JFHOD
Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie & d'Oncologie Digestive
2015

Physiopathologie de la maladie de Crohn: l'indispensable pour le clinicien

Jean-Pierre Hugot

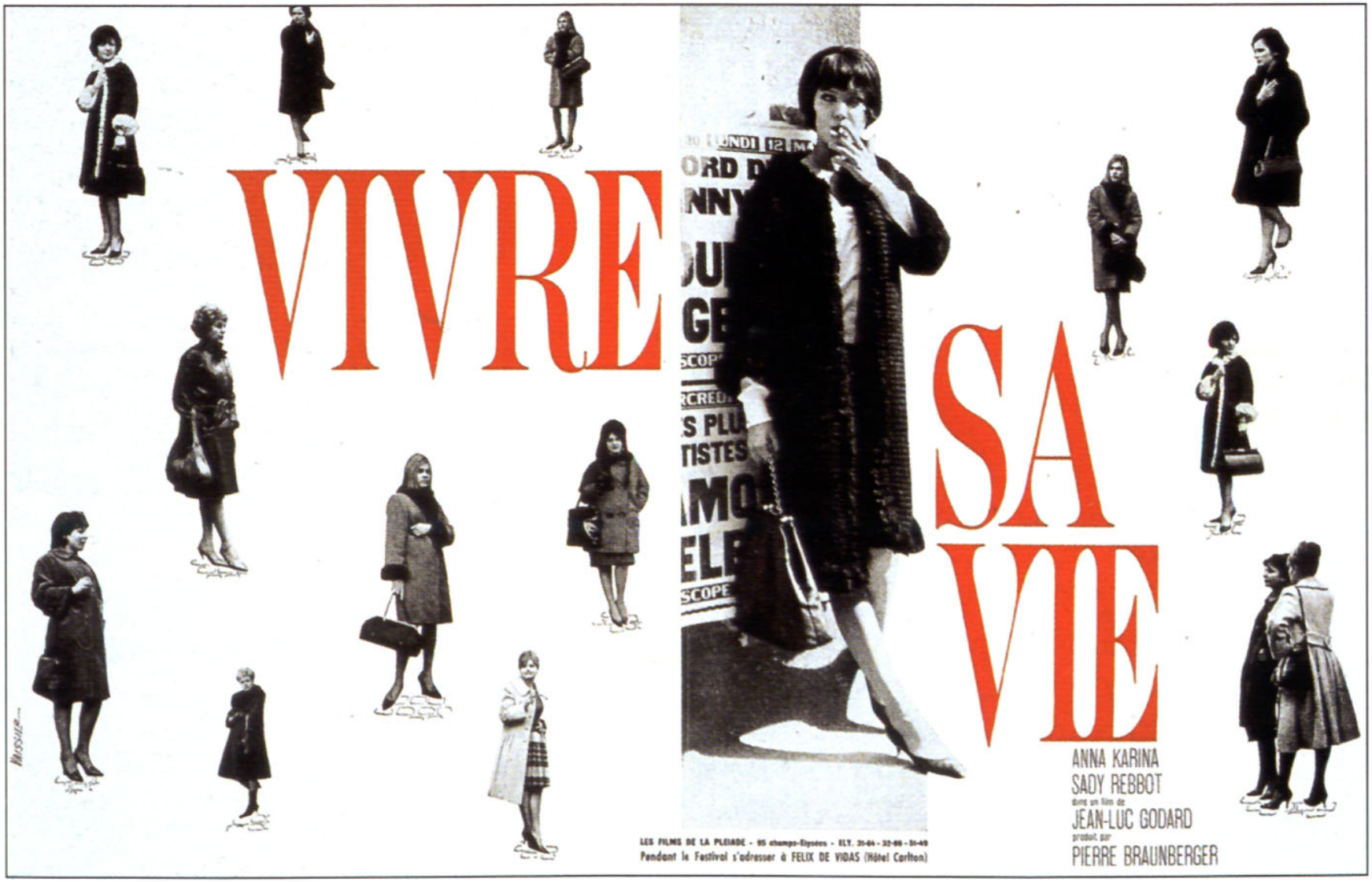
Hopital Robert Debré,Paris

- CONFLITS D'INTERET
- Expertises et financement de congrès:
  - MSD, Abbvie, Biocodex

Environmental Factors and Crohn Disease

Une liste à la Prévert…….

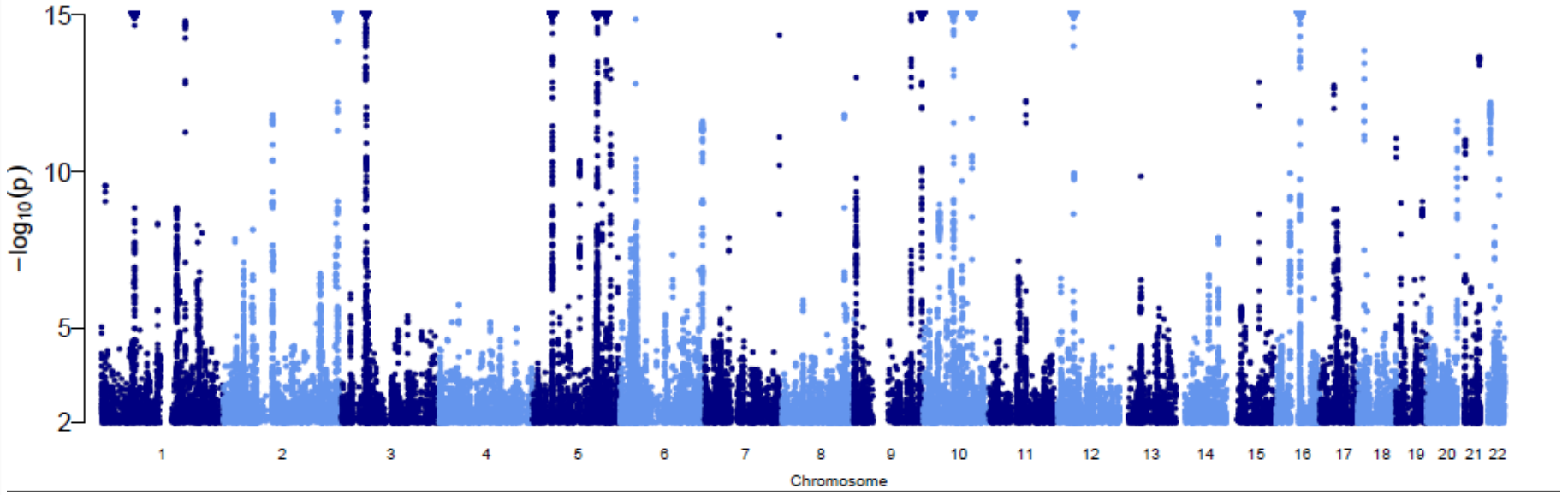
- Sucres raffinés
- Fast-food et Cola
- Microparticules
- Pate dentifrice
- Chewing-Gum
- Margarine
- Fibres
- Levure de boulanger
- Alcool
- Café
- Corn-flakes
- Emulsifiants
- Pathogènes opportunistes
- Mode de vie urbain
- Haut niveau économique
- Eau chaude
- Refrigération
- Infections Périnatales
- Infections dans l'enfance
- Antibiotiques
- Adenoïdectomie
- Atopie
- Allaitement
- Jardin Potager
- Aluminium
- Eau ferrugineuse
- Baignades en rivière
- Ensoleillement
- Evènements de vie
- Contraceptifs
- Tabac


VIVRE
SA
VIE
ANNA KARINA
SADY REBBOT
dans un film de
JEAN-LUC GODARD
produit par
PIERRE BRAUNBERGER
LES FILMS DE LA PLEIADE - 95 champs-Elysées - ELY. 31-64 - 32-60 - 31-40
Pendant le Festival s'adresser à FELIX DE VIDAS (Hôtel Carlton)

Tabac et maladie de Crohn : le sevrage est un objectif thérapeutique.

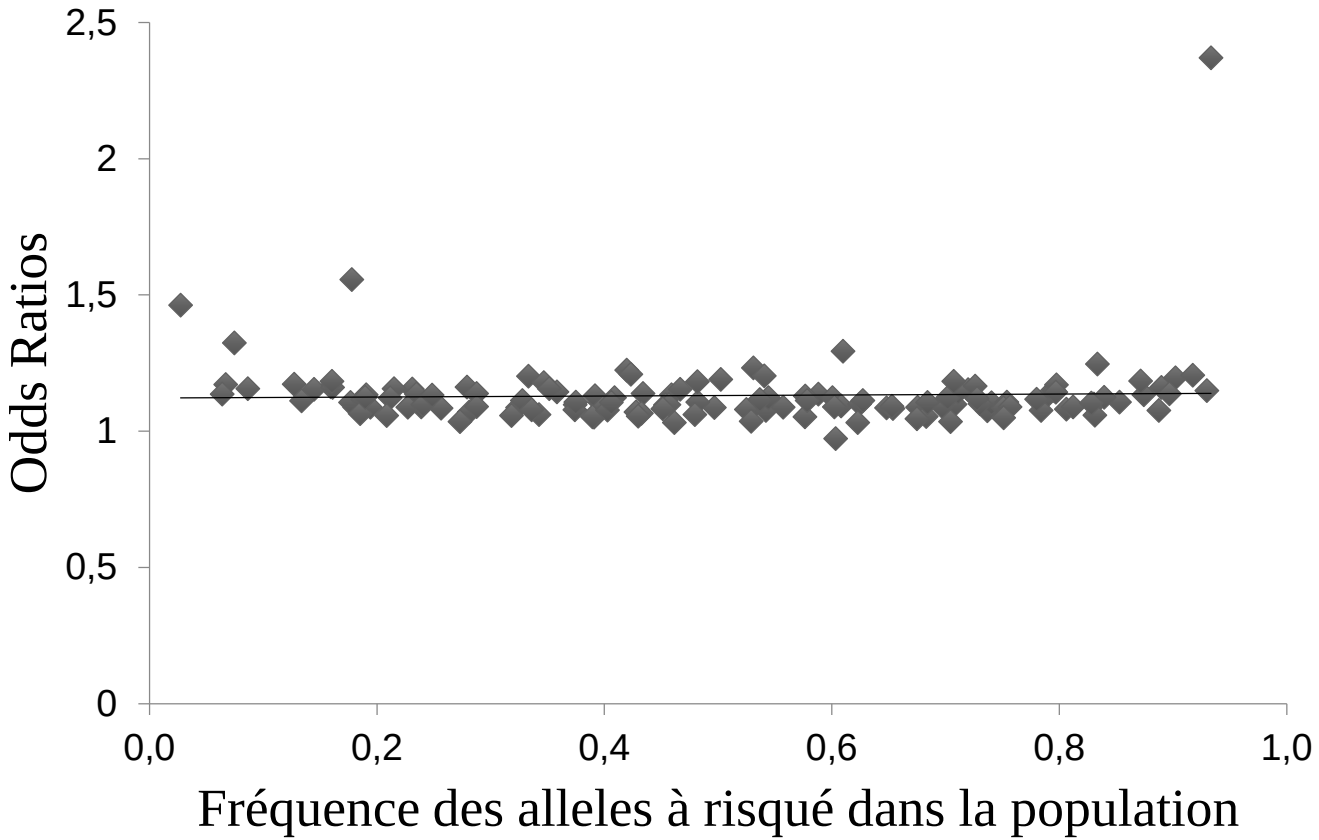
- OR d'environ 2 chez les fumeurs
- OR=1 après 4 ans d'abstinence.
- Evolution plus sévère (rechutes, immunosuppresseurs, fistules, chirurgie)
- Effet démontré du sevrage sur l'évolution.
- Pas de rôle du tabagisme passif
- Pas d'effet du tabac à priser
- Effet inverse dans la RCH!!!

Il existe de très nombreux facteurs de risque génétiques aux MICI. La plupart sont communs à la MC et à la RCH

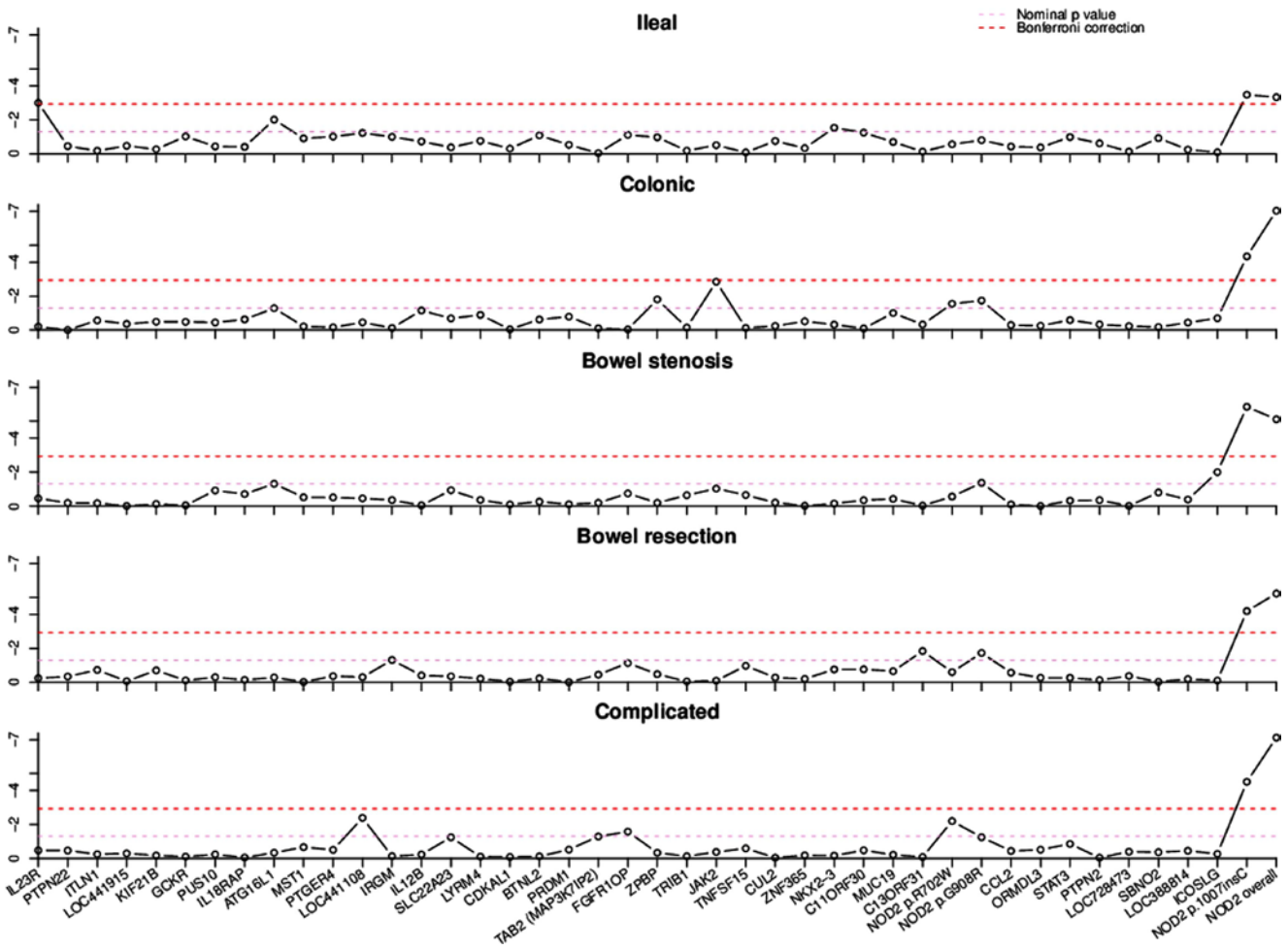


Franke et al. 2010, Jostins et al. 2012

Les facteurs de risque sont très communs dans la population générale. Il ne portent individuellement qu'un très faible risque.

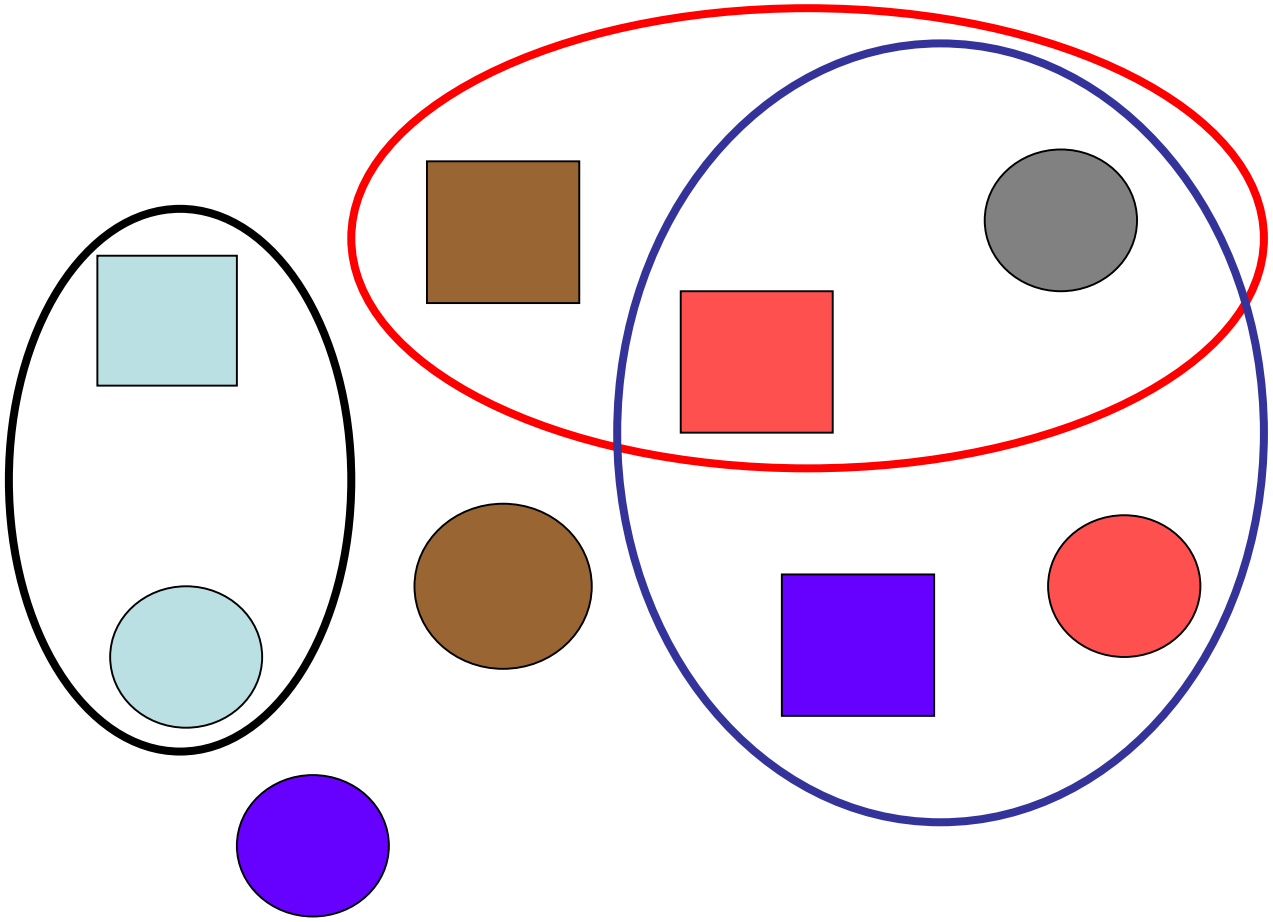


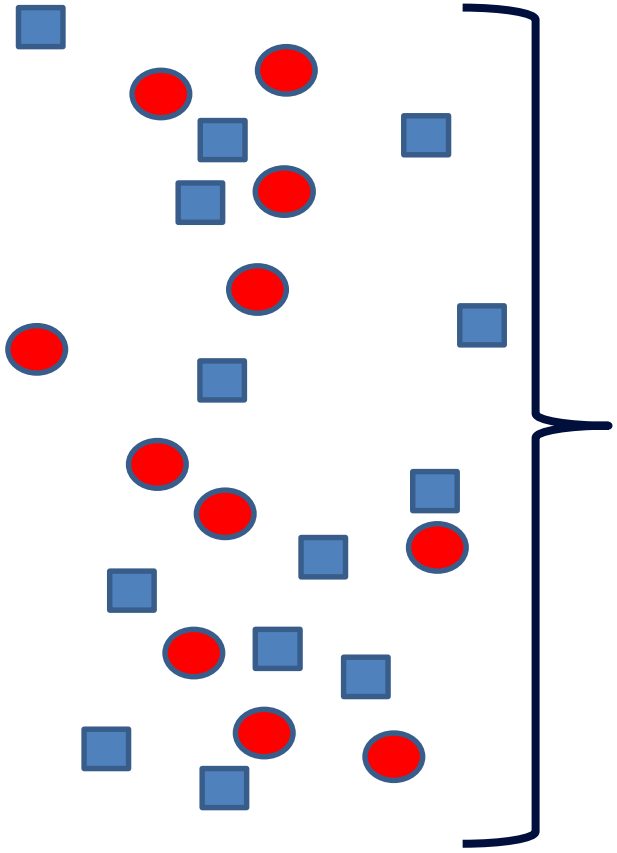
Les facteurs génétiques n'ont pas d'utilité en clinique.



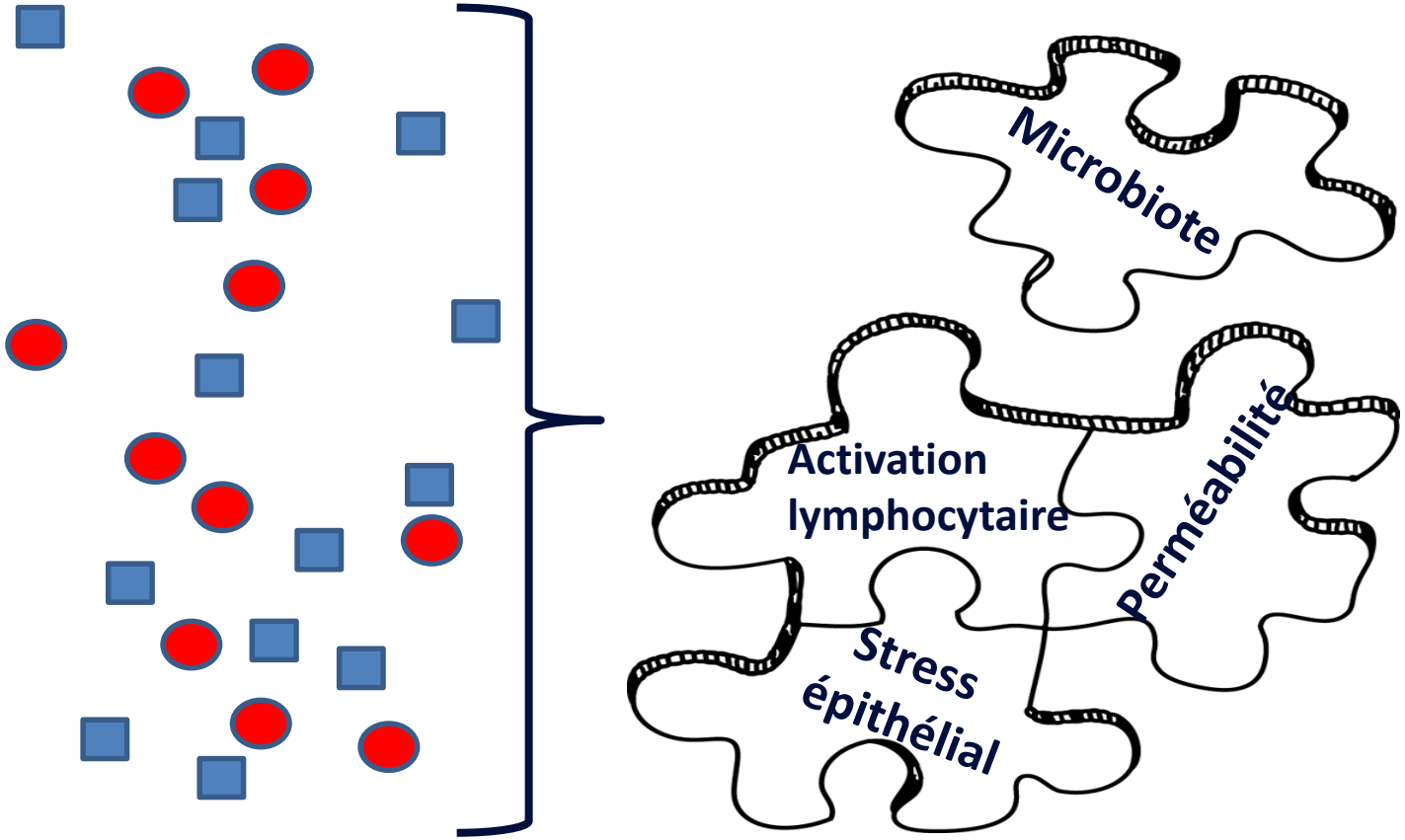
Cleynen I 2013;
Jung C 2013

La maladie résulte d'une combinatoire individuelle de risques. Aucun facteur de risque n'est nécessaire ni suffisant.





Causes distales probabilistes :
Multiples facteurs de risque



Causes distales probabilistes :
Multiples facteurs de risque

Causes proximales déterministes :
Etats fonctionnels prémorbides

Les facteurs de risque génétiques (environnementaux?) participent à des quelques fonctions biologiques clé.

tolérance

Stress du reticulum

phagocytose

activation lymphocytaire

Cellule à mucus

Cellules dendritiques

T_H17/Treg

Cellules de Paneth

Présentation de l'antigène

autophagie

Transport transmembranaire

Médiateurs de l'inflammation

Migration cellulaire

réponse immunitaire innée

Réponse interféron

Espèces réactives de l'oxygène

Barrière épithéliale

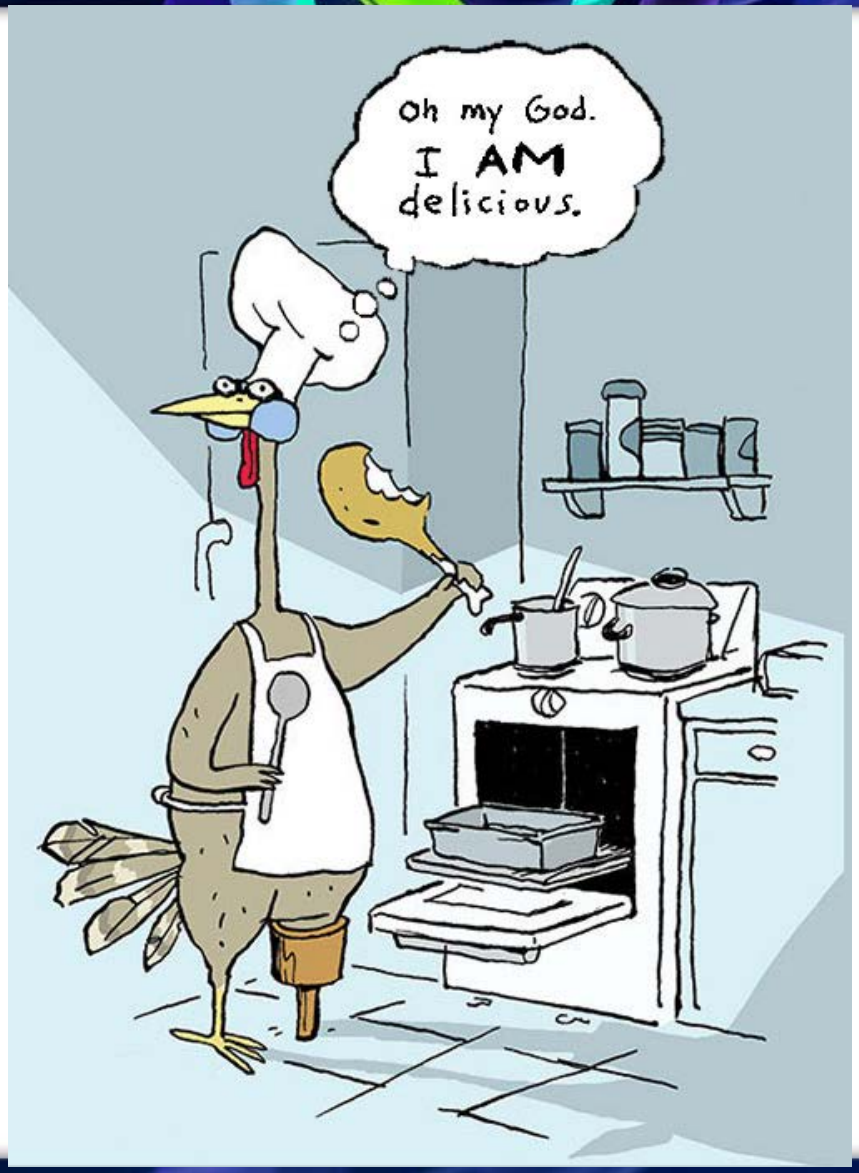
Signalisation NF-kB

Khor 2011

Immunité innée

NOD2, CARD9,
ITLN1, REL,
SLC11A1, FCGR2A

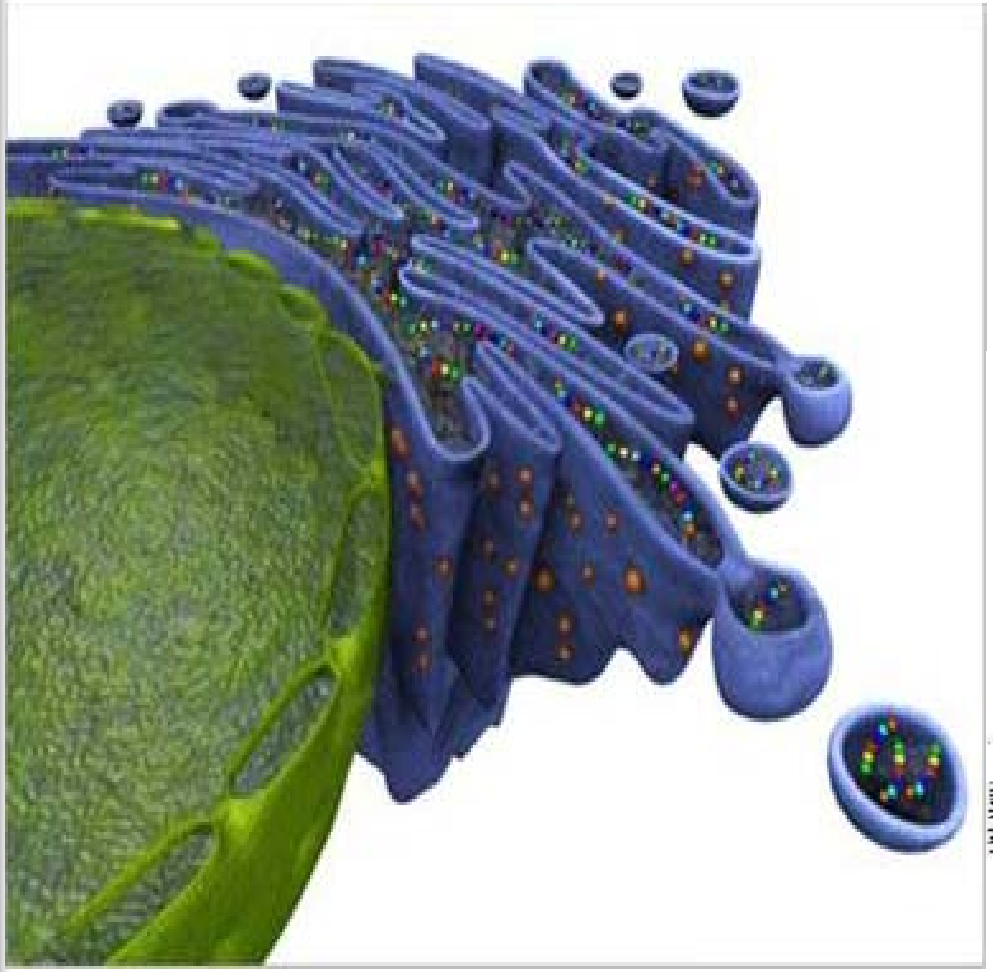
- autophagie

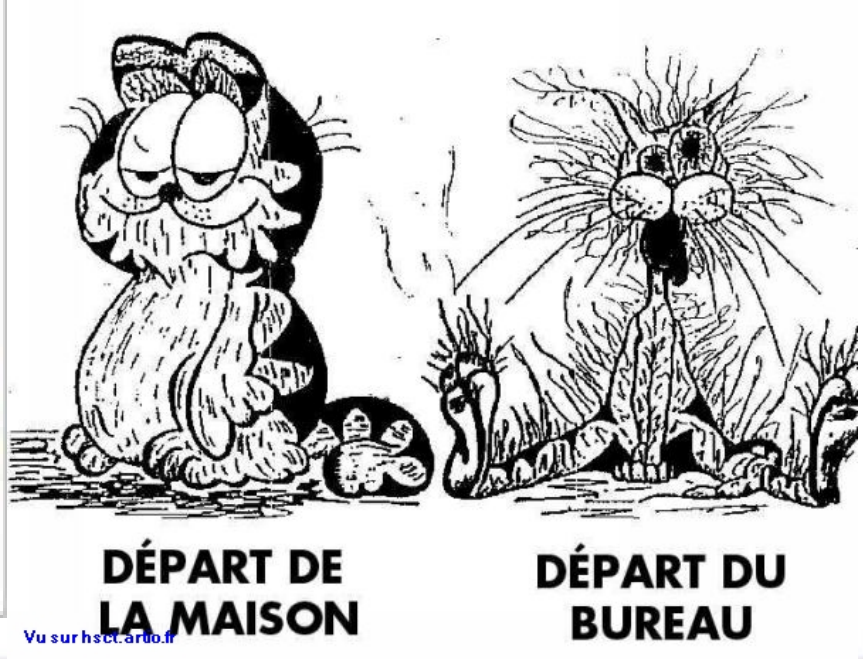


ATG16L1, IRGM, NOD2, LRRK2, DAP, CUL2, PARK7

Réticulum Endoplasmique

Stress du reticulum endoplasmique

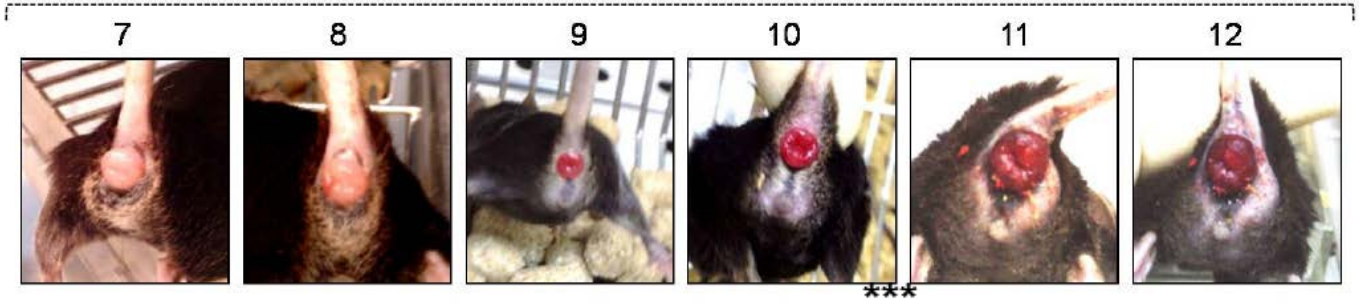


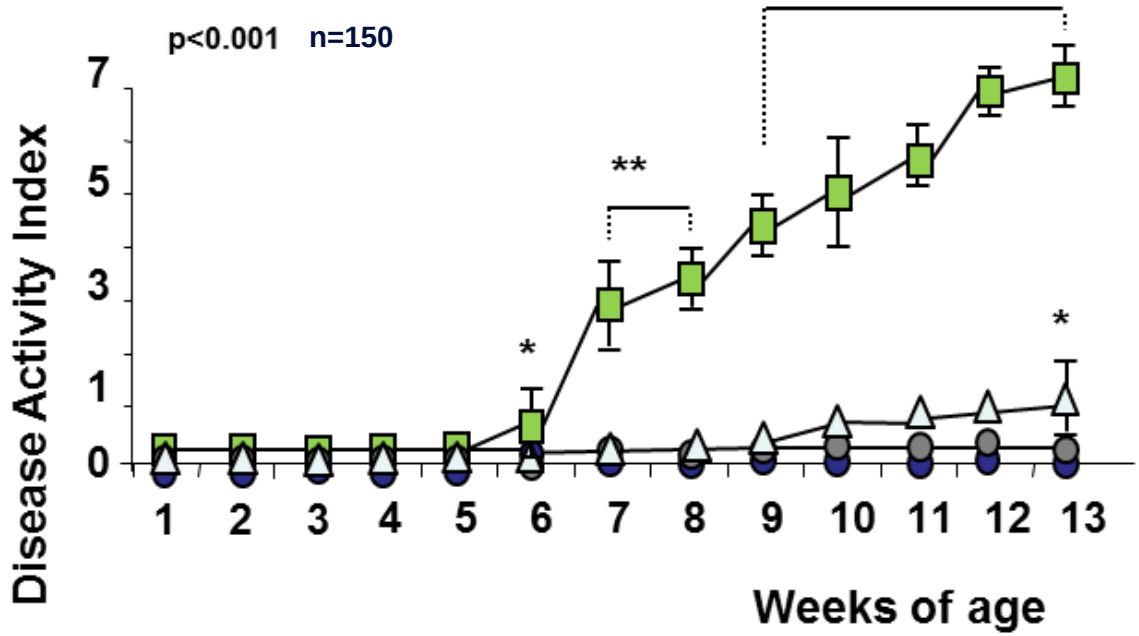


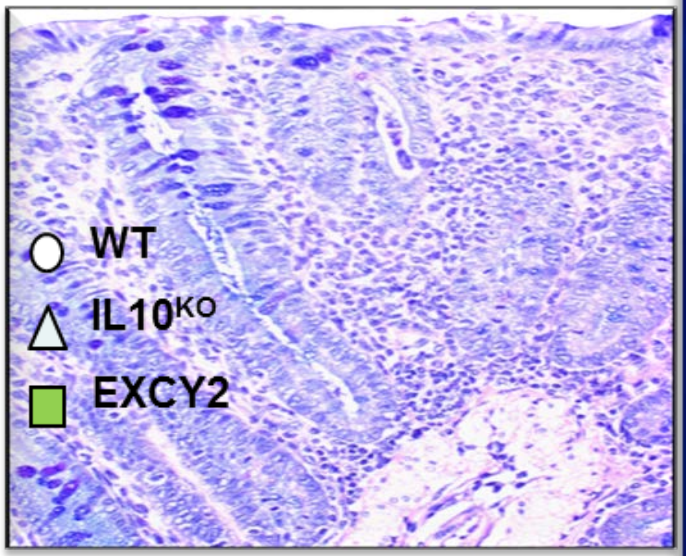
Vu sur hsct.arbo.fr

weeks

Modèle animal de RCH: IL10/NOX1 double KO

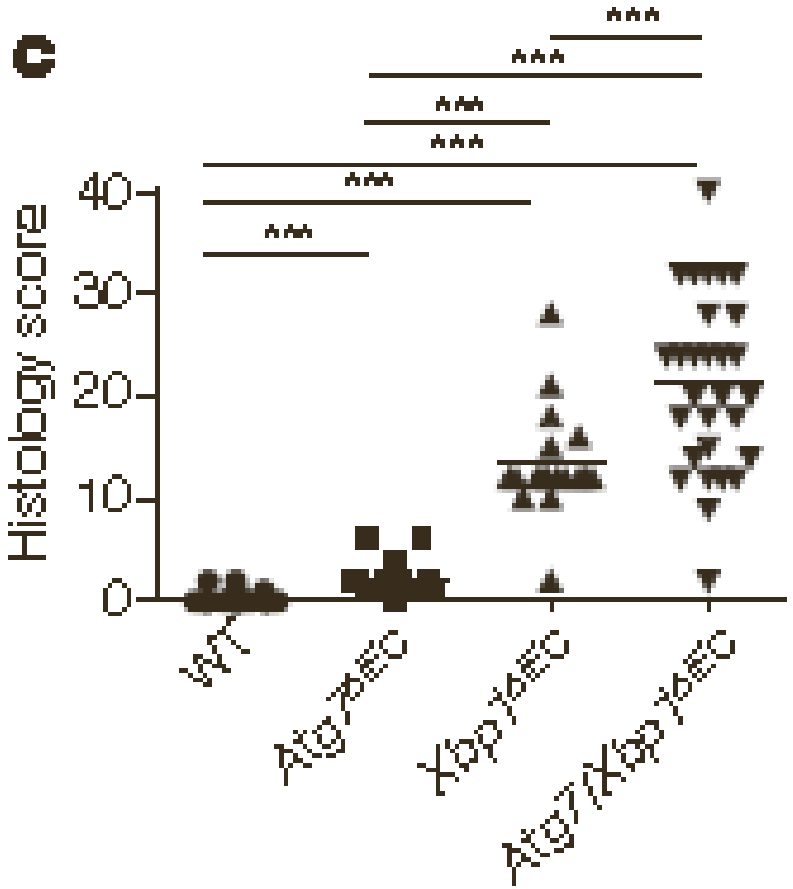






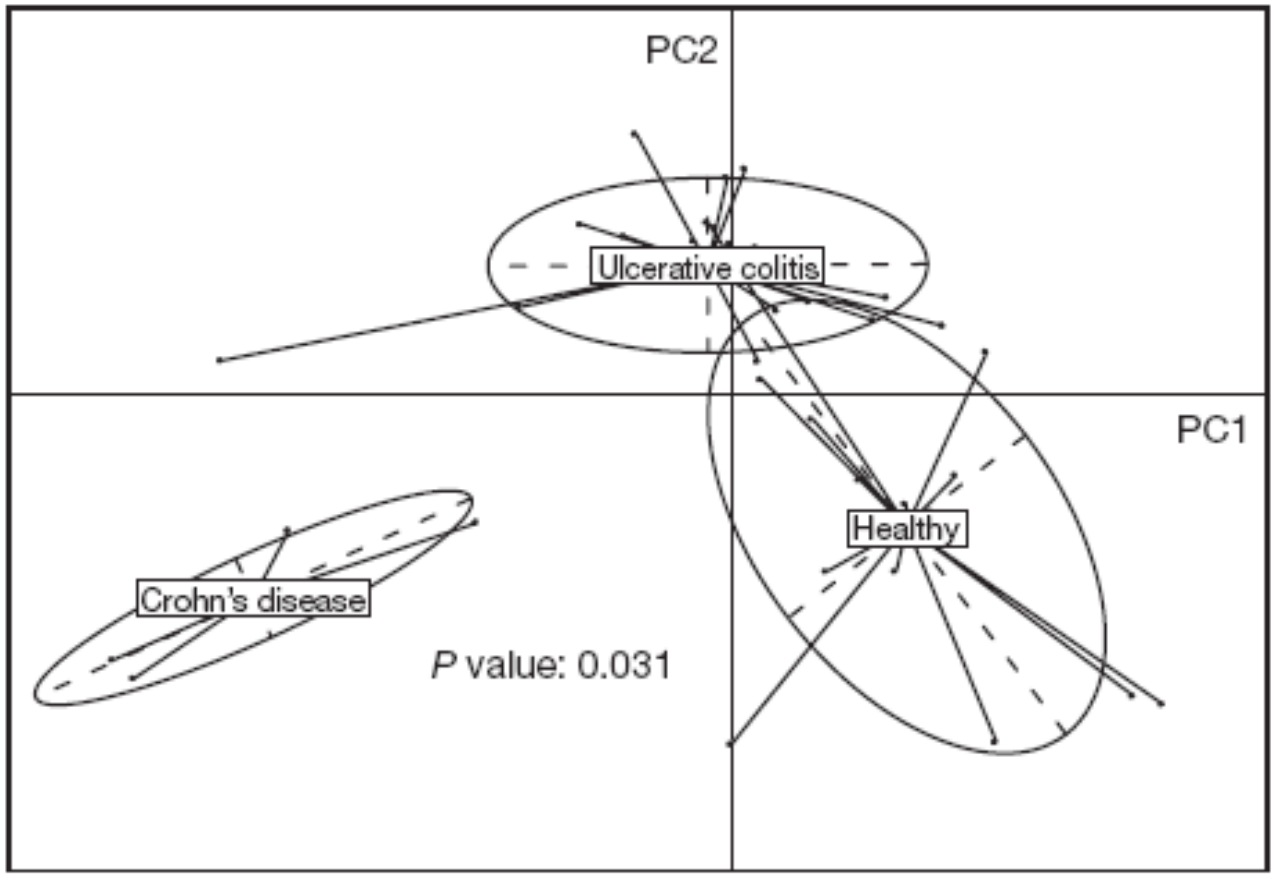
Tréton et al. 2014

Iléite spontanée :
souris avec un déficit de l'autophagie et du stress du reticulum



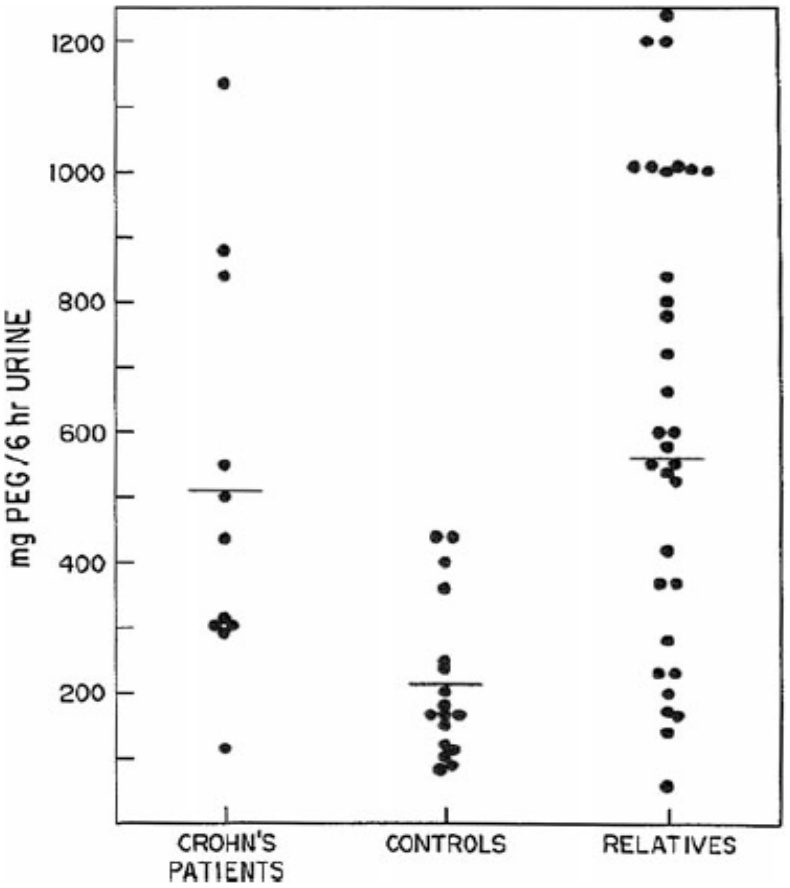
Adolph TE 2013

Dysbiose du microbiote intestinal et MICI



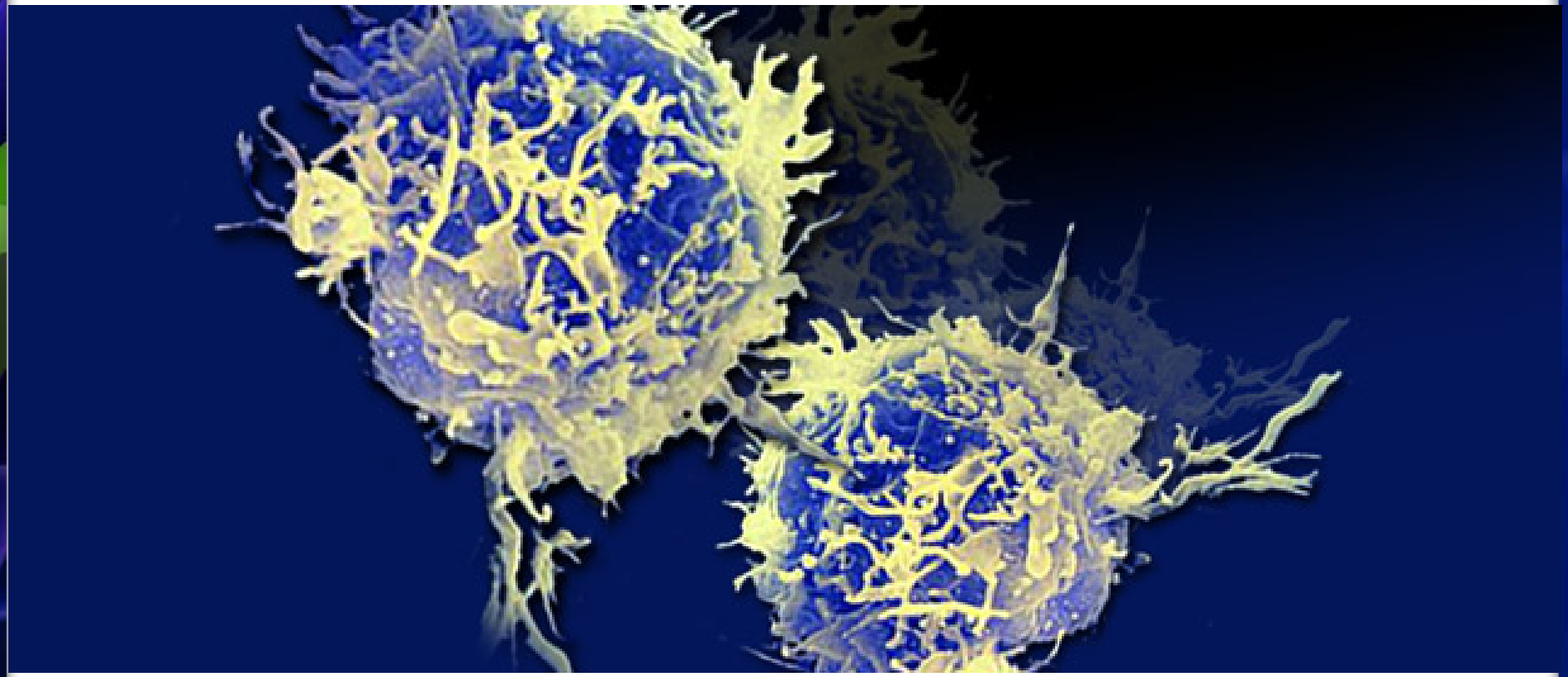
Quin 2010

Barrière intestinale

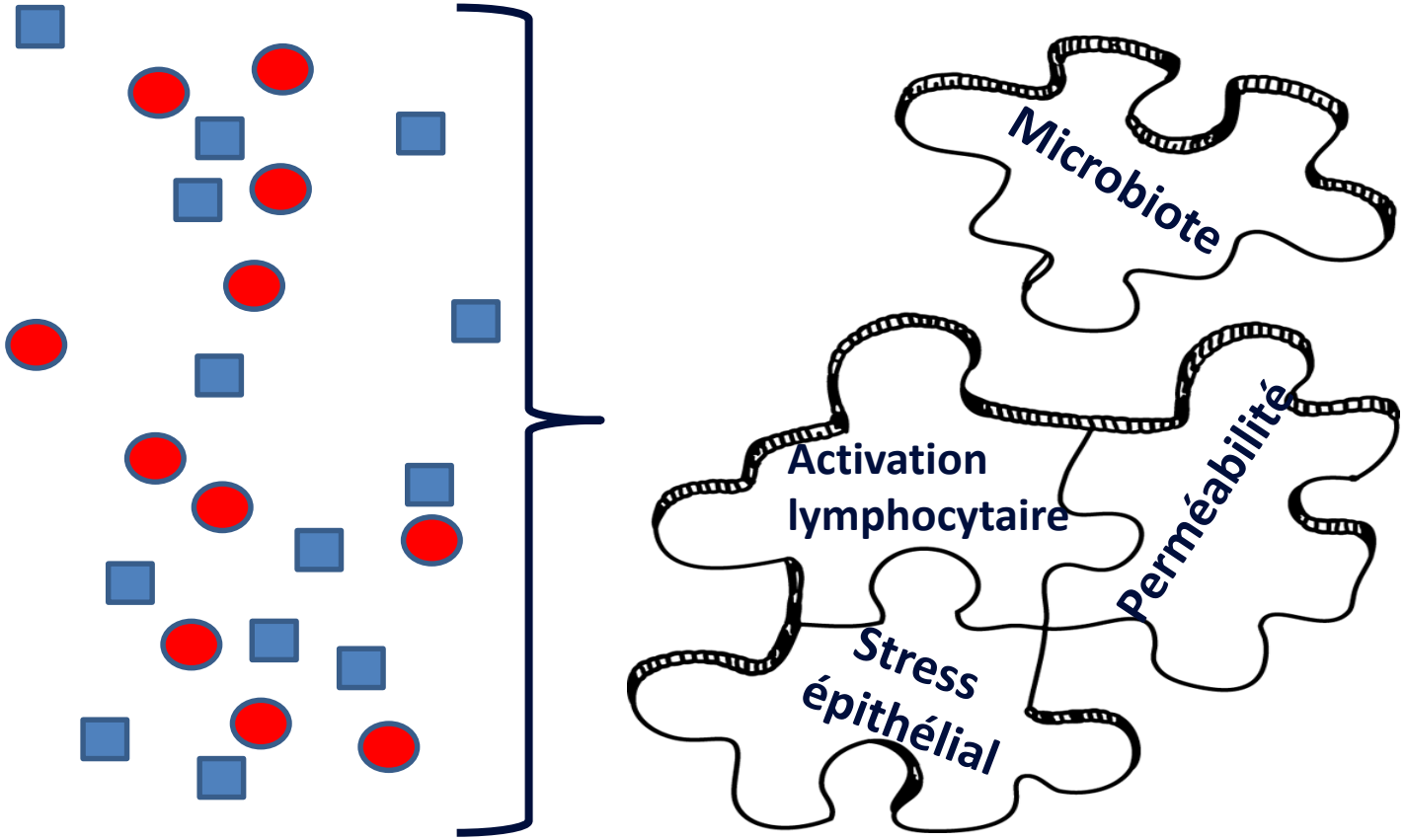


Hollander D 1986

Orientation lymphocytaire TH17



IL23E, JAK2, TYK2, STAT3, ICOSLG, IL21, TNFSF15

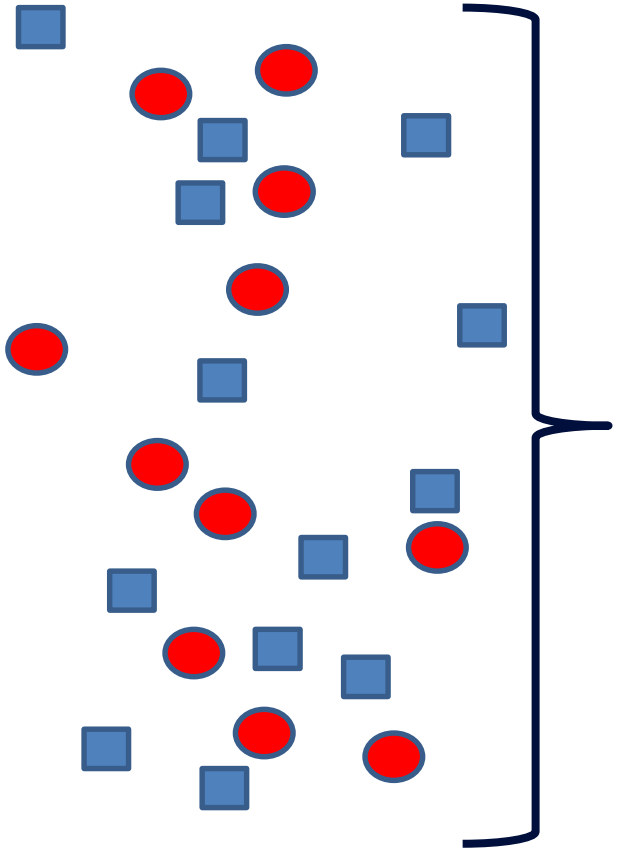


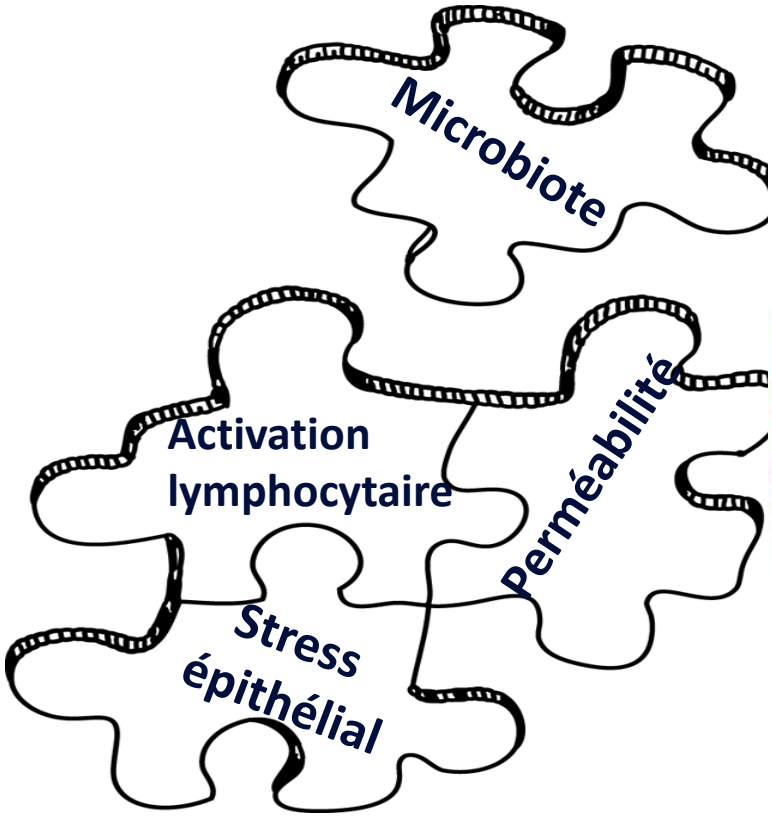
Causes distales probabilistes :
Multiples facteurs de risque

Causes proximales déterministes :
Etats fonctionnels prémorbides

La maladie résulte d'une conjonction d'états fonctionnels de quelques fonctions biologiques (n=12)

Victor JM et al. soumis

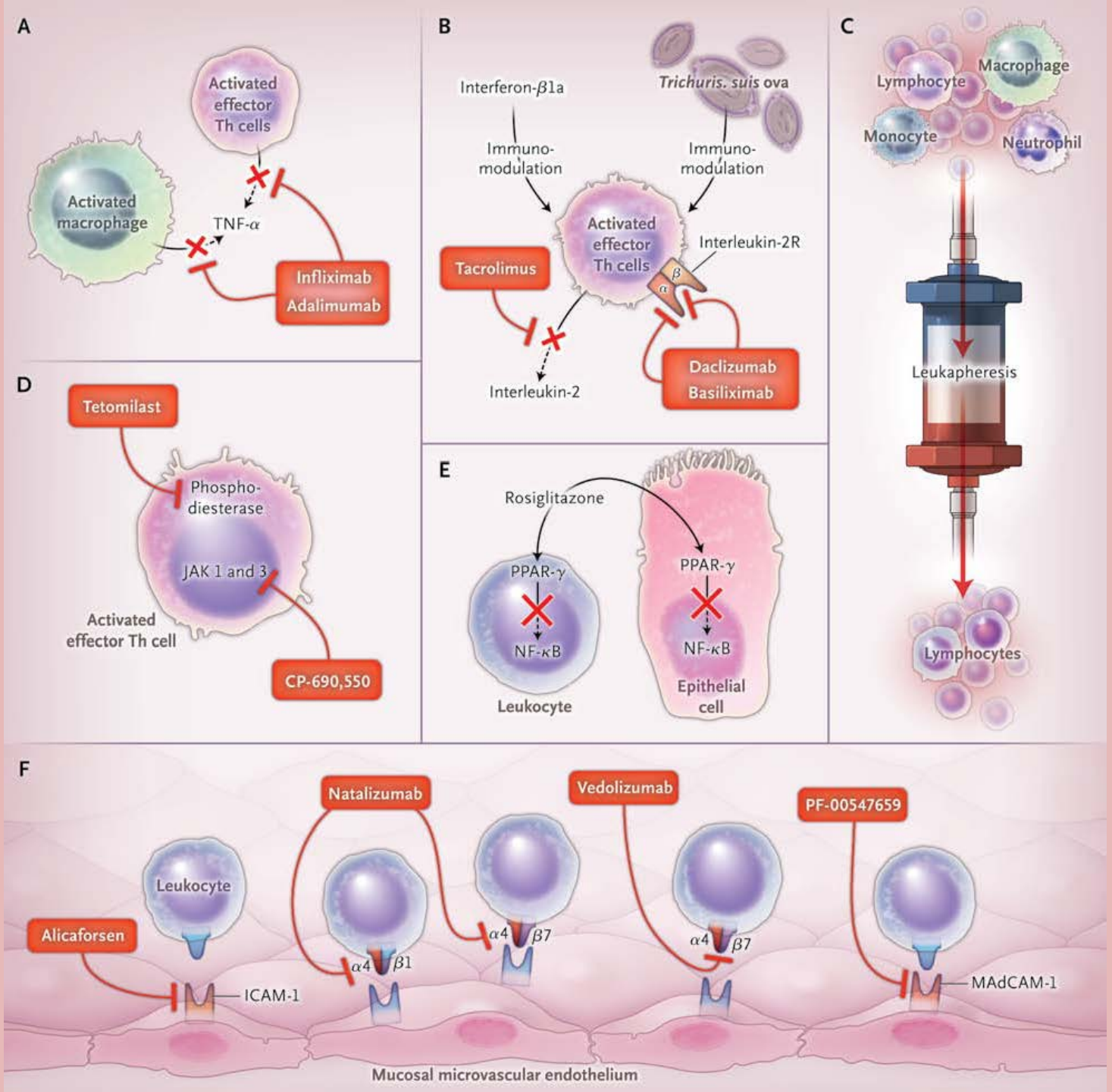




Causes distales probabilistes :
Multiples facteurs de risque

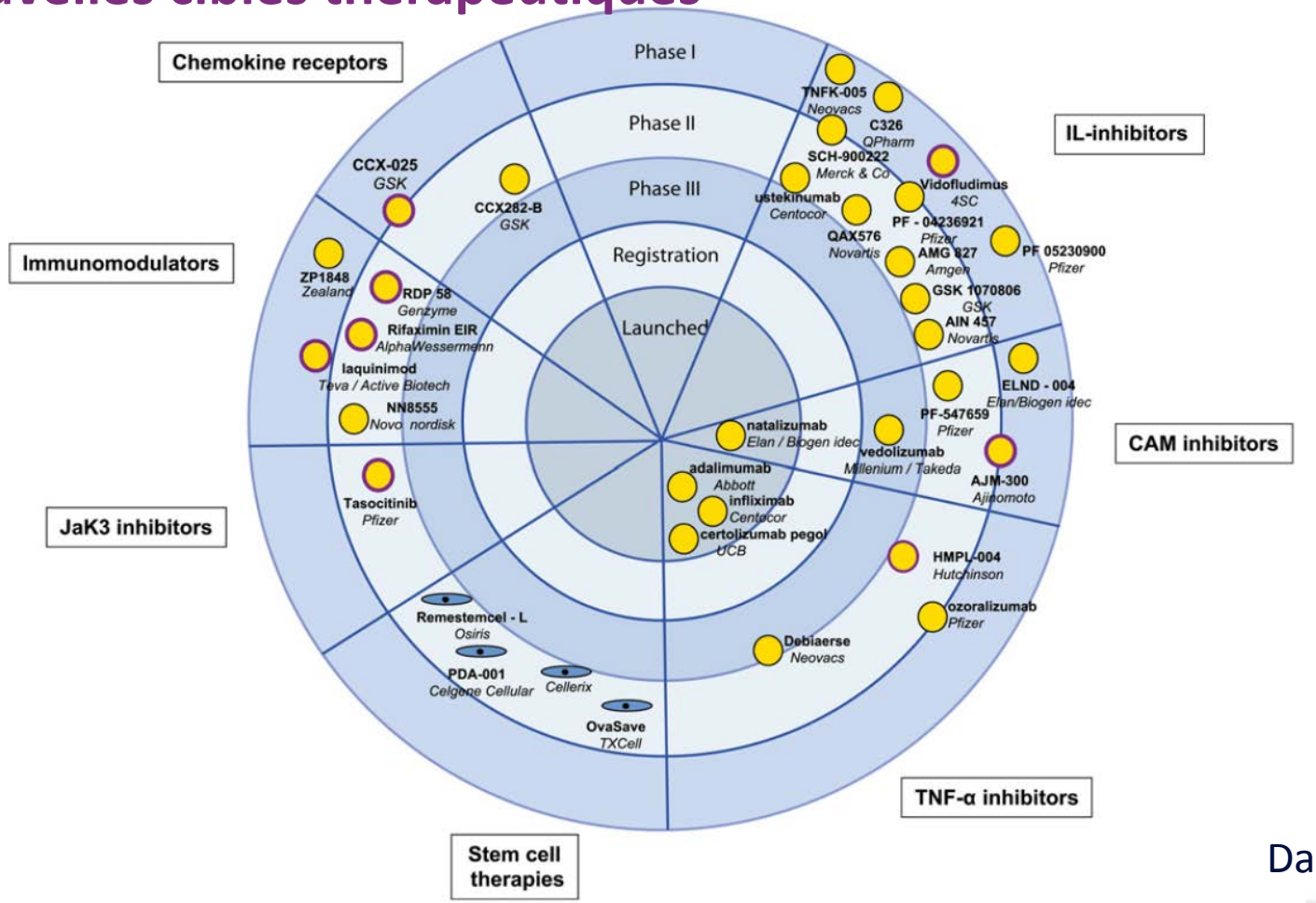
Causes proximales déterministes :
Etats fonctionnels prémorbides

Inflammation



Danese et al 2011

Les fonctions biologiques identifiées peuvent fournir de nouvelles cibles thérapeutiques



Danese 2011

- **POINTS FORTS**
- - Le tabac est le seul facteur environnemental unanimement reconnu, il est conseillé aux malades atteints de maladie de Crohn de s'abstenir de fumer.
- -Il n'y a pas d'indication à rechercher des variations génétiques chez les malades ou leurs apparentés en pratique clinique.
- -Quelques processus biologiques clés apparaissent importants pour les MICI : fonction du microbiote, stress des cellules épithéliales, perméabilité intestinale, activation lymphocytaire T…
- -Cibler ces processus biologiques pourrait être une nouvelle approche thérapeutique alternative aux traitements immuno-suppresseurs et anti-inflammatoires qui sont proposés aujourd'hui.