

4. Antonescu CN, Diaz M, Femia G, Planas JV, Klip A. Clathrin-dependent and independent endocytosis of glucose transporter 4 (GLUT4) in myoblasts: regulation by mitochondrial uncoupling. *Traffic (Copenhagen, Denmark)* 2008 ; 9 : 1173-90.
5. Liu S-H, Towler MC, Chen E, et al. A novel clathrin homolog that co-distributes with cytoskeletal components functions in the trans-Golgi network. *EMBO J* 2001 ; 20 : 272-84.
6. Wakeham DE, Abi-Rached L, Towler MC, et al. Clathrin heavy and light chain isoforms originated by independent mechanisms of gene duplication during chordate evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 7209-14.
7. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, et al. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 2377-86.
8. Maianu L, Keller SR, Garvey WT. Adipocytes exhibit abnormal subcellular distribution and translocation of vesicles containing glucose transporter 4 and insulin-regulated aminopeptidase in type 2 diabetes mellitus: implications regarding defects in vesicle trafficking. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 5450-6.
9. Chen HS, Jia J, Su HF, et al. Downregulation of the constitutively expressed Hsc70 in diabetic myocardium is mediated by insulin deficiency. *J Endocrinol* 2006 ; 190 : 433-40.
10. Bryant NJ, Govers R, James DE. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002 ; 3 : 267-77.
11. Blot V, McGraw TE. Molecular mechanisms controlling GLUT4 intracellular retention. *Mol Biol Cell* 2008 ; 19 : 3477-87.
12. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, et al. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000 ; 6 : 87-97.
13. Fazakerley DJ, Lawrence SP, Lizunov VA, Cushman SW, Holman GD. A common trafficking route for GLUT4 in cardiomyocytes in response to insulin, contraction and energy-status signalling. *J Cell Sci* 2009 ; 122 : 727-34.
14. Manel N, Kinet S, Kim FJ, et al. GLUT-1 is the receptor of retrovirus HTLV. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 277-9.
15. Tareste D. Energy of the SNAREpin machinery for membrane fusion. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 142-3.

NOUVELLE

La reconnaissance des bactéries de la flore intestinale Un important facteur de risque pour la maladie de Crohn

Alexandra-Chloé Villani, Denis Franchimont

► Contrairement à ce que l'on pensait, la maladie de Crohn ne proviendrait pas initialement d'une réaction inflammatoire excessive dirigée contre la muqueuse intestinale. Elle dépendrait, entre autres, d'une déficience de la réponse immunitaire contre des bactéries pathogènes de la flore intestinale. C'est ce que révèlent des études génétiques portant sur des récepteurs intestinaux reconnaissant ces bactéries. En général, la flore microbienne intestinale facilite la digestion et l'absorption des nutriments. Toutefois, elle est constamment gardée sous surveillance par le système immunitaire. Celui-ci doit pouvoir la tolérer tout en restant capable de reconnaître les agents pathogènes et de se défendre contre eux lors d'attaques épisodiques. Tout déficit de reconnaissance ou toute altération de cet équilibre peut mener à l'apparition

de maladies inflammatoires du système digestif comme la maladie de Crohn [1, 2].

Maladie de Crohn, l'hypothèse initiale pro-inflammatoire

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique d'origine multifactorielle et hétérogène affectant l'ensemble du tube digestif [2]. Elle aurait pour origine une réponse inappropriée du système immunitaire digestif contre la flore intestinale chez des individus génétiquement prédisposés [2]. Cette maladie se manifeste par une inflammation de la muqueuse intestinale associée à de petites ulcérations aphtoides ou de larges ulcères au sein du tube digestif. Ces derniers sont responsables de deux complications : l'apparition de rétrécissements de l'intestin grêle (ou sténoses) et de per-

A.C. Villani : département de gastroentérologie, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal, 1650, avenue Cedar, Montréal (Québec) H3G 1A4, Canada ; Centre d'innovation Génome Québec et Université McGill, 740, avenue du Docteur-Penfield, Montréal (Québec) H3A 1A4, Canada. alexandra-chloe.villani@mail.mcgill.ca
D. Franchimont : département de gastroentérologie, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal, 1650, avenue Cedar, Montréal (Québec) H3G 1A4, Canada ; département de gastroentérologie, Hôpital Érasme, ULB, 808, chemin Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.

forations de la paroi intestinale ou de fistules et d'abcès intra-abdominaux. Ces symptômes résultent d'une infiltration massive de cellules inflammatoires dans la paroi intestinale. Les cytokines proinflammatoires qu'elles produisent sont responsables de l'activation et de la propagation de la réponse immunitaire innée et acquise [2]. Ces observations ont initialement fait penser que la maladie de Crohn résultait d'une réponse inflammatoire agressive et excessive, caractérisée entre autres par une surexpression et une surproduction incontrôlée de médiateurs proinflammatoires. L'utilisation bénéfique



de biomédicaments pour traiter cette maladie, comme les molécules anti-TNF α et les nouveaux inhibiteurs sélectifs de molécules d'adhésion, conforte d'ailleurs cette hypothèse [3].

Une hypothèse alternative : déficit de reconnaissance des pathogènes microbiens

Toutefois, les découvertes de chercheurs comme Janeway *et al.* ont contribué à attirer l'attention sur un autre facteur : les agents pathogènes de la flore intestinale [4]. Le système immunitaire les détecte grâce à un petit nombre de récepteurs appelés « récepteurs de reconnaissance de motifs » (*pattern recognition receptors*; PRR) [4, 5]. Il déclenche alors une réponse immunitaire innée afin de prévenir les infections. Au cours de la dernière décennie, la découverte des PRR a permis d'accélérer les recherches et de mieux comprendre l'étiologie des maladies inflammatoires du tube digestif.

Tout d'abord, les PRR du système immunitaire inné reconnaissent des « motifs moléculaires associés aux pathogènes » (*pathogen-associated molecular patterns*; PAMP) sur les bactéries [4, 5]. Ces PAMP sont des molécules, parties de molécules ou polymères spécifiques de microorganismes, très conservés et facilement reconnaissables biochimiquement. Ils proviennent souvent des molécules de surface, par exemple des parties de l'enveloppe cellulaire bactérienne (comme les lipopolysaccharides [LPS] et les peptidoglycans [PGN]) ou la flagelline, ou encore des acides nucléiques microbiens (comme les ARN viraux et les ADN bactériens) [5].

(→) Voir la Nouvelle
de F. Angelot *et al.*,
page 31 de ce numéro

Récemment, plusieurs études génétiques ont démontré que des gènes codant pour des PRR peuvent augmenter la susceptibilité à la maladie de Crohn, quoique aucun d'eux ne soit ni nécessaire ni suffisant pour provoquer son apparition [6]. Deux études indépendantes publiées en 2001 ont permis

d'identifier un PRR comme premier gène de susceptibilité à la maladie de Crohn, NOD2 [7, 8]. NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*) est essentiel à la fois pour la reconnaissance intracellulaire des bactéries pathogènes grâce à sa capacité d'identifier le dipeptide muramyl (MDP), ainsi que pour l'initiation de la réponse immunitaire innée [6]. Nous avons récemment identifié par une étude de gène candidat un nouveau facteur de susceptibilité de la maladie de Crohn : NALP3 (*NACHT domain-, leucine-rich repeat-, and pyrin domain-containing protein 3*) ou cryopyrine. Cette protéine, codée par le gène *NLRP3*, appartient à la même famille des récepteurs de type NOD que NOD2 [9, 11]. Elle est également un PRR important dans la reconnaissance intracellulaire bactérienne et, notamment, dans celle du MDP [9]. De plus, NALP3 contrôle la formation de l'« inflammasome », une plate-forme moléculaire participant à l'activation de la caspase-1 et à la transformation de pro-IL-1 β en IL-1 β [9]. Cette dernière et la caspase-1 sont deux molécules clés de l'inflammation. Il a été également démontré que les variations génétiques dans les régions de *NOD2* et *NLRP3* associées à la maladie de Crohn entraînent une diminution de fonction de NOD2 et d'expression de NALP3 [6, 9].

Il semble donc que la maladie de Crohn dépende, au moins en partie, d'une réponse immunitaire insuffisante contre des bactéries pathogènes intestinales mal identifiées par des PRR déficients, plutôt que d'une réponse excessive contre la muqueuse intestinale. Cette déficience de l'immunité innée pourrait résulter en un déficit de production de médiateurs inflammatoires ainsi qu'en un recrutement insuffisant de cellules immunitaires effectrices. Dès lors, la muqueuse serait incapable de résister à une infiltration bactérienne massive. La destruction tissulaire et l'inflammation augmenteraient alors la perméabilité de la barrière intestinale à tous les antigènes

bactériens et alimentaires provenant du tube digestif. Cela entraînerait une activation du système immunitaire et une inflammation chronique permanentes. Ainsi, une destruction tissulaire mal réparée pourrait provoquer un remodelage tissulaire cicatriciel participant à l'expression clinique de la maladie de Crohn [2].

Une récente méta-analyse estime que les études d'association génétiques publiées et répliquées expliquent à peine plus de 20 % de la variance génétique observée chez les patients atteints de la maladie de Crohn [10]. Ces études génétiques nous indiquent que l'apparition de la maladie de Crohn dépend en partie d'une déficience immunitaire contre des bactéries intestinales [6-10]. Une meilleure connaissance des PRR et autres récepteurs de l'environnement bactérien permettra d'élaborer de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques contre la maladie de Crohn. ♦

Bacterial recognition of the intestinal microbial flora: an important risk factor for Crohn's disease

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

1. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 : 411-20.
2. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448 : 427-34.
3. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14 : 354-77.
4. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20 : 197-216.
5. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124 : 783-801.
6. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 : 458-66.
7. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, *et al.* A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411 : 603-6.
8. 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.
9. Villani AC, Lemire M, Fortin G, *et al.* Common variants in the NLRP3 region contribute to Crohn disease susceptibility. *Nat Genet* 2009; 41 : 71-6.
10. 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 : 955-62.
11. Dostert C, Pétrilli V. Amiante et inflammation, rôle de l'inflammasome. *Med Sci (Paris)* 2008; 24 : 916-8.