

## La maladie de Crohn : entre le déterminisme génétique et l'espoir épigénétique

*Crohn's disease: between the genetic determinism and the epigenetic hope*

Ghania Belaaloui

Faculté de Médecine, Université  
Hadj Lakhdar, Batna - Algérie

### Correspondance à :

Ghania BELAALOU

[contact\\_genetique@yahoo.fr](mailto:contact_genetique@yahoo.fr)

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2015.2111>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

### RÉSUMÉ

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique et multifactorielle. L'étiopathogénie de la maladie fait intervenir un état de dysbiose intestinale avec une altération de la perméabilité de la barrière épithéliale, ce qui entraîne une rupture de d'homéostasie intestinale et une réponse immunitaire aberrante. Ceci aboutit à un état inflammatoire chronique de l'intestin. La MC se développe chez des sujets génétiquement prédisposés, après exposition à certains facteurs environnementaux tels que le tabac et les facteurs modifiant le microbiote intestinal (comme le régime alimentaire et les antibiotiques). L'effet de l'environnement sur le développement de la maladie semble se jouer via les modifications épigénétiques. L'étude de ces modifications a permis, non seulement une plus grande compréhension du mécanisme de la maladie, mais également l'ouverture de la voie d'utilisation de ces modifications épigénétiques pour développer des moyens de dépistage et de diagnostic. L'espoir d'une thérapie épigénétique est né récemment avec l'utilisation prometteuse des microRNA dans le traitement de colites provoquées chez des modèles expérimentaux murins.

**Mots-clés :** maladie de Crohn ; prédisposition génétique ; épigénétique ; environnement ; microRNA.

### ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is a chronic, multifactorial inflammatory disease. Its pathogenesis involves an intestinal dysbiosis with an impaired permeability of the epithelial barrier. This induces a break of the intestinal homeostasis and an aberrant immune response. The final result is a chronic inflammatory condition of the bowel. CD develops in genetically predisposed subjects after exposure to some environmental factors such as tobacco and intestinal microbiota modifying factors (for instance diet and antibiotics). The effect of the environment on disease development seems to be conducted by epigenetic modifications. Studies of epigenetic modifications in CD contributed not only to a better conception of its mechanism, but opened also the way to the use of these epigenetic changes for the development of screening or diagnostic tools. The hope for an epigenetic therapy emerged recently with the promising use of microRNA in the treatment of induced colitis in murine experimental models.

**Keywords:** Crohn's disease; genetic predisposition; epigenetics; environment; microRNA.

## داء الكرون: بين التحديد الوراثي وأمل علم التخلق الوراثي

### المخلص

داء الكرون هو مرض التهابي مزمن متعدد العوامل يتضمن حالة اضطراب حيوي معوي مع تغيير نفاذية الحاجز الظهاري، مما يؤدي إلى خرق التوازن المعوي واستجابة مناعية شاذة ينتج عنها حالة التهاب مزمن في الأمعاء. المرض يصيب الأفراد المهيئين وراثيا بعد التعرض لعوامل بيئية معينة مثل التبغ والعوامل المغيرة للتركيب البكتيري للأمعاء (مثل النظام الغذائي والمضادات الحيوية). يبدو أن تأثير البيئة على ظهور المرض يتم عبر تعديلات مضافة للعوامل الوراثية (أبيجيناتيكس). أتاحت دراسة هذه التعديلات فهم أكبر لآلية المرض، وفتحت الطريق لاستخدامها لتطوير وسائل الفحص والتشخيص. ولادة الأمل من العلاج الجيني مؤخرا مع استخدام الحمض الريبونووي الدقيق واعدة في علاج التهاب القولون في نماذج تجريبية عند الفئران.

**الكلمات المفتاحية:** داء الكرون، الاستعداد الوراثي، علم التخلق الوراثي (أبيجيناتيكس)، البيئة، الحمض الريبونووي الدقيق (ميكروRNA)

### Pour citer l'article :

Belaaloui G. La maladie de Crohn : entre le déterminisme génétique et l'espoir épigénétique. *Batna J Med Sci* 2015;2(1):45-49. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2015.2111>

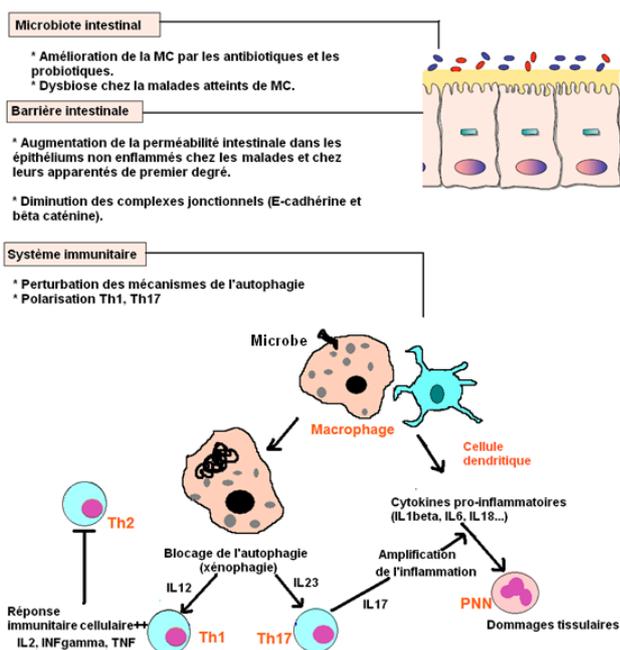
## INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) qui touche préférentiellement l'iléon terminal, bien qu'elle puisse toucher tout le reste du tractus digestif. Elle se présente fréquemment par une diarrhée chronique avec des douleurs abdominales et une perte de poids. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques, endoscopiques et histologiques [1], et son évolution est parsemée de complications et finit souvent par avoir de fortes répercussions sur la qualité de vie des patients.

La MC touche typiquement les sujets des deux sexes âgés entre 20 et 40 ans, mais toutes les tranches d'âges peuvent se voir. Son incidence est influencée, en partie, par l'appartenance ethnique et la localisation géographique : elle suit classiquement un gradient décroissant Nord-Sud [2]. Bien que relativement rare en Afrique, une augmentation de son incidence a été signalée ces dernières années [3, 4]. En Algérie, nous ne retrouvons pas de données épidémiologiques publiées mais les statistiques hospitalières dénotent également l'augmentation de son incidence ces dernières années [5].

## ETIOPATHOGÉNIE DE LA MALADIE DE CROHN

La MC est une maladie multifactorielle où des facteurs génétiques s'entremêlent avec des facteurs environnementaux dont la connaissance est encore loin d'arriver à expliquer totalement la pathogénie. Cependant, les données actuelles permettent de penser que le point de départ de la MC est une réponse immunitaire aberrante contre le microbiote intestinal (flore intestinale) chez des personnes qui sont génétiquement prédisposées. En d'autre terme, il existerait une rupture de l'état d'homéostasie intestinale chez ces personnes (Figure 1). L'homéostasie intestinale peut être défini, quant à elle, comme étant le monitoring et la régulation de l'interaction du microbiote avec la surface épithéliale intestinale par le système immunitaire inné et adaptatif de l'intestin [6].



**Fig 1 :** Etiopathogénie de la MC. La MC résulte d'une rupture de l'état d'homéostasie intestinale impliquant le microbiote, la barrière intestinale et le système immunitaire inné et adaptatif. (MC : maladie de Crohn. PNN : polynucléaires neutrophiles).

## L'implication du microbiote

La part du microbiote dans pathogénèse de la MC est démontrée, indirectement, par la découverte d'une dysbiose (modification du microbiote intestinal) chez les malades [7, 8], l'amélioration de l'état de ces derniers après antibiothérapie [9] et après administration de certains probiotiques [10, 11].

## Le rôle de la barrière intestinale

L'intégrité de la barrière épithéliale intestinale est primordiale pour le maintien de l'homéostasie intestinale. Elle est assurée essentiellement par le mucus et par les jonctions intercellulaires qui sont dynamiquement régulées par des cytokines [12]. Dans l'épithélium iléal non enflammé des patients atteints d'une MC [13] et celui de leurs parents de premier de degré [14], une augmentation de la perméabilité intestinale aux macromolécules a été observée.

## Le dérèglement immunitaire

A l'état normal d'homéostasie, il existe une inflammation physiologique de la muqueuse intestinale [15], où les cellules épithéliales et les cellules de Paneth, grâce à leurs récepteur de reconnaissance des pathogènes PRR (*Pathogen recognition receptors*), reconnaissent les PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Pattern*) exprimés par les microbes, d'où la production de zinc, de lysozyme et d'autres molécules antimicrobiennes comme les défensines [12]. De plus, l'autophagie, qui est un processus de dégradation des agrégats protéiques et des organelles endommagés, est un autre mécanisme de défense innée qui intervient à l'état physiologique, elle consiste en l'élimination des pathogènes ayant parvenu à entrer en intracellulaire et elle est alors appelée xénophagie [16]. Un défaut de l'autophagie a été observé dans la MC et il a suscité d'énormes intérêts ces dernières années. Ce défaut pourrait conduire à la multiplication intracellulaire du microbe et une inflammation chronique et non contrôlée dans l'intestin [17-19]. Ainsi, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, qui en résulte, favorise l'activation de plusieurs cellules dont les neutrophiles qui vont engendrer des dommages tissulaires au niveau de l'intestin, et les lymphocytes T qui sont polarisés vers les voies Th1 et Th17 au détriment de la voie Th2 [20].

## La prédisposition génétique

Durant les 25 dernières années, la prédisposition génétique aux MICI a été largement explorée, à tel point qu'un consortium international sur la génétique des MICI (*Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium (IBDGC)*) a été créé [21]. Les études d'association à large échelle « GWAS » (*Genome-Wide Association Studies*) ont permis ainsi d'associer les polymorphismes génétiques de plusieurs *loci* et gènes à la susceptibilité aux MICI. Une dernière méta-analyse révèle l'implication de 163 *loci* dans le risque des MICI, dont 30 sont spécifiques à la MC [22]. La plupart de ces gènes sont impliqués dans la réponse immunitaire et dans la fonction de la barrière épithéliale intestinale, à l'exemple du :

- Gène *NOD2* (*Nucleotide-binding Oligomerisation Domain-containing 2*) qui est un gène majeur de susceptibilité à la MC qui code pour un PRR, et des gènes *ATG16L1* (*autophagy-related 16 like-1*) et *IRGM*, qui sont tous impliqués dans le processus d'autophagie.
- Gène du récepteur de l'IL23 (*IL23R*) et d'autres gènes impliqués dans la voie de différenciation Th17 (*IL12B*, *JAK2*, *STAT3*, *CCR6* and *TNFSF15*)

- Gène de l'IL-10.
- Gènes régulateurs des fonctions immunes tel que: *PTPN22*, *CARD9*, *IL1R2*, *REL*, *SMAD3*, et *PRDM1.12*.
- Gènes contrôlant la perméabilité intestinale: (EP4, OCTN1/2, mdr-1)

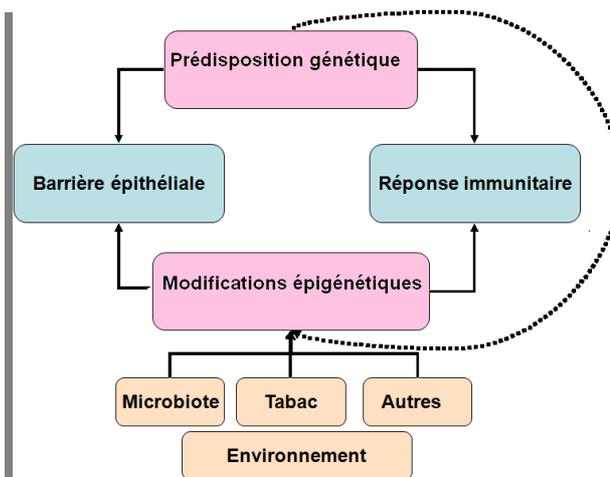
Beaucoup de ces *loci* sont impliqués également dans d'autres maladies immunologiques notamment la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis [23].

### Les facteurs environnementaux

L'augmentation de l'incidence de la MC dans certains pays asiatiques dont le mode de vie s'est occidentalisé ainsi que chez des ethnies originaires du Sud après leur installation dans des pays nordiques, témoigne d'un virage épidémiologique important qui démontre l'effet de l'environnement sur le risque de développer la MC [2]. De plus, les études génétiques avaient déjà montré un important taux de discordance de survenue de la maladie entre les jumeaux monozygotes [24]. Parmi les facteurs de risque environnementaux identifiés, on retrouve le tabagisme, le régime alimentaire et le mode de vie ainsi que le facteur psychique et la perturbation du microbiote par les antibiotiques [2].

## QUAND LA GÉNÉTIQUE NOUS MÈNE VERS L'ÉPIGÉNÉTIQUE

Ce sont les résultats des GWAS qui ont ouvert la piste de l'épigénétique dans la MC en découvrant des polymorphismes génétiques prédisposant à la MC qui sont localisés sur les gènes des enzymes de régulation épigénétique comme la *DNA methyltransferase* (DNMT) 3a et la DNMT3b [22]. C'est ainsi que l'étude des modifications épigénétiques (ME) dans la MC n'a pas cessé de croître [25] et il semble alors que ce sont ces modifications qui font le lien entre la susceptibilité génétique à la maladie et l'environnement (Figure 2).



**Figure 2** : Influences génétiques et épigénétiques sur le risque de la MC. Des variants génétiques et des modifications épigénétiques touchant des régions du génome qui sont impliquées dans la réponse immunitaire et dans l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale, ont été identifiés. Les modifications épigénétiques semblent être le résultat de l'effet des facteurs environnementaux. Les modifications épigénétiques obéissent elles même à un déterminisme génétique.

### Les modifications épigénétiques dans la MC

L'épigénétique consiste en l'ensemble des modifications possibles de l'expression des gènes (activation ou inactivation) sans changements des séquences nucléotidiques de ces derniers mais en apportant des modifications biochimiques (méthylations, acétylations, phosphorylations...) à l'ADN et/ou aux histones, ou bien en interférant avec l'expression des gènes *via* des ARN non codants (*ncRNA*, non coding *RNA*), ces derniers peuvent être longs (*long ncRNAs*) ou petits (*small ncRNAs*). Les *small ncRNAs* comportent, entre autres, des *siRNAs* (*short interfering RNAs*) et des *miRNAs* (*microRNAs*). Les ME sont caractérisées par le fait qu'elles soient largement transmissibles après les mitoses mais elles sont également réversibles. L'épigénétique a été impliquée dans plusieurs phénomènes physiologiques telle que la spécialisation tissulaire lors de l'embryogénèse, l'inactivation de l'un des chromosomes X chez la femme ou bien l'empreinte parentale sur certains gènes (*imprinting*) [26, 27].

Les ME sont influencées par plusieurs facteurs : génétiques (les enzymes qui font ses modifications étant codées par des gènes), environnementaux, et aussi stochastiques (facteurs non encore déterminés cachés sous ce terme qui signifie 'aléatoires') [28, 29]. Les influences de l'environnement sur les ME commencent dès la vie fœtale et continuent tout le long de la vie de l'individu [29].

Des ME 'anormales' ont été observées dans nombre de pathologies chroniques tel que le cancer, le diabète de type 2, la maladie d'Alzheimer...etc. Dans le cas de la MC, les études épigénétiques ont montré qu'une cinquantaine de gènes des leucocytes circulants sont méthylés de manière différentielle entre les malades et les témoins sains, ce sont majoritairement des gènes impliqués dans la réponse immunitaire: IL12/IL23, NOD2, MAPK, DOK2, Tap1, TNF, ULK1...[30]. De plus, une importante acétylation de l'histone H4 a été observée dans les cellules des épithéliums enflammés des malades par rapport aux épithéliums sains [31]. L'acétylation des histones intervient dans la régulation de plusieurs gènes impliqués dans l'inflammation tels que NOD2 et TLR4 [32, 33]. Enfin, des variations des quantités de certains miRNA (miR21, miR155, miR196...) dans les cellules épithéliales ou dans les leucocytes circulants des malades ont été observées après comparaison avec des sujets sains [25].

### L'espoir épigénétique dans la MC

À l'instar de l'engouement qu'avait suscité l'épigénétique en oncologie, à la fois comme un possible moyen de dépistage, de diagnostic, de prévention ou de thérapie, on retrouve le même enthousiasme chez les scientifiques dans le cas de la MC. Ainsi, des études ont montré que la variation de la quantité de certains *miRNA* entre la muqueuse colique intacte des patients atteints d'une MC et celle des patients atteints de rectocolite ulcéraire, pourrait constituer un moyen de diagnostic différentiel entre ces deux entités histopathologiques [34, 35]. Et depuis la découverte de *miRNA* circulants dans le sérum sous forme empaquetée dans des vésicules très stables et protégées contre la dégradation, l'espoir est de les utiliser comme biomarqueurs pour le diagnostic de la maladie [35].

La variation de la méthylation de certains gènes a même été proposée comme moyen de prédiction de développement d'un cancer chez les malades souffrant d'une MC, ainsi la méthylation des gènes *SLIT2* et *TMEFF2* est plus fréquente

dans la muqueuse des patients à haut risque par rapport à ceux qui sont à faible risque de dysplasie ou de cancer [37].

Cependant, la question de la possible survenue des ME suite à la MC ou aux traitements reçus, et non pas l'inverse, se pose toujours. Ainsi, et afin de mieux positionner les ME dans de la MC, le projet IBD-character (*Inflammatory Bowel Disease CHARACTERization*) regroupant dix partenaires européens académiques et industriels a été créé en 2012 [38]. Il vise à générer la plus grande collection d'échantillons chez des patients récemment diagnostiqués pour des MICI et n'ayant pas encore reçu de traitement. Une analyse et une caractérisation approfondies de l'état de méthylation de l'ADN, celui du transcriptome, des marqueurs protéiques, du microbiote intestinal, du génotype des patients pour les loci de susceptibilité connus, ainsi que des données cliniques des malades, permettra d'avoir un aperçu moléculaire des MICI, dont la MC, au début de leur manifestation [38].

Enfin, il ne faut pas oublier de dire que le caractère réversible des modifications épigénétiques a fomenté lui aussi d'énormes intérêts dans le contexte de la MC, à l'instar d'autres pathologies. L'espoir a été récemment donné par des modèles murins où l'utilisation de miRNA inhibant la voie Th17 (miR-155, miR-210) [39, 40] ou le trafic des leucocytes (miR-141) [41] a permis d'éviter le développement de colites ulcéreuses induites.

**Déclaration d'intérêts :** l'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

## RÉFÉRENCES

- Kalla, R., N.T. Ventham, J. Satsangi, D. Arnott. Crohn's disease. *Bmj* 2014; 349: g6670.
- Ananthakrishnan, A.N. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(4): 205-217.
- Archampong, T.N.K.N. Nkrumah. Inflammatory bowel disease in Accra: what new trends. *West Afr J Med* 2013; 32(1): 40-44.
- Ukwenya, A.Y., A. Ahmed, V.I. Odigie, A. Mohammed. Inflammatory bowel disease in Nigerians: still a rare diagnosis? *Ann Afr Med* 2011; 10(2): 175-179.
- Berkane, S., La maladie de Crohn, pathologie, symptômes, diagnostics et moyens préventifs, in *Santé Mag*. 2012. p. 46-47.
- Duerkop, B.A., S. Vaishnav, L.V. Hooper. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity* 2009; 31(3): 368-376.
- Ott, S.J., M. Musfeldt, D.F. Wenderoth, J. Hampe, O. Brant, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53(5): 685-693.
- Urcelay, E., J.L. Mendoza, M.C. Martin, A. Mas, A. Martinez, et al. MDR1 gene: susceptibility in Spanish Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(1): 33-37.
- Wang, S.L., Z.R. Wang, C.Q. Yang. Meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active inflammatory bowel disease. *Exp Ther Med* 2012; 4(6): 1051-1056.
- Celiberto, L.S., R. Bedani, E.A. Rossi, D.C. Cavallini. Probiotics: The Scientific Evidence in the Context of Inflammatory Bowel Disease. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015: 0.
- Wasilewski, A., M. Zielinska, M. Storr, J. Fichna. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015.
- Garrett, W.S., J.I. Gordon, L.H. Glimcher. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell* 2010; 140(6): 859-870.
- Soderholm, J.D., G. Olaison, K.H. Peterson, L.E. Franzen, T. Lindmark, et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002; 50(3): 307-313.
- Irvine, E.J.J.K. Marshall. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterology* 2000; 119(6): 1740-1744.
- Chassaing, B.A. Darfeuille-Michaud. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1720-1728.
- Deretic, V.B. Levine. Autophagy, immunity, and microbial adaptations. *Cell Host Microbe* 2009; 5(6): 527-549.
- Henderson, P.C. Stevens. The role of autophagy in Crohn's disease. *Cells* 2012; 1(3): 492-519.
- Muzes, G., Z. Tulassay, F. Sipos. Interplay of autophagy and innate immunity in Crohn's disease: a key immunobiologic feature. *World J Gastroenterol* 2013; 19(28): 4447-4454.
- Stappenbeck, T.S., J.D. Rioux, A. Mizoguchi, T. Saitoh, A. Huett, et al. Crohn disease: a current perspective on genetics, autophagy and immunity. *Autophagy* 2011; 7(4): 355-374.
- Xavier, R.J.D.K. Podolsky. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448(7152): 427-434.
- IIBDGC. <http://www.ibdgenetics.org/>. Accessed on June 7th 2015.
- Jostins, L., S. Ripke, R.K. Weersma, R.H. Duerr, D.P. McGovern, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491(7422): 119-124.
- Lees, C.W., J.C. Barrett, M. Parkes, J. Satsangi. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011; 60(12): 1739-1753.
- Tysk, C., E. Lindberg, G. Jarnerot, B. Floderus-Myrhed. 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(7): 990-996.
- Ventham, N.T., N.A. Kennedy, E.R. Nimmo, J. Satsangi. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology* 2013; 145(2): 293-308.
- Qiu, J. Epigenetics: unfinished symphony. *Nature* 2006; 441(7090): 143-145.
- Dupont, C., D.R. Armant, C.A. Brenner. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med* 2009; 27(5): 351-357.
- Aguilera, O., A.F. Fernandez, A. Munoz, M.F. Fraga. Epigenetics and environment: a complex relationship. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 109(1): 243-251.
- Fraga, M.F. Genetic and epigenetic regulation of aging. *Curr Opin Immunol* 2009; 21(4): 446-453.
- Nimmo, E.R., J.G. Prendergast, M.C. Aldhous, N.A. Kennedy, P. Henderson, et al. Genome-wide methylation profiling in Crohn's disease identifies altered epigenetic regulation of key host defense mechanisms including the Th17 pathway. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(5): 889-899.
- Tsaprouni, L.G., K. Ito, J.J. Powell, I.M. Adcock, N. Panchard. Differential patterns of histone acetylation in inflammatory bowel diseases. *J Inflamm (Lond)* 2011; 8(1): 1.
- Leung, C.H., W. Lam, D.L. Ma, E.A. Gullen, Y.C. Cheng. Butyrate mediates nucleotide-binding and oligomerisation domain (NOD) 2-dependent mucosal immune responses against peptidoglycan. *Eur J Immunol* 2009; 39(12): 3529-3537.

33. Takahashi, K., Y. Sugi, A. Hosono, S. Kaminogawa. Epigenetic regulation of TLR4 gene expression in intestinal epithelial cells for the maintenance of intestinal homeostasis. *J Immunol* 2009; 183(10): 6522-6529.
34. Wu, F., M. Zikusoka, A. Trindade, T. Dassopoulos, M.L. Harris, et al. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology* 2008; 135(5): 1624-1635 e1624.
35. Fasseu, M., X. Treton, C. Guichard, E. Pedruzzi, D. Cazals-Hatem, et al. Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2010; 5(10).
36. Chen, X., Y. Ba, L. Ma, X. Cai, Y. Yin, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18(10): 997-1006.
37. Azuara, D., F. Rodriguez-Moranta, J. de Oca, X. Sanjuan, J. Guardiola, et al. Novel methylation panel for the early detection of neoplasia in high-risk ulcerative colitis and Crohn's colitis patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(1): 165-173.
38. IBDcharacter. <http://www.ibdcharacter.eu/>. Accessed on June 7th 2015.
39. Singh, U.P., A.E. Murphy, R.T. Enos, H.A. Shamran, N.P. Singh, et al. miR-155 deficiency protects mice from experimental colitis by reducing T helper type 1/type 17 responses. *Immunology* 2014; 143(3): 478-489.
40. Wang, H., H. Flach, M. Onizawa, L. Wei, M.T. McManus, et al. Negative regulation of Hif1a expression and TH17 differentiation by the hypoxia-regulated microRNA miR-210. *Nat Immunol* 2014; 15(4): 393-401.
41. Huang, Z., T. Shi, Q. Zhou, S. Shi, R. Zhao, et al. miR-141 Regulates colonic leukocytic trafficking by targeting CXCL12beta during murine colitis and human Crohn's disease. *Gut* 2014; 63(8): 1247-1257.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la lecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter [BatnaJMS@gmail.com](mailto:BatnaJMS@gmail.com)  
ou connectez-vous sur le site de la revue : [www.batnajms.com](http://www.batnajms.com)

