

GÉNÉTIQUE ET ENVIRONNEMENT DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

E. LOUIS (1), C. VAN KEMSEKE (2), P. LATOUR (2), J. BELAICHE (3), C. REENAERS (4)

RESUME : Les maladies inflammatoires intestinales sont des maladies à la fois environnementales et génétiques. Plus d'une centaine de gènes et de loci impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire innée et acquise, ainsi que dans l'homéostasie de la muqueuse intestinale, ont été identifiés. Les études environnementales ont été nettement moins nombreuses jusqu'à présent et seuls le tabagisme et l'appendicectomie sont des facteurs validés, protecteurs dans la rectocolite ulcéro-hémorragique, tandis que le tabagisme est clairement associé à un risque accru et des formes plus sévères de maladie de Crohn. Un rôle important est aussi actuellement suspecté pour la flore intestinale et la dysbiose décrite dans les maladies inflammatoires intestinales pourrait contribuer au déclenchement ou à l'entretien de l'inflammation. Des nouvelles stratégies thérapeutiques sont actuellement à l'étude tentant, notamment, de cibler les voies immunitaires, inflammatoires ou homéostatiques correspondant aux variants génétiques à risque.

MOTS-CLÉS : *Génétique - Environnement - Maladies inflammatoires intestinales - Tabagisme - Appendicectomie - Flore intestinale*

GENETICS AND ENVIRONMENT IN CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

SUMMARY : Inflammatory bowel diseases are both environmental and genetic illnesses. More than one hundred genes or loci involved in the regulation of innate or acquired immune response as well as intestinal mucosa homeostasis have been identified. Environmental studies have been less numerous up to now and only smoking and appendectomy have been validated, as protector for ulcerative colitis, while smoking is clearly associated with an increased risk and more severe forms of Crohn's disease. An important role is also currently suspected for the intestinal flora and the dysbiosis described in inflammatory bowel disease could contribute to the triggering or the persistence of the inflammation. New therapeutic strategies are currently studied, particularly aiming at targeting immune, inflammatory or homeostatic pathways corresponding to the predisposing gene variants.

KEYWORDS : *Genetics - Environment - Inflammatory bowel diseases - Smoking - Appendectomy - Intestinal flora*

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent un ensemble d'affections caractérisées par une inflammation polymorphe touchant le tube digestif et pouvant évoluer par poussées ou de façon chronique. Ces affections sont classées en deux grandes entités, la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH). Une troisième entité est constituée des formes inclassables appelées colites indéterminées. Les différences entre ces classes comprennent la localisation de l'inflammation le long du tube digestif, le caractère transmural ou non de l'inflammation et les caractéristiques histologiques de cette inflammation. Il apparaît toutefois actuellement que ces distinctions sont quelque peu théoriques et que ces MICI correspondent, en fait, à un continuum de phénotypes inflammatoires digestifs liés à des terrains génétiques et des facteurs environnementaux très hétérogènes et multiples. Les études de population, les études familiales et les études des jumeaux, suggèrent que le terrain génétique intervient pour 20 à 50% dans le déterminisme

de ces affections. Néanmoins, l'apparition de ces maladies au 20^{ème} siècle et leur nette augmentation après la deuxième guerre mondiale, témoignent d'une influence environnementale forte. Cette influence est également bien illustrée par la concordance pour ces maladies parmi des paires de jumeaux monozygotes ou dizygotes. La concordance pour la MC par exemple est d'environ 50% parmi des monozygotes contre 10-20% chez des dizygotes (1). L'influence combinée d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux est aussi fortement suggérée par les modèles animaux. De nombreux modèles de souris invalidées pour différents gènes, notamment de cytokines, ou impliqués dans la régulation immunitaire, développent une inflammation du tube digestif. Toutefois, cette inflammation ne se développe pas si les souris sont élevées en milieu axénique, dépourvu de germes. De façon aussi très intéressante, lorsqu'une flore est réintroduite chez ces animaux, le phénotype inflammatoire, incluant l'intensité, le type et la localisation de l'inflammation varie en fonction du type de flore réintroduite (2). Les MICI affectent aujourd'hui près de 0,2 à 0,5% des populations occidentales, avec un maximum en Europe du Nord et au Canada. L'incidence est toujours en croissance, notamment dans les populations pédiatriques, l'incidence chez les adolescents étant actuellement très proche de celle observée

(1) Chef de Service, (2) Chef de Clinique, (3) Professeur Emérite, Consultant, (4) Chef de Clinique Adjoint, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège.

dans la tranche d'âge entre 20 et 30 ans, autrefois maximale (3). Le but de la présente revue est de décrire les modèles de prédisposition génétique actuellement proposés pour ces affections, les facteurs environnementaux établis ou suspectés, et de montrer comment la connaissance de ces facteurs peut déboucher sur de nouvelles applications thérapeutiques.

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE DANS LES MICI

Le rôle de la génétique dans les MICI a été initialement suspecté en raison de l'existence de formes familiales de ces maladies dans environ 10 à 20% des cas et de leur prévalence accrue dans certaines ethnies, notamment juive. La démonstration la plus claire est toutefois venue de l'étude des jumeaux monozygotes et dizygotes. Comme mentionné plus haut, la concordance pour la MC est d'environ 50% chez les monozygotes contre 10 à 20% chez les dizygotes (1). Dans la RCUH, où l'influence génétique semble moins forte, la concordance est de 20% chez les monozygotes contre 5% chez les dizygotes (1). Cette différence entre monozygotes et dizygotes qui partagent un degré similaire de facteurs environnementaux, mais ont en commun dans le premier cas 100% de leur génome contre 50% dans l'autre cas, démontre le rôle de la génétique dans la prédisposition à ces maladies. Néanmoins, la concordance est aussi loin d'être de 100% chez les monozygotes démontrant aussi l'importance des facteurs environnementaux. Les premières études génétiques dans les MICI ont porté sur des gènes candidats impliqués dans la régulation des réactions immuno-inflammatoires. Ces études ont généré de nombreux résultats faussement positifs, non confirmés par les études ultérieures beaucoup plus robustes et mieux conçues. Les premières études sur le génome entier ont été faites dans les années '90, utilisant la technique des études de liaisons et analysant donc, à l'intérieur de familles comportant plusieurs sujets atteints, la transmission de la maladie en parallèle à la transmission de marqueurs génétiques, pour la plupart de type microsatellite (4). Ces premières études ont permis d'identifier des zones génétiques, appelées loci, comportant en général plusieurs centaines de gènes, et qui étaient associées à la transmission des MICI. Au début des années 2000, l'analyse en profondeur d'une de ces zones situées sur le chromosome 16, a permis d'identifier le premier gène associé à la MC, le gène CARD15 codant pour la protéine NOD2 (5). L'association de variants de ce gène avec la MC a depuis lors été confirmée dans la plupart des populations

étudiées, sauf dans les populations asiatiques et, dans une moindre mesure, dans les populations noires. La protéine NOD2 est un récepteur intracytoplasmique pour des fragments bactériens, en particulier le muramyl-dipeptide du peptidoglycan, et est capable d'activer, en aval, certains éléments clé du système immuno-inflammatoires tels que NFkappaB ou les Map Kinases. Il est donc intéressant de constater que le premier gène découvert comme étant associé avec la MC est à l'interface et souligne l'interaction entre génétique et environnement. Les mutations prédisposant à la MC ne sont pas nouvelles, et selon plusieurs hypothèses de travail, pourraient être apparues au Moyen Âge, peut-être dans le cadre d'un processus de sélection lié aux épidémies de peste. L'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn après la deuxième guerre mondiale pourrait donc traduire une modification de l'environnement bactérien intestinal interagissant chez des sujets prédisposés avec le système immuno-inflammatoire de l'hôte. Cette première découverte génétique a également permis de souligner l'hétérogénéité des MICI, ces variants de CARD15 n'étant associés qu'aux formes iléales de la MC et pas aux formes coliques de cette maladie, ni à la RCUH. Durant les années 2000, à la faveur de progrès technologiques et d'une meilleure connaissance de la structure du génome humain, il y a eu une véritable explosion des connaissances dans la génétique des maladies complexes. Grâce à une collaboration mondiale très efficace, ces progrès ont été particulièrement importants dans les MICI, et plus de 100 gènes ou loci génétiques ont été irréfutablement associés à ces maladies, 30% d'entre eux étant associés aux deux grands types de ces affections, 45% à la MC seule et 25% à la RCUH seule. Les principales voies immunitaires ou métaboliques concernées par ces gènes touchent à l'immunité innée, l'immunité adaptative, l'autophagie, la défense antimicrobienne, la fonction de barrière intestinale, la restitution épithéliale, ou encore le stress du réticulum endoplasmique. Le tableau I reprend à titre illustratif, quelques-uns des gènes associés au développement des MICI.

Il faut toutefois souligner que l'impact individuel de chacun de ces gènes reste très faible, le gène le plus influant étant CARD15, qui n'explique à lui seul que 5% de l'héritabilité génétique, la plupart des gènes découverts à ce jour expliquant individuellement 0.1 à 1% de l'héritabilité génétique. Le modèle d'héritabilité génétique des MICI est donc un modèle complexe dans lequel chaque gène joue un rôle petit à infime. Il est aussi frappant de constater,

TABLEAU I. LISTE EXEMPLATIVE LIMITÉE DE GÈNES ASSOCIÉS AUX MICI. (MC = MALADIE DE CROHN; RCUH = RECTOCOLITE ULCÉRO-HÉMORRAGIQUE).

Chromosome	Gène	Fonction	MC	RCUH
1p31	IL-23 receptor	Réponse immune-inflammatoire	+	+
5q33	IL-12b (p40)	Réponse immune-inflammatoire	+	+
9p24	JAK2	Messenger intra-cellulaire	+	+
17q21	STAT3	Facteur de transcription	+	+
18p11	PTPN2	Tyrosine phosphatase des lymphocytes T	+	-
9q32	TNFS15	Réponse immuno-inflammatoire	+	-
6q27	CCR6	Récepteur de chimiokines	+	-
3p21	MST1	Chimiotactisme des macrophages	+	-
2q37	ATG16L1	Autophagie	+	-
5q33	IRGM	Autophagie	+	-
16q12	CARD15	Reconnaissance bactérienne	+	-
20q13	TNFRSF6B	Réponse inflammatoire-Apoptose	+	+
21q22	PSMG1	Protéine liée au protéasome	+	+
5q13	PTGER4	Fonction de barrière-réponse immune	+	-
12q12	MUC19	Intégrité épithéliale	-	+
1q32	IL-10	Régulation immune	-	+

à l'intérieur d'une population de MC, la grande hétérogénéité génétique, différentes combinaisons génétiques complexes aboutissant à un phénotype globalement similaire. Des recherches sont toutefois actuellement en cours pour tenter de mieux décrire les relations génotypes-phénotypes, ainsi que l'influence des génotypes, tant sur l'histoire naturelle de ces maladies, que sur la propension à répondre à certains traitements. D'autres recherches actuellement en cours tentent de clarifier la signification fonctionnelle des nombreux variants génétiques associés aux MICI. En effet, la nature de la mutation causale et son implication biologique précise ne sont pas connues pour la plupart de ces variants. Enfin, d'importants travaux en cours cherchent à clarifier la part d'héritabilité génétique restant actuellement inexpliquée. De façon un peu surprenante et frustrante, les plus de 100 variants génétiques identifiés n'expliquent que 20% environ de l'héritabilité génétique. Le reste pourrait être expliqué par une multitude d'autres variants génétiques à faible impact, des variants génétiques rares, des anomalies génétiques n'étant pas en déséquilibre de liaison (et donc non détectées) avec les Single Nucleotide Polymorphisms, l'interaction entre plusieurs gènes, voire l'épigénétique.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX DANS LES MICI

Tout comme les facteurs génétiques, les facteurs environnementaux pourraient contribuer à la survenue d'une MICI ou bien influencer son

profil évolutif. Les facteurs environnementaux les mieux établis dans les MICI sont le tabagisme et l'appendicectomie. De façon intrigante, le tabagisme actif favorise la MC (9), mais protège de la RCUH (10), tandis que l'appendicectomie protège contre la RCUH (11).

L'impact négatif du tabagisme actif a été bien décrit dans la MC : il multiplie environ par deux le risque de développer une MC, accroît la sévérité de cette maladie avec un recours plus fréquent aux immunosuppresseurs et à la chirurgie, augmente le risque de récurrence après chirurgie de résection, le risque de formes compliquées (notamment fistulisantes péri-anales) et diminue la réponse aux anti-TNF. Sur ce dernier plan, le tabagisme actif a été décrit, de façon reproductible dans différentes cohortes, comme un facteur associé à une absence de réponse primaire aux anti-TNF, mais aussi à une proportion plus élevée de perte de réponse secondaire durant le traitement de maintenance. L'impact sur la RCUH est tout différent puisque le risque de développer une RCUH est clairement diminué en cas de tabagisme actif. De même, l'agressivité de la maladie est moindre chez les fumeurs avec, notamment, un risque moindre de colectomie. Cet élément amène parfois certains patients atteints de RCUH réfractaires aux traitements médicamenteux à reprendre le tabagisme avec, en général, un effet favorable sur l'évolution de leur colite, mais un risque accru de développer les nombreuses complications habituelles du tabagisme incluant, entre autres, le cancer pulmonaire et les maladies cardio-vasculaires. Les

TABLEAU II. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX POTENTIELLEMENT IMPLIQUÉS DANS LA GENÈSE DES MICI

Facteurs environnementaux	Reconnu	Fortement suspecté	Controversé	Abandonné
Tabac	X			
Appendicectomie	X			
Contraceptifs oraux			X	
Allaitement maternel			X	
Facteurs alimentaires		X		
Sucre			X	
Alimentation réduite en fibre et en fruits			X	
Eau du robinet			X	
Fastfood			X	
Régime riche en protéines animales			X	
Régime riche en graisses animales		X		
Produits de glycation avancés		X		
Virus de la rougeole				X
<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>			X	
Yersinia			X	
Listeria			X	
Escherichia coli type AIEC		X		
Candida albicans			X	
Infections dans l'enfance			X	
Stress			X	
Pollution		X		
Microparticules			X	
Hypothèse de l'hygiène		X		

mécanismes par lesquels le tabagisme a cet effet ambivalent sur les MICI sont encore actuellement inconnus. Une accentuation de l'immunité innée ou des altérations vasculaires ont été proposées pour l'aggravation de la maladie de Crohn, tandis qu'un effet immunosuppresseur et une augmentation de la production de mucus ont été proposés pour l'amélioration de la RCUH.

L'effet apparemment protecteur de l'appendicectomie sur le développement d'une RCUH est aussi intrigant. La prévalence de l'appendicectomie dans une population de patients atteints de RCUH est plus faible que dans une population contrôle appariée. De plus, dans certains modèles murins de colite proches de la RCUH, l'appendicectomie peut prévenir le développement de la colite. Ici aussi le mécanisme est inconnu, même si le rôle de la flore bactérienne appendiculaire a été proposé.

D'autres facteurs environnementaux ont été plus ou moins bien décrits dans les MICI. Le tableau II reprend quelques-uns de ces facteurs environnementaux.

Une attention particulière doit être attachée aux facteurs bactériens et à la flore intestinale.

Une origine bactérienne a toujours été suspectée dans les MICI, particulièrement pour la MC dont les caractéristiques anatomo-pathologiques sont très proches de certaines infections, notamment la tuberculose intestinale qui reste un diagnostic différentiel important dans certaines zones géographiques d'endémie tuberculeuse. Néanmoins, aucun germe n'a jamais été identifié comme cause unique et irréfutable des MICI ou plus spécifiquement de la MC. Pourtant, au cours des dernières années, et notamment à la faveur de progrès dans les techniques de microbiologie, certains germes ont été décrits comme assez spécifiquement associés à la MC et, de façon plus générale, une dysbiose a été décrite de façon reproductible dans les MICI (12). Parmi les germes récemment associés à la MC, un *Escherichia coli* entéro-adhérent et invasif a été particulièrement bien caractérisé (13). Ce dernier a surtout été associé aux formes iléales de la MC. La dysbiose associée aux MICI se caractérise, quant à elle, par une diminution de la diversité de la flore et la disparition ou la raréfaction de souches ou de branches particulières incluant les firmicutes, dont un représentant (le *Faecalibacterium prausnitzii*) a été retrouvé

comme particulièrement diminué ou rare dans les MICI (14).

INTERACTION GÉNÉTIQUE-ENVIRONNEMENT

C'est bien l'interaction entre une prédisposition génétique et certains facteurs d'environnement qui détermine l'émergence des MICI. Comme mentionné dans l'introduction, l'étude des jumeaux monozygotes et dizygotes a clairement illustré ce point (1). Une autre illustration très claire provient des multiples modèles murins génétiquement modifiés développant un phénotype de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Dans ce cas aussi, le simple terrain génétique ne suffit pas à voir émerger une inflammation intestinale, celle-ci ne se développant par exemple pas chez les animaux axéniques. Par contre, le phénotype inflammatoire apparaît en présence d'une flore intestinale, mais peut être modulé sur le plan de la localisation de l'inflammation par exemple, en fonction de la nature de la flore réintroduite chez ces animaux (2). Il est probable que dans les MICI humaines également, non seulement l'émergence d'une MICI, mais aussi le phénotype de celle-ci soient déterminés par l'interaction génotype-environnement. Il est, par exemple, tout à fait possible que les facteurs environnementaux, notamment bactériens, impliqués dans les formes iléales de MC dans les populations à forte prévalence des mutations du gène CARD15 soient complètement différents de ceux favorisant l'émergence de cette même MC, mais à localisation colique, et dans une population à faible prévalence des mutations CARD15, comme c'est le cas dans la population asiatique. Cet aspect, bien que très important, reste extrêmement difficile à déchiffrer étant donné la complexité de l'héritabilité génétique et des influences environnementales présumées dans ces pathologies.

ASPECTS PRÉVENTIFS ÉVENTUELS

Bien que leur incidence s'accroisse, les MICI restent des maladies dont la prévalence est relativement faible et, en tout cas, ne justifient pas de mesures préventives à l'échelle d'une population. Il existe néanmoins des groupes à risque accru, essentiellement les parents au premier ou deuxième degré de sujet atteint d'une MICI. Dans cette population, le risque individuel peut s'élever aux environs de 5% à 10% et pourrait justifier des mesures préventives. Néanmoins, les facteurs environnementaux favorisant les MICI sont actuellement soit insuffisamment connus, soit trop généraux pour permettre des mesures

préventives ciblées. La génétique n'est, à ce stade, pas d'une grande aide non plus. Compte tenu de la grande complexité de l'héritabilité génétique de ces affections et du faible impact individuel des variants génétiques identifiés, un screening génétique n'aurait actuellement aucun sens. Ceci peut à nouveau être clairement illustré avec le gène CARD15. La prévalence de sujets hétérozygotes pour un variant du gène CARD15 est de 40% dans nos régions et la prévalence de sujets homozygotes pour ces mutations est de l'ordre de 10-15%. Le risque relatif de développer une MC associé au statut hétérozygote est de 3-4, tandis que le risque relatif associé au statut homozygote ou double hétérozygote est de 30-40. Compte tenu de la prévalence globale de la maladie de Crohn dans nos régions aux alentours de 0.2%, seulement 6 à 8% des homozygotes ou des doubles hétérozygotes développeront une MC, ce qui rend un screening génétique inadapté.

IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Tant les facteurs génétiques qu'environnementaux identifiés jusqu'à présent ont généré des pistes de développement de nouveaux traitements. Parmi les facteurs génétiques, l'association des MICI avec des variants au niveau du gène codant pour le récepteur de l'IL-23, avec des variants de gènes impliqués dans l'autophagie, et également des variants génétiques régulant l'expression du récepteur de type 4 à la prostaglandine E2, représentent des exemples de pistes potentielles pour de nouveaux traitements. Les variants dans le gène du récepteur de l'IL-23 ont été associés à la fois à la MC, et à la RCUH, mais aussi à d'autres «immune mediated diseases» comme la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis. Des anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-23 sont actuellement en cours de développement, notamment l'ustekinumab, et ont montré des résultats préliminaires encourageants dans les études de phase 2 (15). Plusieurs variants de gènes impliqués dans l'autophagie ont été associés avec la MC. Il s'agit notamment des gènes IRGM et ATG16L1. Il existe déjà, dans notre arsenal thérapeutique, une série de molécules capables de moduler l'autophagie soit en la stimulant, soit en l'inhibant. Les variants génétiques associés à la MC semblent diminuer l'autophagie. La rapamycine, actuellement utilisée dans la prévention du rejet de greffe est une molécule capable de stimuler l'autophagie et a montré dans quelques cas rapportés de MC réfractaire un certain bénéfice (16). Ces résultats prometteurs devraient être confirmés dans

un essai contrôlé. Des variants génétiques situés dans un désert génétique, mais capables d'augmenter l'expression du récepteur de type 4 à la prostaglandine E2, ont été associés à la MC. Un modèle murin d'encéphalite auto-immune généré par une immunisation avec la myéline oligo-dendrocytaire peut être significativement atténué par un inhibiteur de ce récepteur de type 4 à la prostaglandine E2. Ces antagonistes mériteraient d'être testés dans des modèles murins de MICI avant d'être éventuellement évalués dans les MICI humaines.

Sur le plan des facteurs environnementaux, une cible thérapeutique évidente est l'arrêt du tabac dans la MC. Néanmoins, et malgré les évidences confirmant le rôle néfaste du tabagisme sur l'évolution de la maladie et la réponse aux traitements, seulement 20% des fumeurs interrompent leur assuétude. Ce chiffre est significativement plus bas que pour les affections cardio-vasculaires notamment, et témoigne d'une communication médecin-malade inappropriée sur ce point. Ceci pourrait être amélioré par des techniques telles que l'entretien motivationnel ou d'autres techniques spécifiques et adaptées aux patients. En raison de l'effet protecteur apparent de l'appendicectomie sur le développement de la RCUH, des études sont actuellement en cours tentant de vérifier si une appendicectomie élective pourrait «guérir» cette maladie ou, tout au moins, la maintenir dans un état de rémission prolongée.

La mise en évidence d'une dysbiose dans les MICI, en même temps que la découverte que de nombreux gènes associés aux MICI, et particulièrement à la MC, étaient impliqués dans l'immunité innée et la réponse primaire antibactérienne, a généré l'espoir de pouvoir traiter ces affections en modulant la flore intestinale. Les moyens les plus simples de moduler la flore intestinale sont les prébiotiques, les probiotiques et les antibiotiques. Les résultats de ces traitements dans les essais contrôlés ont toutefois été, jusqu'à présent, décevants. En particulier, hormis une efficacité relativement bien démontrée de la souche *E. Coli* 1917 dans les formes légères de RCUH (efficacité similaire au 5ASA) (17), et d'un mélange de probiotiques, le VSL3, dans la prévention des rechutes de pouchite (inflammation du réservoir iléo-anal dans les RCUH ayant subi une proctocolectomie totale) (18), aucun autre probiotique n'a démontré son efficacité dans les MICI. Une meilleure connaissance des caractéristiques de la dysbiose associée aux MICI et des stratégies efficaces pour corriger celle-ci, sera nécessaire pour obtenir des résultats avec ces approches.

CONCLUSION

Les MICI sont actuellement parmi les maladies complexes les mieux définies génétiquement, avec plus de 100 gènes ou loci de prédisposition clairement identifiés. Néanmoins, l'implication individuelle de chacun de ces loci est très faible menant à un intérêt diagnostique actuellement négligeable. Bien que formellement reconnue, l'influence des facteurs environnementaux a été beaucoup trop peu étudiée et la compréhension de l'interaction de ces éventuels facteurs environnementaux, incluant la flore intestinale, avec le terrain de prédisposition génétique, représente un enjeu important pour la recherche des dix prochaines années. En attendant, l'identification de tous ces facteurs génétiques et la reconnaissance du rôle d'une dysbiose dans la pathogénie des MICI ont débouché sur de nouvelles pistes thérapeutiques pour ces maladies et pourraient aussi conduire à l'avènement d'une médecine moléculaire plus personnalisée dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B.— Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*, 1988, **29**, 990-996.
2. Kim SC, Tonkonogy SL, Albright CA, et al.— Variable phenotypes of enterocolitis in interleukin 10-deficient mice monoassociated with two different commensal bacteria. *Gastroenterology*, 2005, **128**, 891-906.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al.— Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012, **142**, 46-54.
4. Satsangi J, Parkes M, Louis E, et al.— Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet*, 1996, **14**, 199-202.
5. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al.— Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, **411**, 599-603.
6. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, et al.— Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*, 2010, **42**, 1118-1125.
7. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al.— Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*, 2008, **40**, 955-962.
8. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al.— Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet*, 2011, **43**, 246-252.
9. Calkins BM.— A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 1989, **34**, 1841-1854.

10. Rubin DT, Hanauer SB.— Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, **12**, 855-862.
11. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA.— Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis : a critical review. *Inflamm Bowel Dis*, 2002, **8**, 277-286.
12. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al.— Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, 2006, **55**, 205-211.
13. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al.— High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004, **127**, 412-421.
14. 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 U S A*, 2008, **105**, 16731-16736.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al.— Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2008, **135**, 1130-1141.
16. Massey DC, Bredin F, Parkes M.— Use of sirolimus (rapamycin) to treat refractory Crohn's disease. *Gut*, 2008, **57**, 1294-1296.
17. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al.— Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*, 2004, **53**, 1617-1623.
18. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al.— Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis : a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2000, **119**, 305-309.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. E. Louis, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : Edouard.louis@ulg.ac.be