carences en donneurs de méthyles (Vitamines B9 et B12) accentuent la sévérité de l'inflammation [54]. En effet, ces carences engendrent un stress cellulaire et plus concrètement, la diminution de l'expression de la protéine enzymatique Sirtuine 1 (SIRT1). Cette diminution d'expression de SIRT1 déclenche l'activation des voies de signalisation d'induction de la réponse UPR (Unfolded Protein Response) : PERK, IRE-1 α et ATF6. La réponse UPR est un processus physiologique activé normalement en cas de stress du réticulum endoplasmique (RE) afin de restaurer l'homéostasie cellulaire. L'utilisation d'un activateur pharmacologique de SIRT1 (SRT1720) pour contrecarrer sa diminution et ainsi, les effets d'une carence en donneur de méthyle sur l'induction d'un stress du RE, permet l'inhibition de l'activation de ces voies de signalisation. Au final, cette inhibition du stress du RE atténue fortement les symptômes liés à la RCH. Ces résultats suggèrent que le stress du RE induit par des carences en donneur de méthyles, contribue à l'amplification de l'inflammation dans les MICI [54].

L'immuno-récepteur TREM-1

La protéine TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) est également connue comme un amplificateur de l'inflammation dans les MICI [55]. TREM-1 est un immuno-récepteur exprimé à la surface des cellules myéloïdes (monocytes, macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles,...) dans diverses pathologies inflammatoires (pancréatite, arthrite rhumatoïde, sclérose en plaque, MICI,...) [55, 56]. Actuellement, tous les ligands de TREM-1 ne sont pas encore connus mais certains ligands des TLR (LPS) et certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF α ,...) sont connus pour être capables de se fixer sur ce récepteur [57]. Il a été montré que TREM-1 n'est pas exprimé dans les muqueuses intestinales des patients sains. En revanche, chez les patients atteints de MICI, les macrophages de la lamina propria expriment fortement ce récepteur. L'augmentation de l'expression de TREM-1 engendre une augmentation dans l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-8, IL-1 β ,...). Ces résultats suggèrent que l'expression de TREM-1 par les cellules de l'immunité innée amplifie l'inflammation intestinale dans le contexte pathologique des MICI [57]. Par ailleurs, des résultats obtenus sur un modèle animal de RCH montrent que l'expression de TREM-1 est corrélée à la sévérité de la pathologie et que l'inhibition de ce récepteur par un peptide antagoniste (LP17) atténue considérablement les signes physiopathologiques liés à la RCH. Ce qui souligne une fois de plus le rôle amplificateur de TREM-1 dans le processus inflammatoire des MICI [57].

L'autophagie

L'autophagie est un autre processus cellulaire contribuant à l'amplification de l'inflammation dans les MICI. Ce processus permet la prise en charge de constituants intracellulaires par le lysosome pour permettre leur dégradation. Il existe trois formes différentes d'autophagie avec leur propre système de régulation [58]. La micro-autophagie correspond à l'encapsulation de portions cytosoliques par invagination de la membrane lysosomale [59]. La macro-autophagie est un mécanisme plus complexe au cours duquel les composés à dégrader sont tout d'abord encapsulés lors de la formation d'une vacuole intra-cytosolique appelée autophagosome capable dans un deuxième temps de fusionner avec le lysosome. La formation de l'autophagosome est assurée par la coopération de différentes protéines Atg (autophagy related genes) [60, 61]. Finalement l'autophagie médiée par les protéines chaperonnes (CMA : chaperone mediated autophagy) permet l'adressage au lysosome de protéines cytosoliques portant un motif peptidique KFERQ (Lys-Phe-Glu-Arg-Gln) en C-terminale. Cet adressage sélectif implique dans un premier temps une prise en charge de la protéine à dégrader par la protéine chaperonne Hsc70 (du complexe HspA8/Hsc70) capable d'interagir avec le motif KFERQ. Ensuite, ce complexe peut alors s'associer avec le récepteur LAMP-2A (lysosome associated membrane protein type 2A) présent sur la membrane lysosomale. Grâce à ce récepteur et avec l'assistance de la protéine chaperonne lysosomale-Hsc70 (lys-Hsc70) le substrat est internalisé dans le lysosome pour être dégradé [62-64]. Différents signaux sont capables d'activer le processus autophagique : infection microbienne, protéines mal structurées, carences nutritionnelles,



stress (oxydatif, du RE,...) [65]. De manière générale, quel que soit le signal inducteur, l'autophagie est un mécanisme physiologique qui permet le maintien de l'homéostasie en recyclant des organites pour la survie cellulaire. Elle joue également un rôle dans l'immunité innée et adaptative, notamment dans la régulation de la mort cellulaire, la reconnaissance et la présentation des antigènes et leur élimination afin d'assurer l'homéostasie des LT et LB [66]. Par ailleurs, il a été montré que l'autophagie est un processus fortement impliqué dans les maladies auto-immunes et l'inflammation chronique [58, 67].

Dans les MICI, le processus autophagique contribue à l'élimination des micro-organismes pathogènes en les dégradant pour délivrer les antigènes pathogènes aux molécules CMH de classe I et de classe II des cellules présentatrices d'antigène [68-70]. Ainsi, l'autophagie participe directement à l'activation et au développement des LT effecteurs (LTh1, LTh2, LTh17 et LT cytotoxiques) qui vont permettre l'élimination des micro-organismes pathogènes. Pour la MC, des variants génétiques ont été identifiés sur les gènes IRGM et Atg16L1 impliqués dans la mise en place de l'autophagosome. Ces variations génétiques engendrent des perturbations dans la formation de l'autophagosome et donc dans l'élimination des pathogènes [71, 72]. Cela permet aux bactéries invasives à tropisme intracellulaire de pénétrer dans les cellules épithéliales intestinales et les macrophages de l'hôte pour survivre et se multiplier. Cette persistance intracellulaire des bactéries pathogènes engendre une inflammation de type chronique et des lésions intestinales [73, 74]. Ainsi, l'autophagie participe de manière indirecte (défaut dans l'élimination des agents pathogènes) à l'amplification de l'inflammation dans les MICI.

Références

1. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-88. doi:10.1056/NEJM199101103240203.
2. Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks AC, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut* 1993;34:1547-51.
3. Meucci G, Vecchi M, Torgano G, Arrigoni M, Prada A, Rocca F, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy: a multicenter study. The Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD Study Group). *Gastroenterology* 1992;103:514-19.
4. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-81.
5. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003;124: 1767-73.
6. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-23. doi:10.1038/379821a0
7. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603. doi:10.1038/35079107.
8. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6. doi:10.1038/35079114.
9. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003;278: 5509-12. doi:10.1074/jbc.C200673200.
10. Lesage S, Zouali H, Cézard J-P, Colombel J-F, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:845-57. doi:10.1086/339432.
11. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119-124. doi:10.1038/nature11582.
12. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.055.
13. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:829040. doi:10.1155/2013/829040.
14. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:1841-54.
15. Zijlstra FJ, Srivastava ED, Rhodes M, van Dijk AP, Fogg F, Samson HJ, et al. Effect of nicotine on rectal mucus and mucosal eicosanoids. *Gut* 1994;35:247-51.
16. Odes HS, Fich A, Reif S, Halak A, Lavy A, Keter D, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1717-21.
17. Cosnes J, Beaugier L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-99. doi:10.1053/gast.2001.23231.
18. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38: 733-7.
19. Vegh Z, Golovics PA, Lovasz BD, Kurti Z, Gecse KB, Szita I, et al. Low incidence of venous thromboembolism in inflammatory bowel diseases: prevalence and predictors from a population-based inception cohort. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:306-11. doi:10.3109/00365521.2014.985708.
20. Bastida G, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol* 2011;17: 2740-47. doi:10.3748/wjg.v17.i22.2740.



21. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344: 808-14. doi:10.1056/NEJM200103153441104.
22. Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Kruijs MA, Muris JW, Bergers JM, et al. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. *South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. Gastroenterology* 1997;113:377-82.
23. Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterologie Clin Biol* 2009;33 Suppl 3: S145-157. doi:10.1016/S0399-8320(09)73150-1.
24. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14:165-73.
25. Scaldaferrri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis*. 2007;8: 171-178. doi:10.1111/j.1751-2980.2007.00310.x.
26. Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity* 2014;40:843-54. doi:10.1016/j.immuni.2014.05.013.
27. Tannock GW. The bowel microbiota and inflammatory bowel diseases. *Int J Inflamm* 2010;2010: 954051. doi:10.4061/2010/954051.
28. Sasaki M, Klapproth J-MA. The role of bacteria in the pathogenesis of ulcerative colitis. *J Signal Transduct* 2012;2012: 704953. doi:10.1155/2012/704953.
29. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55:205-11. doi:10.1136/gut.2005.073817.
30. Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, Lay C, Lepage P, Podglajen I, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12: 106-11. doi:10.1097/01.MIB.0000200323.38139.c6.
31. Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R, et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J* 2007;1:403-18. doi:10.1038/ismej.2007.52.
32. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127:412-21.
33. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105: 16731-36. doi:10.1073/pnas.0804812105.
34. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122: 44-54.
35. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:331-41. doi:10.1038/nri1057.
36. Hamada H, Hiroi T, Nishiyama Y, Takahashi H, Masunaga Y, Hachimura S, et al. Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2002;168:57-64.
37. McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin THJ, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:100-13. doi:10.1002/ibd.20539.
38. Roda G, Sartini A, Zambon E, Calafiore A, Marocchi M, Caponi A, et al. Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2010;16:4264-71.
39. Alpan O, Rudomen G, Matzinger P. The role of dendritic cells, B cells, and M cells in gut-oriented immune responses. *J Immunol Baltim Md* 1950 2001;166: 4843-52.
40. Gütgemann I, Fahrner AM, Altman JD, Davis MM, Chien YH. Induction of rapid T cell activation and tolerance by systemic presentation of an orally administered antigen. *Immunity* 1998;8:667-73.
41. Smith KM, Davidson JM, Garside P. T-cell activation occurs simultaneously in local and peripheral lymphoid tissue following oral administration of a range of doses of immunogenic or tolerogenic antigen although tolerized T cells display a defect in cell division. *Immunology* 2002;106:144-58.
42. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474:298-306. doi:10.1038/nature10208.
43. Newberry RD, McDonough JS, Stenson WF, Lorenz RG. Spontaneous and continuous cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 production by stromal cells in the murine small intestine lamina propria: directing the tone of the intestinal immune response. *J Immunol Baltim Md* 1950 2001;166: 4465-72.
44. Harizi H, Juzan M, Pitard V, Moreau J-F, Gualde N. Cyclooxygenase-2-issued prostaglandin e(2) enhances the production of endogenous IL-10, which down-regulates dendritic cell functions. *J Immunol Baltim Md* 1950 2002;168: 2255-63.
45. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474: 307-17. doi:10.1038/nature10209.
46. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:321-35. doi:10.1038/nri3430.
47. Marcon R, Claudino RF, Dutra RC, Bento AF, Schmidt EC, Bouzon ZL, et al. Exacerbation of DSS-induced colitis in mice lacking kinin B(1) receptors through compensatory up-regulation of kinin B(2) receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis. *Br J Pharmacol* 2013;168: 389-402. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02136.x.
48. Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, Scheuren A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wisniewska J, et al. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 2000;165:5814-21.
49. Wallace KL, Zheng L-B, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:6-21. doi:10.3748/wjg.v20.i1.6.
50. Gálvez J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflamm* 2014;2014:928461. doi:10.1155/2014/928461.
51. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr* 1998;67:919-26.



52. Stein RB, Lichtenstein GR, Rombeau JL. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:367-71.
53. Al-Jaouni R, Hébuterne X, Pouget I, Rampal P. Energy metabolism and substrate oxidation in patients with Crohn's disease. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 2000;16: 173-78.
54. Melhem H, Hansmannel F, Bressenot A, Battaglia-Hsu S-F, Billioud V, Alberto JM, et al. Methyl-deficient diet promotes colitis and SIRT1-mediated endoplasmic reticulum stress. *Gut* 2016;65: 595-606. doi:10.1136/gutjnl-2014-307030.
55. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol Baltim Md 1950* 2000;164: 4991-95.
56. Ford JW, McVicar DW. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease. *Curr Opin Immunol* 2009;21:38-46. doi:10.1016/j.coi.2009.01.009.
57. Schenk M, Bouchon A, Seibold F, Mueller C. TREM-1--expressing intestinal macrophages crucially amplify chronic inflammation in experimental colitis and inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest.* 2007;117:3097-3106. doi:10.1172/JCI30602.
58. Yang Z, Goronzy JJ, Weyand CM. Autophagy in autoimmune disease. *J Mol Med Berl Ger* 2015;93: 707-17. doi:10.1007/s00109-015-1297-8.
59. Sahu R, Kaushik S, Clement CC, Cannizzo ES, Scharf B, Follenzi A, et al. Microautophagy of cytosolic proteins by late endosomes. *Dev Cell.* 2011;20:131-39. doi:10.1016/j.devcel.2010.12.003.
60. Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. *Cell Res* 2014;24:24-41. doi:10.1038/cr.2013.168.
61. Wu H, Chen S, Ammar A-B, Xu J, Wu Q, Pan K, et al. Crosstalk Between Macroautophagy and Chaperone-Mediated Autophagy: Implications for the Treatment of Neurological Diseases. *Mol Neurobiol* 2015;52:1284-96. doi:10.1007/s12035-014-8933-0.
62. Agarraberes FA, Terlecky SR, Dice JF. An intralysosomal hsp70 is required for a selective pathway of lysosomal protein degradation. *J Cell Biol* 1997;137:825-34.
63. Bandyopadhyay U, Kaushik S, Varticovski L, Cuervo AM. The chaperone-mediated autophagy receptor organizes in dynamic protein complexes at the lysosomal membrane. *Mol Cell Biol* 2008;28: 5747-63. doi:10.1128/MCB.02070-07.
64. Li W, Yang Q, Mao Z. Chaperone-mediated autophagy: machinery, regulation and biological consequences. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2011;68:749-63. doi:10.1007/s00018-010-0565-6.
65. Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS, Kaser A. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut* 2011;60:1580-88. doi:10.1136/gut.2009.206466.
66. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell* 2004;6:463-77.
67. Wang F, Muller S. Manipulating autophagic processes in autoimmune diseases: a special focus on modulating chaperone-mediated autophagy, an emerging therapeutic target. *Front Immunol* 2015;6:252. doi:10.3389/fimmu.2015.00252.
68. English L, Chemali M, Desjardins M. Nuclear membrane-derived autophagy, a novel process that participates in the presentation of endogenous viral antigens during HSV-1 infection. *Autophagy* 2009;5: 1026-29.
69. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med* 2010;16: 90-97. doi:10.1038/nm.2069.
70. Sokollik C, Ang M, Jones N. Autophagy: a primer for the gastroenterologist/hepatologist. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol* 2011;25: 667-74.
71. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007;39: 207-11. doi:10.1038/ng1954.
72. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2007;39:830-32. doi:10.1038/ng2061.
73. Barnich N, Carvalho FA, Glasser A-L, Darcha C, Jantschkeff P, Allez M, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007;117:1566-74. doi:10.1172/JCI30504.
74. Glasser A-L, Lapaquette P, Darfeuille-Michaud A. [Impaired autophagy in Crohn's disease patients: an opened gate to invasive bacteria?]. *Médecine Sci MS.* 2009;25:349-51. doi:10.1051/medsci/2009254349.

Lien d'intérêt : aucun