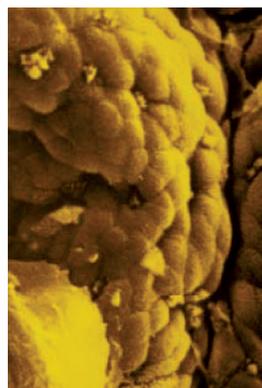


> La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont les principales maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), dont l'étiopathogénie est actuellement mal définie. Au cours de ces maladies, la participation de la cellule épithéliale dans l'installation et la pérennisation de l'inflammation intestinale est de plus en plus impliquée. En effet, l'épithélium intestinal, situé à l'interface entre le milieu intérieur tissulaire et la lumière intestinale, est le pivot des mécanismes de l'homéostasie de la barrière intestinale. Cet épithélium peut être schématiquement considérée comme constitué de trois « barrières » distinctes : une barrière physique, une barrière chimique et une barrière immunitaire. Cette fonction de barrière peut être altérée par différents mécanismes physiopathologiques, comme dans les MICI. Le rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et son implication dans les MICI sont analysés dans cette revue. <

Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Lilia Zouiten-Mekki^{1,2}, Meriem Serghini¹,
Monia Fekih¹, Lamia Kallel¹, Samira Matri¹,
Nadia Ben Mustapha¹, Jalel Boubaker¹, Azza Filali¹



¹Laboratoire de physiologie, faculté de médecine de Tunis, Tunis, Tunisie ;

²Service de gastro-entérologie A, rue Jabbari, hôpital La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie.
w.mekki@laposte.net

L'homéostasie, terme créé par Claude Bernard vers 1860, se définit comme « la capacité de l'organisme à maintenir un état de stabilité relative des différentes composantes de son milieu interne et ce malgré les variations constantes de l'environnement externe ». L'épithélium intestinal, situé à l'interface entre le milieu intérieur tissulaire et la lumière intestinale, est au centre des mécanismes de l'homéostasie de la barrière intestinale [1]. Cette homéostasie peut être rompue par différents mécanismes pathologiques, dont ceux qui interviennent dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [2, 3].

Types et fonctions des cellules épithéliales

La paroi intestinale (intestin grêle et côlon) est composée de quatre membranes : la muqueuse, la sous-muqueuse, la

muscleuse et la séreuse. La muqueuse est bordée par un épithélium spécialisé où l'on dénombre quatre types de cellules épithéliales : les entérocytes, les cellules en gobelet, les cellules de Paneth et les cellules endocrines. L'épithélium a une capacité permanente de renouvellement et est remplacé tous les 4-5 jours chez l'homme, ce qui correspond à la production d'environ dix milliards de cellules nouvelles chaque jour. Les cellules souches, ancrées à proximité de la base des cryptes, subissent une division asymétrique qui, d'une part, maintient le stock des cellules souches et, d'autre part, génère une population cellulaire présentant transitoirement une forte activité de prolifération dans les cryptes. À l'exception des cellules de Paneth qui restent confinées à la base des cryptes de l'intestin grêle, les cellules épithéliales s'arrêtent de proliférer et se différencient en atteignant le haut des cryptes, puis elles migrent le long des villosités de l'intestin grêle ou à la surface des coiffes épithéliales du côlon. Au sommet des villosités, elles sont exfoliées dans la lumière intestinale.

La cellule épithéliale, appelée aussi cellule absorbante ou entérocyte, est la cellule la plus abondante au niveau de l'épithélium intestinal. Elle a pour rôle principal l'assimilation de l'eau, des électrolytes et des nutriments. Ces cellules sont recouvertes d'une enveloppe formée de glycoprotéines, glycocalix, qui héberge de nombreuses hydrolases impliquées dans la digestion. Il existe des cellules à mucus (cellules calciformes ou cellules en gobelet), des cellules de Paneth, des

Vignette (Photo © Inserm - Katy Haffen).

cellules endocrines et quelques lymphocytes intra-épithéliaux (LIÉ), dispersés parmi les entérocytes.

Les cellules à mucus (nombreuses au niveau du côlon) renferment des granules intracytoplasmiques, les mucines, qui sont des glycoprotéines codées par au moins neuf gènes, dont principalement le gène *MUC2* situé sur le chromosome 11. Les mucines peuvent être sécrétées dans la lumière ou être membranaires ; elles déterminent les propriétés rhéologiques du mucus (élasticité, viscosité, filance et adhérence) qui recouvre l'épithélium. Les mucines membranaires sont aussi impliquées dans la signalisation cellulaire, les interactions cellule-cellule et cellules-matrice extracellulaire. Les cellules à mucus sécrètent également des peptides dits en feuille de trèfle (*trefoil factors*, TFF) [40] codés par un gène situé sur le chromosome 21. Les TFF interagissent avec les mucines et participent à la formation du mucus. Ce sont des petites protéines agissant en conditions physiologiques comme des gardiens de l'intégrité de la muqueuse digestive. Lors des agressions bactériennes, virales ou médicamenteuses, ainsi que dans certaines pathologies inflammatoires ou ulcéreuses, elles jouent un rôle clé dans la restitution et la régénération des muqueuses. Ces peptides TFF voient donc leur niveau d'expression varier de manière considérable en réponse à des agressions ou à des modifications de l'environnement.

Les cellules de Paneth, qui sont situées au fond des cryptes et qui interagissent avec les cellules souches, renferment des substances antimicrobiennes, principalement les défensines, qui jouent un rôle dans l'immunité innée de la barrière intestinale [4, 5]. Ces cellules sont absentes au niveau du côlon pour ne pas interférer avec la flore bactérienne. Au niveau de l'intestin, il existe deux types de défensines : les α -défensines (*human α -defensin*, HD, spécialement HD5 et HD6) et les β -défensines (*human β -defensin*, HBD 2, 3 et 4). Les défensines ont une activité antimicrobienne contre certaines bactéries, les protozoaires, les moisissures et certains virus. Cette activité est en grande partie liée à leurs charges électrostatiques qui leur permettent de perméabiliser la membrane des pathogènes cibles et, ainsi, de réguler la densité et la constitution de la flore microbienne de la lumière intestinale [6].

Les cellules endocrines libèrent des hormones, telles que la sécrétine, la cholécystokinine et la somatostatine, qui vont intervenir par voie endocrine, paracrine et autocrine dans la régulation de la motricité et des sécrétions digestives. Elles interviennent aussi dans la prolifération cellulaire et l'angiogenèse [7].

L'iléon présente quelques spécificités au niveau de sa constitution cellulaire. En effet, en regard des follicules lymphoïdes intramuqueux des plaques de Peyer, l'épithélium prend un aspect particulier : le nombre des lymphocytes intra-épithéliaux augmente et les entérocytes sont associées à des cellules épithéliales spécialisées, les cellules M. Leur rôle est de capter les antigènes intraluminaux par endocytose pour les présenter aux cellules immunocompétentes du chorion, au niveau du pôle basal.

Rôle de la cellule épithéliale comme barrière intestinale

Pendant de nombreuses années, la cellule épithéliale intestinale était considérée comme faisant partie d'une barrière totalement passive

vis-à-vis des nombreux antigènes présents dans la lumière intestinale. Ces vingt dernières années, plusieurs études ont bouleversé ce concept et ont démontré la participation active de la cellule épithéliale à l'homéostasie intestinale [1, 3, 8] ; l'épithélium intestinal est considéré maintenant comme une interface dynamique.

Une barrière physique étanche

L'intégrité de la barrière intestinale est maintenue par un complexe jonctionnel intercellulaire composé de jonctions serrées (SJ), de jonctions d'ancrage (desmosomes et jonctions *adherens*, liés au cytosquelette d'actine et aux filaments intermédiaires) et des jonctions communicantes (*gap junctions*) [9, 41].

Les jonctions serrées sont des complexes protéiques qui jouent un rôle dans la polarité cellulaire et dans la régulation de la perméabilité intestinale. Elles sont encore appelées jonctions étanches, jonctions imperméables, *tight junctions* ou aussi *zonula occludens* (ZO) car, d'une part, elles forment un anneau entourant le pourtour de la cellule (*zonula*) et, d'autre part, elles permettent une occlusion complète de l'espace intercellulaire (*occludens*). Au niveau de l'intestin, les ZO assurent deux fonctions principales : une fonction d'adhérence en maintenant la cohésion des cellules, et une fonction de barrière en bloquant la circulation des protéines et des lipides au sein de la bicouche lipidique et, également, le flux de molécules et d'ions au niveau de l'espace paracellulaire. Elles délimitent ainsi deux compartiments de compositions moléculaires distinctes : l'un en regard du pôle apical, et l'autre en regard du pôle basal de la cellule.

Les jonctions *adherens* situées immédiatement en dessous des jonctions serrées, au pôle basolatéral, forment une ceinture continue de contacts intercellulaires. Le composant majeur de ce complexe macromoléculaire est la ϵ -cadhérine.

Les *gap junctions* sont formées de petits canaux tubulaires permettant le passage de molécules entre cellules adjacentes. Ces jonctions communicantes permettent le passage d'ions et de petites molécules de poids moléculaire inférieur à 1 500 Da. En particulier, le passage de seconds messagers intracellulaires, tels que le calcium et l'AMP cyclique, permet un véritable couplage fonctionnel entre cellules reliées par des *gap junctions* [10]. Le mucus sécrété par les cellules en gobelet fait partie aussi de la barrière physique. En effet, il joue le rôle de filtre qui limite la pénétration des molécules et des micro-organismes en fonction de leur charge et de leur taille. Les particules de 1 000 nm sont incapables de franchir la barrière de mucus. Il laisse donc passer des

nanosphères, telles que les virus, mais piège des microsphères de la taille des bactéries. Par ailleurs, les micro-organismes saprophytes et pathogènes sont capables de se fixer aux mucines sur des sites spécifiques au niveau de leurs chaînes glycaniques. Ainsi, par un effet de compétition, le mucus jouerait un rôle dans la protection de la muqueuse intestinale envers les micro-organismes pathogènes. En effet, le mucus est colonisé en permanence par des micro-organismes du microbiote, saturant ainsi les sites de fixation et empêchant la fixation des autres germes, ce qui facilite leur élimination par le transit intestinal [11].

Une barrière chimique et immunitaire

Le mucus constitue aussi une barrière chimique participant à l'immunité innée : les IgA (immunoglobulines A), le lysosyme et les peptides antimicrobiens présents dans le mucus contribuent à la protection antimicrobienne non spécifique. Par exemple, les IgA sécrétées provenant des plasmocytes intra-épithéliaux agissent localement dans la lumière intestinale en enrobant, grâce à leurs quatre sites anticorps, les antigènes intraluminaux (substances étrangères antigéniques, toxines, micro-organismes [parasites, bactéries, virus]). L'épithélium intestinal joue un rôle dans la défense immunitaire innée en sécrétant aussi des agents antimicrobiens, tels que le lysosyme, les défensines et des peptides dits en feuille de trèfle, qui protègent contre l'invasion bactérienne et entraînent la lyse de la membrane des micro-organismes [12]. La synthèse de ces agents est soit constitutive, soit inductible par certains produits bactériens (LPS, lipopolysaccharide) ou certaines cytokines (TNF[*tumor necrosis factor*], IL[interleukine]-1 β).

L'épithélium intestinal joue également un rôle dans l'immunité adaptative [13, 14]. En effet, la cellule épithéliale possède des moyens de communication avec la flore bactérienne luminale, et ce par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques : les PRR (*pattern recognition receptor*) [37] représentés par les TLR (*Toll-like receptor*) et les NOD (*nucleotide binding oligomerization domain*). Les récepteurs Toll sont des récepteurs transmembranaires, alors que les NOD sont des récepteurs intracytoplasmiques. Ils sont exprimés par un grand nombre de cellules (cellules immunitaires du chorion et cellules épithéliales) et reconnaissent certains produits bactériens (*pathogen-associated molecular pattern*, PAMP) [37]. Actuellement, on a décrit chez l'homme 10 récepteurs de type Toll et huit de type NOD. La stimulation de ces récepteurs active plusieurs mécanismes de l'immunité innée (phagocytose, synthèse des peptides antimicrobiens) et de l'immunité adaptative via la synthèse de cytokines et de chimiokines (IL1, -6 et -8), et intervient donc dans le maintien de l'homéostasie intestinale [15]. La cellule épithéliale peut donc initier une réponse inflammatoire via l'activation de ces récepteurs en passant par l'activation de différentes voies de signalisation, telles que la voie des MAPK (*mitogen activated protein kinase*) ou NF κ B [38].

Au niveau de l'intestin sain, la cellule épithéliale permet de maintenir un état de tolérance vis-à-vis de la flore commensale via la sécrétion de certaines cytokines. Par exemple, l'IL25 sécrétée par la cellule épithéliale limite la production par les cellules dendritiques de l'IL12 et de l'IL23, alors qu'elle induit la production de l'IL10, favorisant

l'activation des cellules T régulatrices. En revanche, la présence d'un agent pathogène va favoriser la sécrétion par la cellule épithéliale de chimiokines pro-inflammatoires, telles que l'IL8 [1]. La reconnaissance des micro-organismes du microbiote par les cellules épithéliales est donc indispensable pour assurer l'homéostasie de la barrière intestinale et sa protection contre les agressions.

La cellule épithéliale et MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont représentées principalement par la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Les incidences varient pour la MC de 3,9 à 15,6 pour 10⁵ habitants, et pour la RCH de 2,3 à 15,6 pour 10⁵ habitants. Les prévalences sont comprises entre 44 et 198 pour 10⁵ habitants (MC), et entre 37,5 et 269 pour 10⁵ habitants (RCH). La physiopathologie des MICI est complexe et incomplètement élucidée. L'hypothèse actuelle est que l'inflammation intestinale est le résultat d'une altération des interactions entre la flore intestinale et les cellules du chorion, dans un contexte de polymorphisme génétique affectant notamment la fonction de la barrière épithéliale, ainsi que la réponse immunitaire innée et adaptative [16].

En effet, la place des cellules épithéliales digestives dans la physiopathologie des MICI, longtemps minimisée, a été largement abordée ces dernières années. Certaines études ont rapporté qu'au cours des MICI, le rôle de la cellule épithéliale en tant que barrière dynamique physique, chimique et immunitaire peut être perturbé [7]. Par ailleurs, des études sur des modèles animaux ont mis en évidence que l'inflammation intestinale peut être initiée par des anomalies de la cellule épithéliale, en présence d'une flore et d'une immunité innée et adaptative normales.

Jonctions intercellulaires et MICI

Il a été démontré que la perméabilité membranaire chez les sujets atteints de MICI était augmentée. En effet, une altération de la structure des jonctions serrées, ainsi qu'une diminution de leur nombre chez des patients atteints de MICI, ont été décrites. L'altération de la perméabilité intestinale a été décrite aussi chez les apparentés de premier degré de malades atteints de MC, ainsi que chez les conjoints, ce qui suggère le rôle de facteurs environnementaux dans cette atteinte [17, 18]. Les jonctions intercellulaires ne sont pas des éléments statiques, leur structure ainsi que leur nombre pouvant être modulés par de nombreux facteurs [19], tels que les cytokines, des agents pathogènes, des toxines, etc.

Des études sur des modèles animaux ont mis en évidence que l'atteinte de la perméabilité intestinale induisait l'installation d'une inflammation intestinale spontanée. Dans certains modèles mimant la MC, tels que les souris SAMPL/Yit, il a été décrit une atteinte de la perméabilité paracellulaire au cours des étapes initiales de l'installation de l'iléite [20]. Finalement, plusieurs polymorphismes de certains gènes, tels que les gènes *MDR1* (*multidrug resistant 1*) et *OCTN* (*organic cation transporter*), qui jouent un rôle dans l'expulsion de toxines bactériennes perméabilisant l'épithélium, ont été associés aux MICI [21].

Mucus et MICI

Certaines cytokines inflammatoires, produits bactériens, médiateurs lipidiques et hormones régulent la transcription et la sécrétion de MUC2, la principale mucine du mucus [22]. Des études expérimentales ont mis en évidence que des souris dépourvues de MUC2 par invalidation génique développaient une colite spontanée [23]. Par ailleurs, chez des personnes atteintes de RCH, une diminution de l'expression de MUC2 a été observée [24].

Les souris transgéniques invalidées pour les TFF ont mis en évidence l'impact de ces facteurs dans les mécanismes conduisant à l'inflammation. En effet, des souris n'exprimant pas les TFF mouraient suite à l'administration de dextran sulfate de sodium (DSS) [25]. Aussi, des études récentes ont montré que l'expression des TFF était diminuée chez des patients atteints de MC [7]. Certains travaux plaident pour un rôle intracellulaire des TFF lors d'un stress du réticulum endoplasmique (RE), notamment au cours du repliement tridimensionnel des protéines (*folding*) avant leur exportation hors du RE [26]. Chez les souris invalidées pour TFF1, le RE présente une structure anormale avec l'accumulation de protéines mal repliées non matures, qui s'accompagne de l'activation d'une réponse au stress endoplasmique (UPR, *unfolded protein response*). Plusieurs études ont identifié une relation entre le stress du RE et les MICI [27, 28]. Une anomalie de l'UPR peut altérer la fonction de nombreuses cellules épithéliales, telles que les cellules de Paneth et les cellules à mucus. De plus, des altérations du stress du RE ont été décrites dans des zones non inflammatoires chez des patients atteints de RCH, témoignant du rôle de ces modifications dans le déclenchement de l'inflammation [29]. Enfin, certains polymorphismes de gènes impliqués dans le stress du RE ont été associés à la MC et la RCH, tels que le gène *XBP1* (*X-box binding protein 1*), *AGR2* (*anterior gradient 2 homolog*) et *ORMDL3* (*ORM1-like protein 3*) [30].

Peptides antimicrobiens et MICI

La sécrétion des peptides antimicrobiens est diminuée chez les patients MICI notamment chez les sujets porteurs de certaines mutations de gènes, tels que les gènes *NOD2* (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*) et *TLR4* [31, 32].

Des anomalies de fonction des cellules de Paneth ont été rapportées chez des patients atteints de MC et homozygotes pour l'allèle T300A du gène *Atg16L1* impliqué dans l'autophagie [33]. De plus, des études récentes ont démontré que certains variants du gène codant pour le facteur de transcription TCF4, impliqué dans la maturation et la fonction des cellules de Paneth, sont associés à la MC iléale.

Toutes ces études indiquent que des anomalies de la fonction autophagique et des organites intervenant dans la synthèse et la sécrétion des protéines, ainsi que la réponse au stress du RE, peuvent perturber la fonction des cellules épithéliales sécrétrices et prédisposer au développement d'une inflammation intestinale.

Pattern recognition receptor et MICI

Plusieurs travaux chez l'homme rapportent diverses anomalies d'expression et de fonction des PRR au niveau des cellules épithéliales intestinales [30, 37]. Ayabe *et al.* [34] ont observé une surexpression sélective du TLR2 par les cellules de Paneth des cryptes intestinales de MC. Ces cellules particulières de l'épithélium intestinal, par l'expression excessive de ces récepteurs, pourraient, au contact de certains antigènes bactériens de la lumière digestive, induire une réponse inflammatoire et immunitaire exagérée de la muqueuse. Ces mêmes cellules, localisées au niveau iléal, expriment moins d' α défensines (HD5 et HD6, des molécules antibactériennes endogènes) en zone malade de la muqueuse, en particulier chez les patients ayant une mutation du gène *NOD2/CARD15* (*caspase recruitment domain family member 15*).

De plus, plusieurs polymorphismes des gènes *PRR* ont été associés aux MICI. En 2001, trois publications simultanées ont décrit, au niveau du chromosome 16, le gène *NOD2/CARD15* comme un gène de susceptibilité pour la MC. En effet, trois mutations principales, R702W (SNP8), G908R (SNP12) et 1007fs (SNP13 ou 3020C), et une trentaine de mutations mineures de ce gène, ont été observées chez les patients atteints de MC. De plus, l'expression du gène *TLR4* est altérée chez les patients atteints de MICI [35]. Le polymorphisme Asp299Gly a été associé aux MICI, alors que Thr399Ile a été associé à la RCH. Ainsi, chez les porteurs de ces variants, la production de cytokines pro-inflammatoires en réponse à la stimulation par les composants bactériens et l'élimination des microbes intracellulaires sont altérées [36]. L'existence d'un terrain génétique particulier perturbe l'identification des antigènes intestinaux et leur présentation aux cellules effectrices. Il en résulte une réponse immunitaire adaptative inappropriée, ayant pour conséquence la perte de tolérance à la flore commensale, ainsi que l'amplification et l'entretien de la réaction inflammatoire aux pathogènes intestinaux. Ces différents travaux confèrent donc à la cellule épithéliale intestinale, au-delà de son rôle de barrière mécanique, un rôle majeur et actif dans le contrôle de l'immunité intestinale et, par là même, une place potentiellement importante dans la pathogénie des MICI.

Conclusion

La muqueuse intestinale représente un écosystème complexe qui, en conditions physiologiques, est dans un état d'homéostasie malgré les différentes agressions qu'elle subit. À côté de ses fonctions de digestion, de transport de nutriments, d'échanges d'eau et d'électrolytes, ainsi que de synthèse endocrine et paracrine d'hormones, l'épithélium intestinal joue un rôle majeur dans l'établissement d'une barrière entre la lumière et le milieu intérieur, notamment avec les cellules du chorion sous-jacent. Cet état d'homéostasie peut être assimilé à un état de « paix armée ». En effet, cet équilibre résulte d'une interaction étroite entre différents acteurs : la lumière intestinale, la cellule épithéliale et les cellules immunitaires du chorion. La cellule épithéliale joue le rôle de médiateur principal dans ce dialogue. Toute modification de l'un de ces trois principaux acteurs peut aboutir à l'induction d'un processus inflammatoire.

Une réponse inflammatoire inappropriée au cours des MICI peut être expliquée par :

- une perméabilité accrue de la barrière intestinale chez les patients MICI,
- une altération de la barrière immunitaire (TLR et NOD2 anormaux),
- une altération de la reconnaissance des antigènes et de la fonction des cellules présentatrices d'antigènes,
- un déséquilibre de la balance entre lymphocytes T effecteurs et régulateurs,
- un dialogue anormal entre la flore intestinale et la barrière intestinale [39].

Beaucoup de questions restent en suspens, mais ces avancées peuvent être le point de départ de l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques en vue de restituer la fonction de barrière intestinale et/ou de mettre en place les mécanismes de défense et de réparation de ces cellules, incluant le renouvellement cellulaire, le flux sanguin, la couche de mucus et la sécrétion de nombreux peptides régulateurs. ♦

SUMMARY

Epithelial cell in intestinal homeostasis and inflammatory bowel diseases

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are the principal inflammatory bowel diseases (IBD) which pathophysiology is currently poorly elucidated. During these diseases, the participation of the epithelial cell in the installation and the perpetuation of the intestinal inflammation is now clearly implicated. In fact, the intestinal epithelium located at the interface between the internal environment and the intestinal luminal, is key to the homeostatic regulation of the intestinal barrier. This barrier can schematically be regarded as being three barriers in one: a physical, chemical and immune barrier. The barrier function of epithelial cell can be altered by various mechanisms as occurs in IBD. The goal of this article is to review the literature on the role of the epithelial cell in intestinal homeostasis and its implication in the IBD. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. MacDonald TT, Monteleone I, Fantini MC, Monteleone G. Regulation of homeostasis and inflammation in the intestine. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1768-75.
2. McGuckin MA, Eri R, Simms LA, et al. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 100-13.
3. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011 ; 474 : 298-306.
4. Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011 ; 9 : 356-68.
5. Ramasundara M, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 24 : 202-8.
6. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003 ; 3 : 710-20.
7. Roda G, Sartini A, Zambon E, et al. Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16 : 4264-71.
8. Goto Y, Ivanov I. Intestinal epithelial cells as mediators of the commensal-host immune crosstalk. *Immunol Cell Biol* 2013 ; 91 : 204-14.
9. Laukoetter MG, Bruewer M, Nusrat A. Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex. *Curr Opin Gastroenterol* 2006 ; 22 : 85-9.
10. Assimakopoulos SF, Papageorgiou I, Charonis A. Enterocyte's tight junctions: from molecules to diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011 ; 15 : 123-37.
11. Sudha PS, Devaraj H, Devaraj N. Adherence of *Shigella dysenteriae* 1 to human colonic mucin. *Curr Microbiol* 2001 ; 42 : 381-7.
12. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, et al. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 20858-63.
13. Slack E. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science* 2009 ; 325 : 617-20.
14. Yeretssian G. Effector functions of NLRs in the intestine: innate sensing, cell death, and disease. *Immunol Res* 2012 ; 54 : 25-36.
15. Lee J, Mo JH, Shen C, et al. Toll-like receptor signaling in intestinal epithelial cells contributes to colonic homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007 ; 23 : 27-31.
16. Kaser A, Niederreiter L, Blumberg RS. Genetically determined epithelial dysfunction and its consequences for microflora host interactions. *Cell Mol Life Sci* 2011 ; 68 : 3643-9.
17. Thjodleifsson B, Sigthorsson G, Cariglia N, et al. Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives? *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1728-37.
18. Breslin NP, Nash C, Hilsden RJ, et al. Intestinal permeability is increased in a proportion of spouses of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 2934-8.
19. Utech M, Mennigen R, Bruewer M. Endocytosis and recycling of tight junction proteins in inflammation. *J Biomed Biotechnol* 2010 ; 2010 : 484987.
20. Kosiewicz MM, Nast CC, Krishnan A, et al. Th1-type responses mediate spontaneous ileitis in a novel murine model of Crohn's disease. *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 695-702.
21. Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun* 2005 ; 6 : 637-45.
22. Kanoh A, Takeuchi H, Kato K, et al. Interleukin-4 induces specific pp-GalNAc-T expression and alterations in mucin O-glycosylation in colonic epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008 ; 1780 : 577-84.
23. Lu P, Burger-van Paassen N, Van der Sluis M, et al. Colonic gene expression patterns of mucin Muc2 knockout mice reveal various phases in colitis development. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 2045-57.
24. Tytgat KMA, van der Wal JWG, Einerhand AWC, et al. Quantitative analysis of MUC2 synthesis in ulcerative colitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 ; 224 : 397-405.
25. Mashimo H, Wu DC, Podolsky DK, Fishman MC. Impaired defense of intestinal mucosa in mice lacking intestinal trefoil factor. *Science* 1996 ; 274 : 262-5.
26. Tomasetto C, Masson R, Linares J, et al. pS2/TFPI interacts directly with the WWFC cysteine-rich domains of mucins. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 70-80.
27. Zhao F, Edwards R, Dizon D, et al. Disruption of Paneth and goblet cell homeostasis and increased endoplasmic reticulum stress in *Agr2*^{-/-} mice. *Dev Biol* 2010 ; 338 : 270-9.
28. Kaser A, Martinez-Naves E, Blumberg RS. Endoplasmic reticulum stress: implications for inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2010 ; 26 : 318-26.

RÉFÉRENCES

29. Tréton X, Pedruzzi E, Cazals-Hatem D, et al. Altered endoplasmic reticulum stress affects translation in inactive colon tissue from patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1024-35.
30. Kaser A. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008 ; 134 : 743-56.
31. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha defensin expression. *Gut* 2004 ; 53 : 1653-64.
32. Harris G, KuoLee R, Chen W. Role of Toll-like receptors in health and diseases of gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 2149-60.
33. Cadwell, K. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg1611 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 2008 ; 456 : 259-63.
34. Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, et al. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol* 2000 ; 1 : 113-8.
35. Arnott ID, Ho GT, Nimmo ER, Satsangi J. Toll-like receptor 4 gene in IBD: further evidence for genetic heterogeneity in Europe. *Gut* 2005 ; 54 : 308.
36. Hiemstra IH, Bouma G, Geerts D, et al. Nod2 improves barrier function of intestinal epithelial cells via enhancement of TLR responses. *Mol Immunol* 2012 ; 52 : 264-72.
37. Jamilloux Y, Henry T. Les inflammasomes : plates-formes de l'immunité innée. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 975-84.
38. Matricon J. Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 405-10.
39. Normand S, Secher T, Chamailard M. La dysbiose, une nouvelle entité en médecine. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 586-9.
40. Rio MC. Fonctions paradoxales pour TFF1. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 1177-8.
41. Zahraoui A. Les jonctions serrées : plate-forme de régulation de la prolifération et de la polarité cellulaire. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 580-5.

TIRÉS À PART

L. Zouiten-Mekki

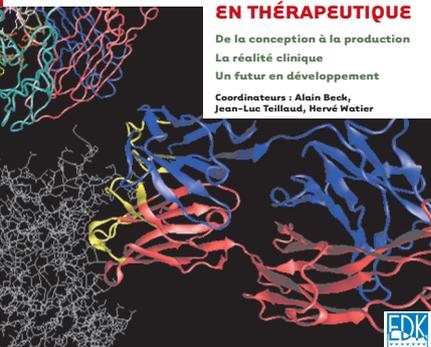


Toujours d'actualité
volume 25
www.medicinesciences.org

ANTICORPS MONOCLONAUX EN THÉRAPEUTIQUE

De la conception à la production
La réalité clinique
Un futur en développement

Coordinateurs : Alain Beck,
Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier



Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans M/S



Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable – et croissante – dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris, France

Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique) : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :