



# Le tissu adipeux méésentérique : un acteur dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?

Benjamin Bertin, Ph. D

Université Lille 2 – Faculté de Pharmacie - Inserm U995

Journées Francophones de Nutrition, Bruxelles

10 décembre 2014



- **Déclaration d'intérêts de M. : Benjamin Bertin**

- **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

*Non*

*Société(s) : .....*

- **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

*Non*

*Société(s) : .....*

- **Intérêts financiers (actions, obligations)**

*Non*

*Société(s) : .....*

- **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

*Non*

*Société(s) : .....*

- **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

*Non*

*Société(s) : .....*

- **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

*Non*

*Société(s) : .....*

- **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

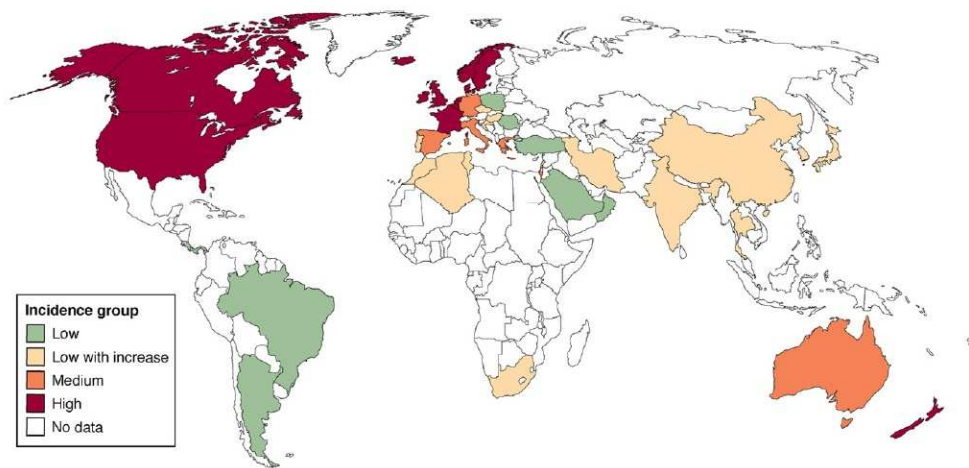
*Non*

*Société(s) : .....*

\* Effacer l'option inadéquate

# Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

- Les MICI sont des affections idiopathiques qui résultent de l'inflammation chronique, intermittente ou continue, d'une partie de la paroi intestinale.
- **Invalidantes** (diarrhées chroniques, douleurs abdominales, rectorragies, amaigrissement, fatigue,...)
- Evoluent par périodes de **poussées** entrecoupées de **rémission**



*Cosne J et al. Gastroenterology 2011 May;140(6):1785-94*

Les MICI sont des maladies des pays industrialisés ! Prévalence moyenne estimée d'environ **200 cas pour 100 000 habitants**

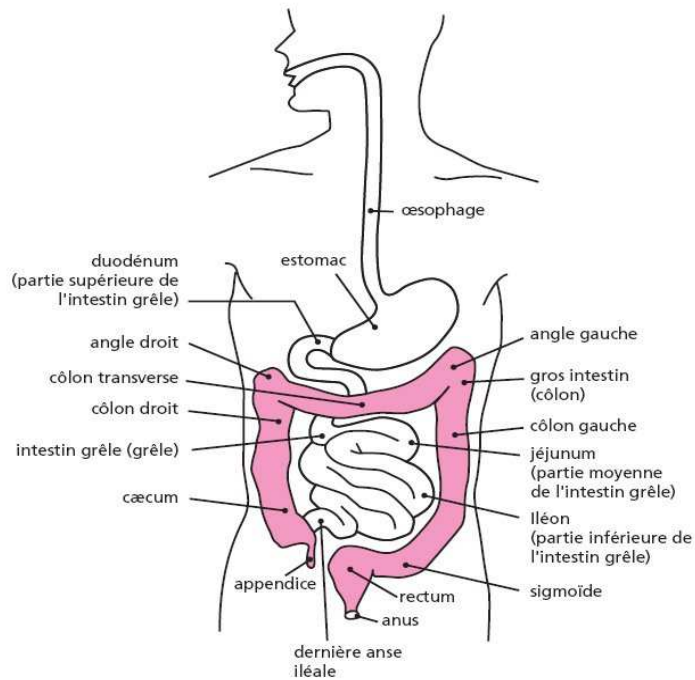
Europe : **2,5 millions de personnes atteintes de MICI**

Les MICI touchent principalement les individus jeunes (25-30 ans)

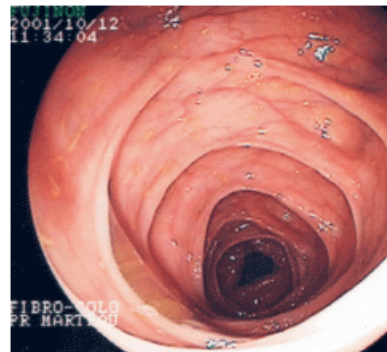
**Rectocolite Hémorragique (RCH) et Maladie de Crohn (MC)**

# La rectocolite hémorragique (RCH)

- Lésions limitées au **rectum** et au **côlon**
- Distribution lésionnelle limitée aux **muqueuses** et **sous-muqueuses**
- Atteinte **diffuse** et **continue** sans intervalle de paroi saine



Sain



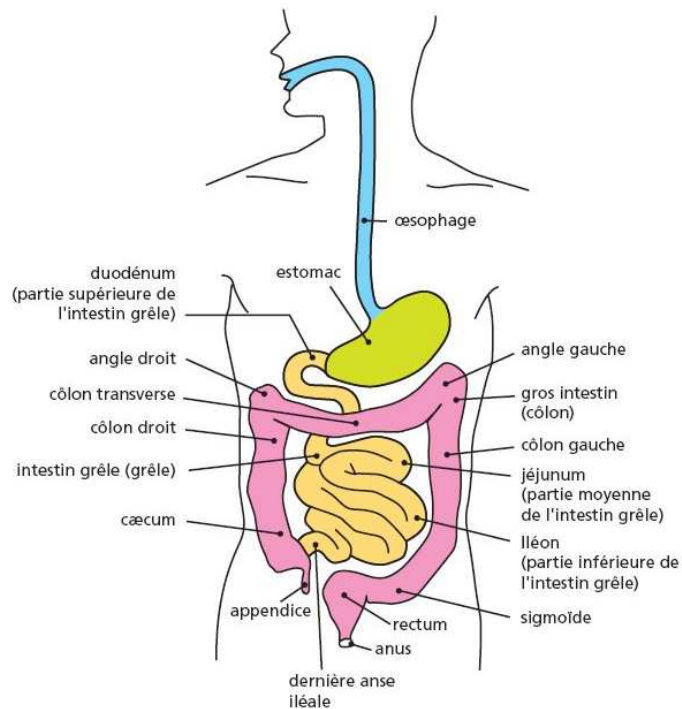
RCH



Complication majeure : ↗ **risque de cancer colorectal**

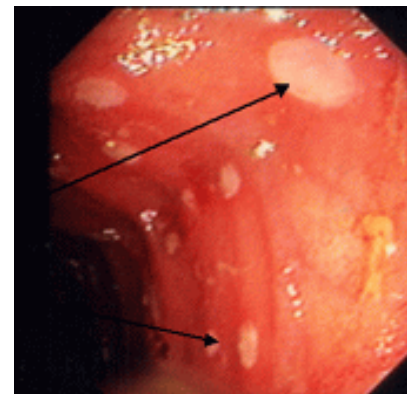
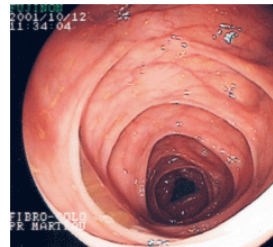
# La maladie de Crohn (MC)

- Décrite pour la 1<sup>ère</sup> fois par le **Dr. Burill B. Crohn** en 1932
- Peut potentiellement atteindre **tous les segments du tube digestif**, de la bouche à l'anus.
- **Lésions discontinues**



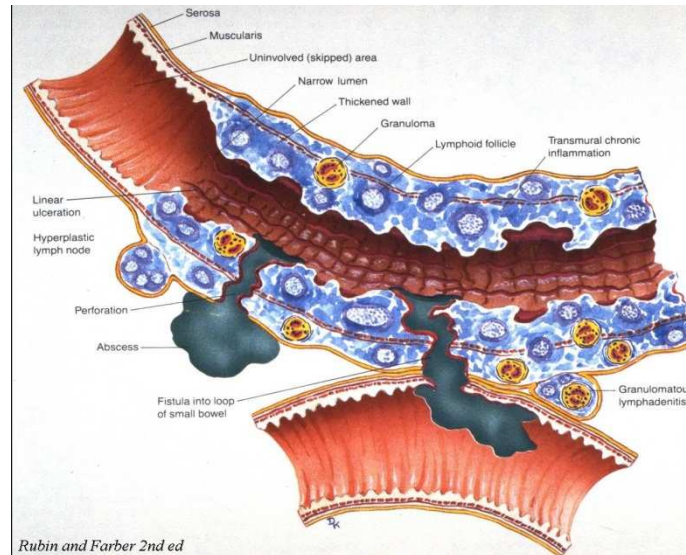
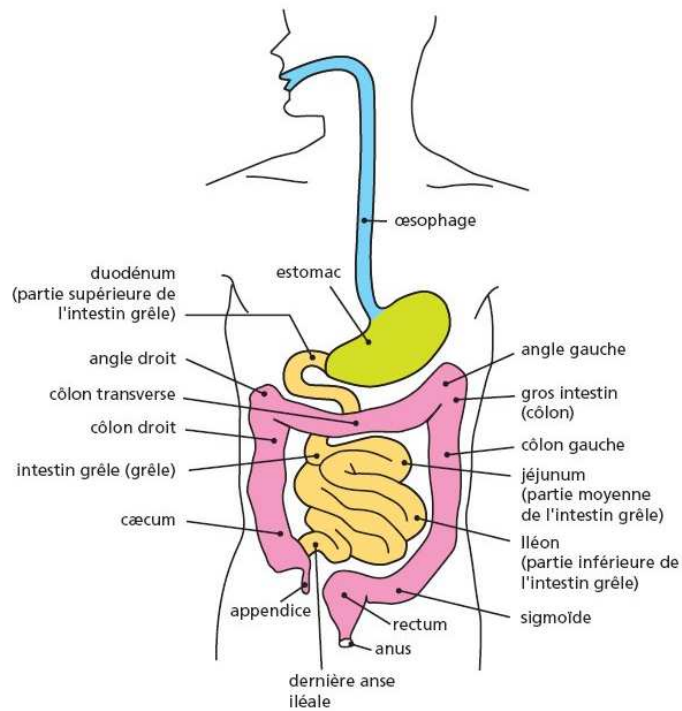
MC

Sain



# La maladie de Crohn (MC)

- Décrite pour la 1<sup>ère</sup> fois par le **Dr. Burill B. Crohn** en 1932
- Peut potentiellement atteindre **tous les segments du tube digestif**, de la bouche à l'anus.
- **Inflammation transmurale**



Perforations

Abcès

Fistules

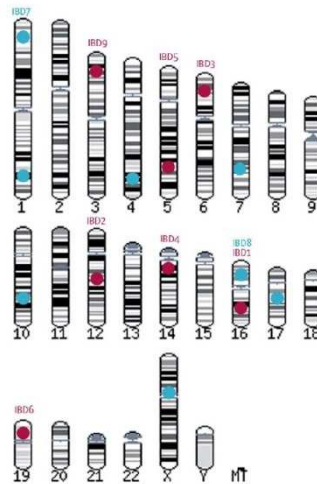
Sténoses



# Les MICI : des pathologies complexes sans étiologie connue

## MICI : pathologies complexes multifactorielles

- ❏ Dérégulation de la réponse immunitaire muqueuse intestinale contre la flore commensale
- ❏ Individus prédisposés génétiquement (161 loci identifiés)
- ❏ Influence de facteurs environnementaux



# MICI : stratégies thérapeutiques

**Traitement d'attaque** : induction d'une réponse et rémission dans la pathologie active

**Traitement d'entretien** de la rémission

**Anti-inflammatoires** : Dérivés salicylés (5-ASA), les corticoïdes.

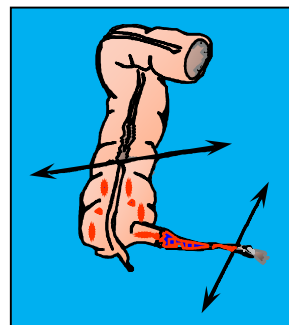
**Immunosuppresseurs** : azathioprine, méthotrexate, ciclosporine.

**Biothérapies** : Anti-TNF, Anti-intégrine  $\alpha 4\beta 7$ , antibiotiques...

Complications

Echec

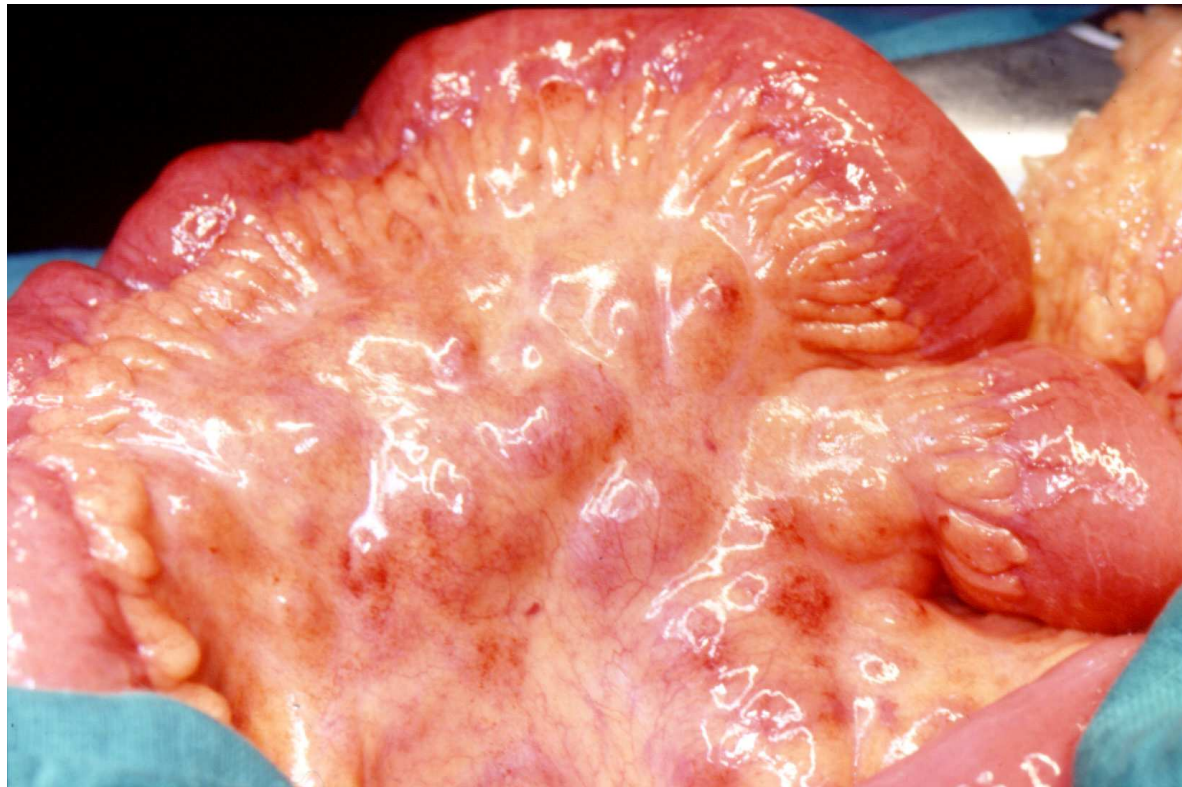
Chirurgie



Pas de traitement curatif



**Le lien entre MC et graisse mésentérique.  
Qu'est-il observé en pratique clinique au cours de la MC ?**

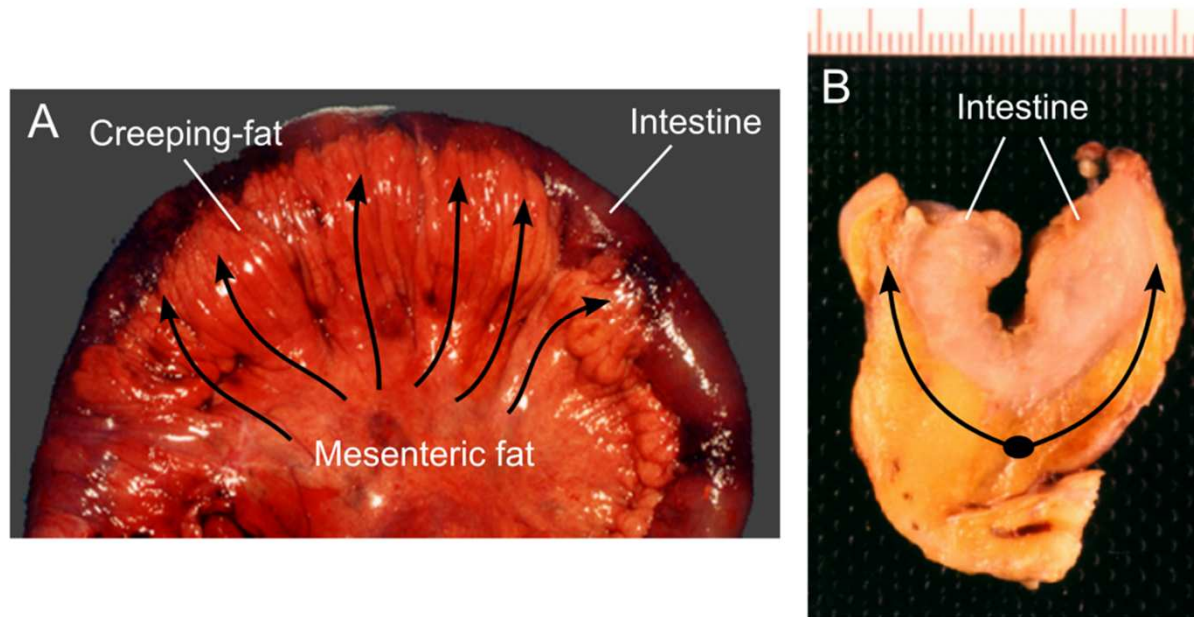


L'histoire commence en salle d'opération...

# Description des anomalies de la graisse mésentérique dans la MC : une vieille histoire

Mentionnées par le Dr. Crohn lui-même en 1932 dans la 1<sup>ère</sup> description de la MC « mesenteric fat abnormality was a characteristic feature and a consistent symptom of the disease » <sup>1</sup>

1. Crohn BB et al. Regional ileitis: a clinical and pathological entity. JAMA 1932;99:1323-9.



Hypertrophie du tissu adipeux mésentérique au cours de la MC  
« **Fat wrapping** » ou « **creeping fat** »

Drouet M et al. Nutrition 28 (2012) 113-117

## Prévalence des anomalies du tissu adipeux mésentérique : le fat wrapping (FW) est une caractéristique de la MC

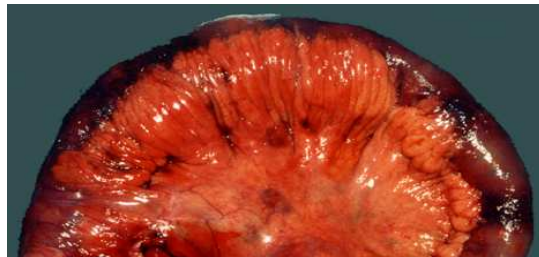
Diagnosis	n	FW +
Ischaemia	77	0
<b>CD</b>	<b>58</b>	<b>31 (54%)</b>
Meckel	25	0
Carcinoma	21	0
Lymphoma	13	0
Perforation	11	0
Radiation ent.	5	0
Carcinoid	4	0
Other	11	0

- Revue rétrospective sur 225 résections de l'intestin grêle
- FW chez 54% des MC et jamais observé dans d'autres pathologies

*Sheehan AL et al. Br J Surg 1992;79:955-8*

# Prévalence des anomalies du tissu adipeux mésentérique : le fat wrapping (FW) est une caractéristique de la MC

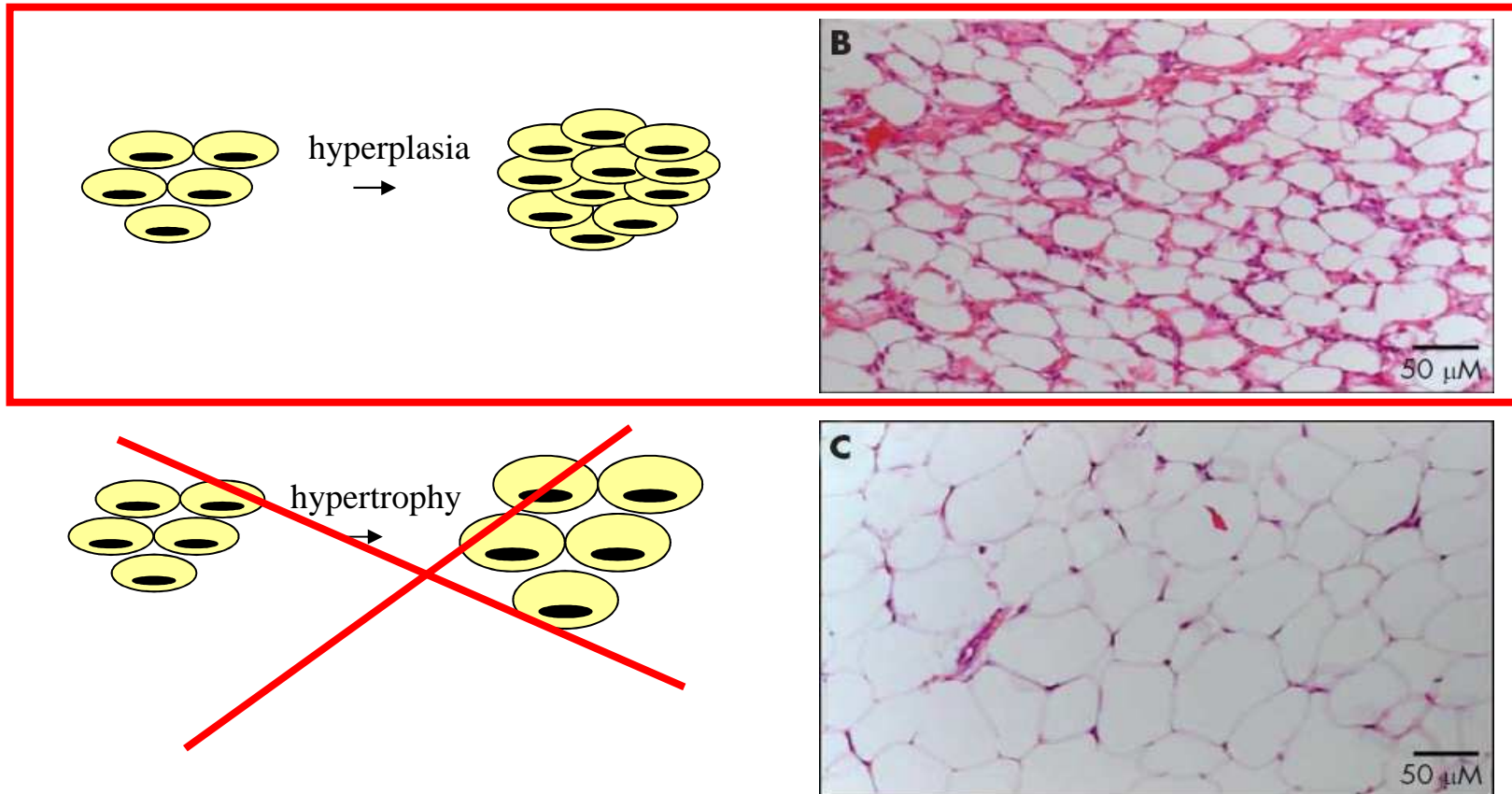
	Grêle (n=16)	Côlon (n=11)
Fat-wrapping	12	7
<b>Pathologie corrélée</b>		
• Ulcérations muqueuses	12	6
• Inflammation transmurale	11	6
• Granulomes	8	3
• Sténoses	10	3
• Fibrose	12	7



Sheehan AL et al. Br J Surg 1992;79:955-8

# Caractéristiques histologiques du *creeping fat*

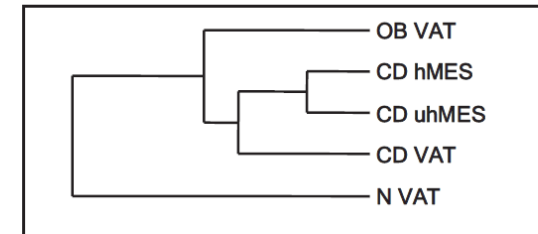
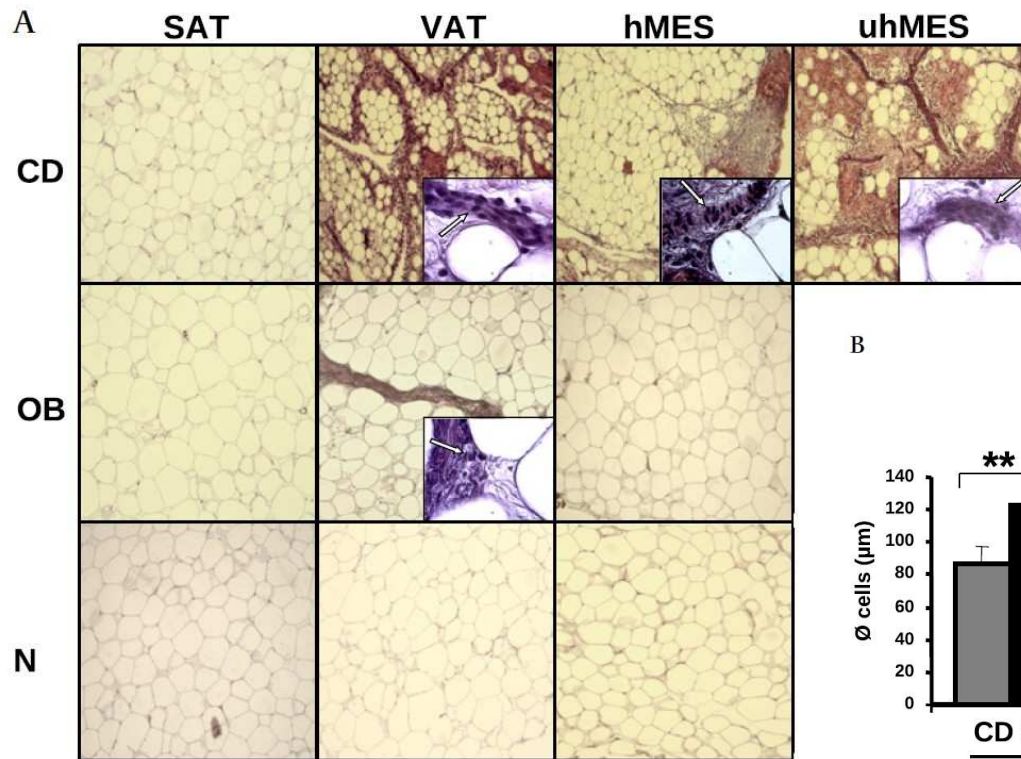
- Hyperplasie
- Infiltration par des cellules inflammatoires et fibrose



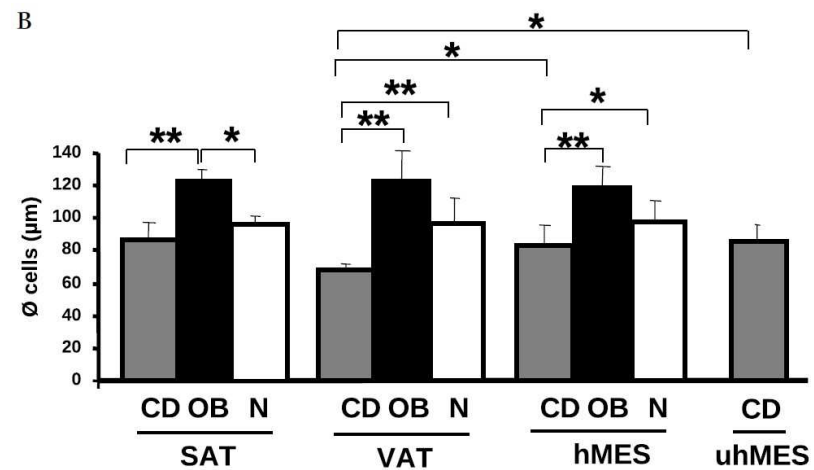
Peyrin-Biroulet L. et al. Gut 2007;56:577–583



# Caractéristiques histologiques du *creeping fat*



**Figure 3** Clustering of global gene expression of adipocytes isolated from intra-abdominal adipose tissue depots of patients with OB, CD and N. CD, Crohn's disease; OB, obesity; N, normal weight.

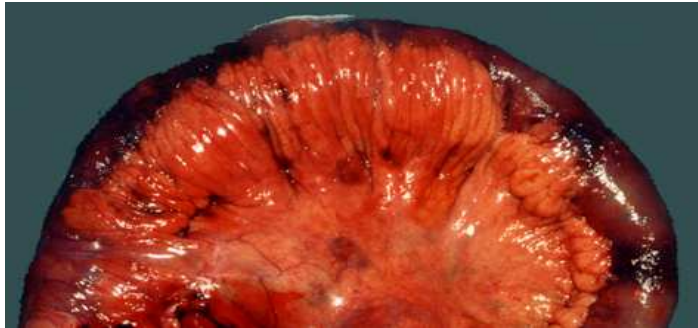


Zulian A et al. Gut 2012;61:86-94



# Rôle(s) du *creeping fat* dans la MC ?

*Creeping fat*



Lésions



?

Burrill B. Crohn



# Fonctions inflammatoires du tissu adipeux mésentérique au cours de la MC ?

**Table 3** Spearman rank correlations coefficients (and p values) between endoscopy, histology, C reactive protein (CRP), and parameters of Crohn's disease (CD) activity at computed tomography scan

	Rutgeerts' score (n = 143)	Histological score (n = 121)	CD duration (n = 143)	CRP (n = 97)
TI	0.39 (<0.001)	0.38 (<0.001)	-0.04 (0.67)	0.06 (0.53)
TI ratio	0.35 (<0.001)	0.34 (<0.001)	-0.09 (0.29)	0.14 (0.16)
Comb sign	0.39 (<0.001)	0.29 (0.002)	-0.11 (0.018)	0.26 (0.012)
Fat density	0.33 (<0.001)	0.22 (0.016)	-0.02 (0.77)	0.36 (<0.001)

TI, terminal ileal attenuation; TI ratio, the ratio of terminal ileal attenuation to normal distended ileum.

Indice de Rutgeerts : score endoscopique de gravité – récurrence chirurgicale

**Le dépôt de tissu adipeux mésentérique au cours de la MC corrèle avec des marqueurs d'activité de la maladie**

Colombel JF et al. Gut 2006;55:1561-1567

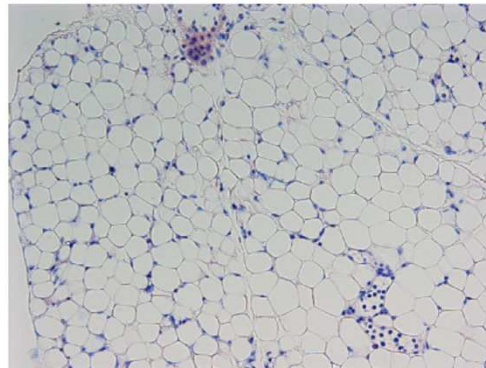
# Le tissu adipeux est immunologiquement actif

## Hormones-like adipokines

Leptin	Chemerin
Adiponectin	Vaspin
Resistin	Omentin
Visfatin	Apelin

## Cytokines and Chemokines

TNF	IL-10
IL1-1beta	IL-17
IL-1 Ra	IL-18
IL-4	IL-25
IL-6	IL-33
IL-8 (CXCL8)	TGFbeta
Eotaxin (CCL11)	RANTES (CCL5)
IP-10 (CXCL10)	GROalpha (CXCL1) and GRObeta (CXCL2)
Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1 or CCL2)	
Monocyte chemoattractant protein-2 (MCP-2 or CCL8)	
Monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3 or CCL7)	
Macrophage migration inhibitory factor (MIF)	
Macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 or CCL3)	



## Acute-phase proteins

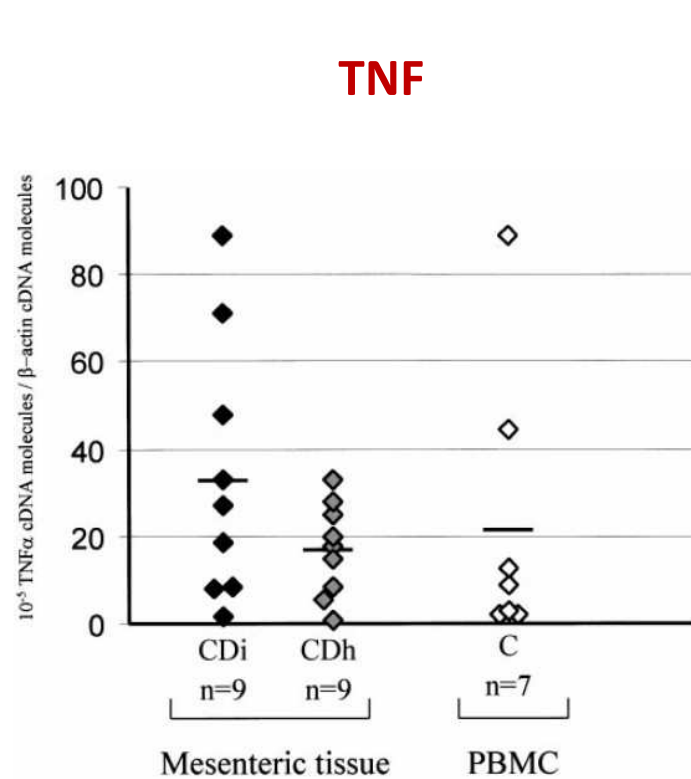
C-reactive protein (CRP)  
Orosomucoid  
Haptoglobin  
Serum amyloid protein (SAA)  
SAA3

## Others

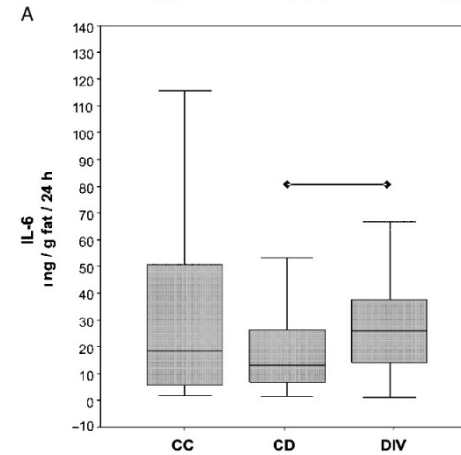
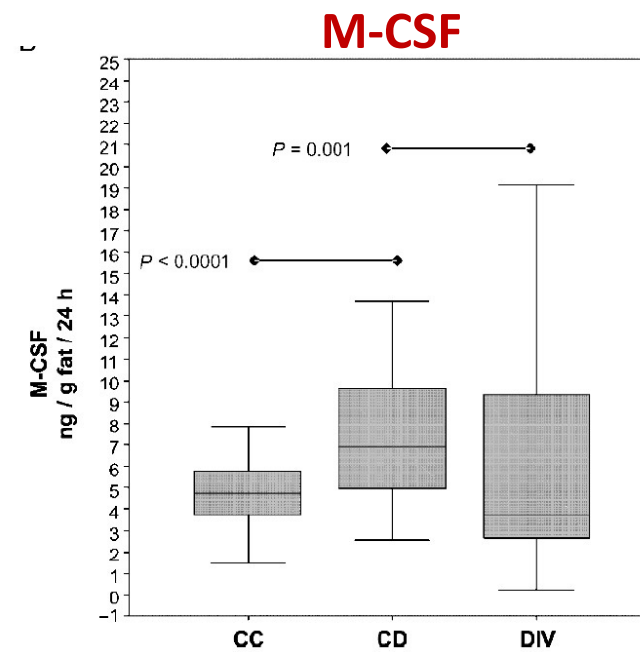
APRIL (A proliferation inducing ligand)  
Complement system proteins (C3a, C1q, factor B, Factor H)  
Alpha-defensin 1  
Alpha-defensin 2  
Alpha-defensin 3  
Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)  
Granulocyte M-CSF (GM-CSF)  
Vascular endothelial growth factor (VEGF)  
Hepatocyte growth factor (HGF)  
Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)

*Drouet M et al. Nutrition 28 (2012) 113–117*

# Le tissu adipeux mésentérique au cours de la MC produit des cytokines



**Figure 3.** Individual values and means (*horizontal bar*) of TNF- $\alpha$  cDNA molecules per molecule of  $\beta$ -actin cDNA in the mesenteric tissues of 9 patients with CD contiguous to involved intestine (CDi) or healthy intestine (CDh) and in PBMCs stimulated by lipopolysaccharide isolated from 7 patients with CD (C).



Desreumaux P. et al. *Gastroenterology* 1999;117:73–81

Paul G. et al. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:471–477

# Le tissu adipeux mésentérique au cours de la MC produit des adipocytokines

## Leptin

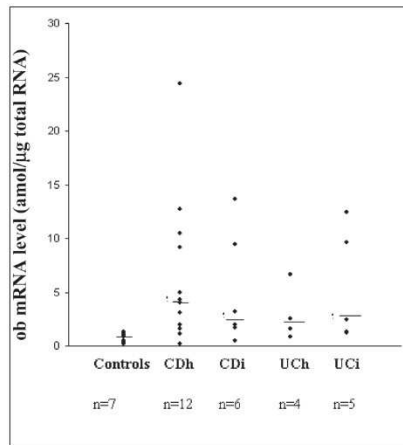
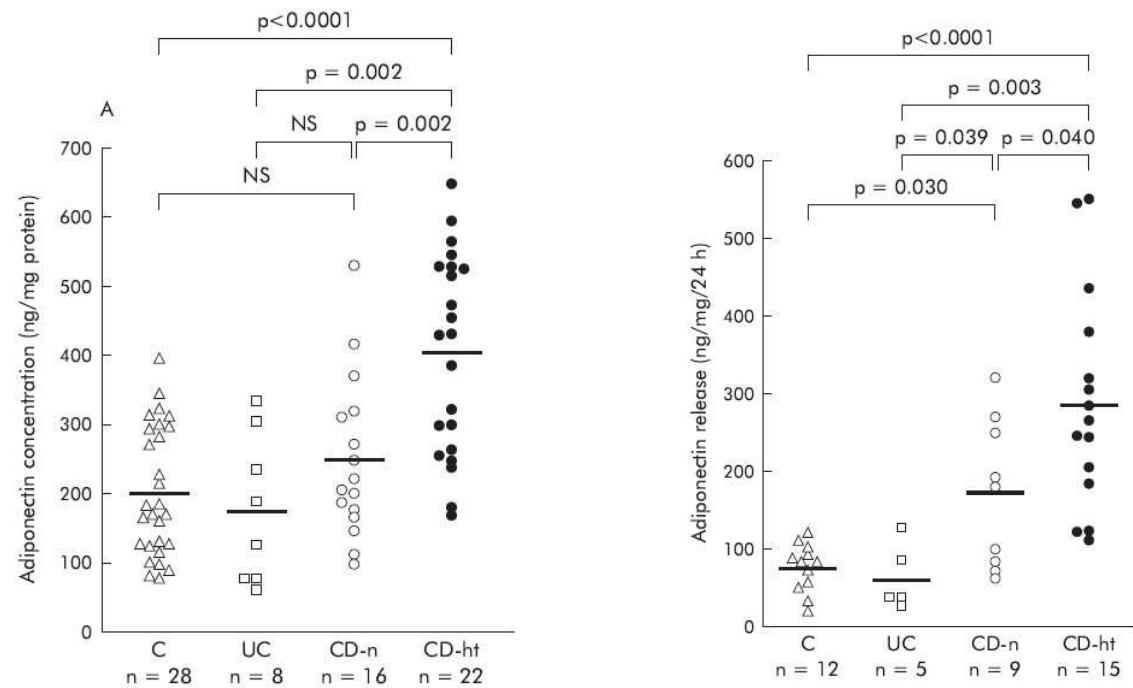


Fig. 2 – Individual values and medians (horizontal bars) of leptin mRNA level (amol/μg total RNA) in mesenteric tissues of 7 controls, 12 patients with Crohn's disease contiguous to healthy intestine (CDh), 6 patients with Crohn's disease contiguous to inflamed intestine (CDi), 4 patients with ulcerative colitis contiguous to healthy intestine (UCh) and 5 patients with ulcerative colitis contiguous to inflamed intestine (UCi):  $P < 0.05$ , significant difference between IBD patients and controls.

Barbier M et al. *Gastroenterol clin biol* 2005

## Adiponectin

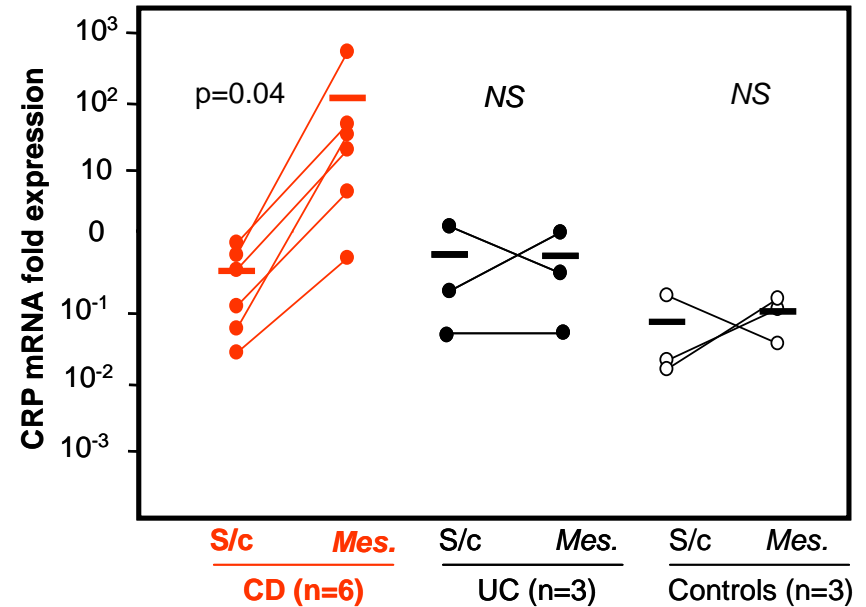
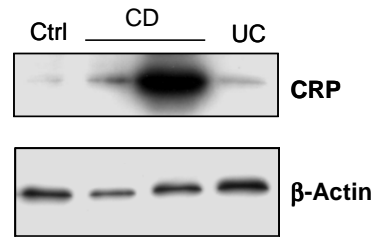
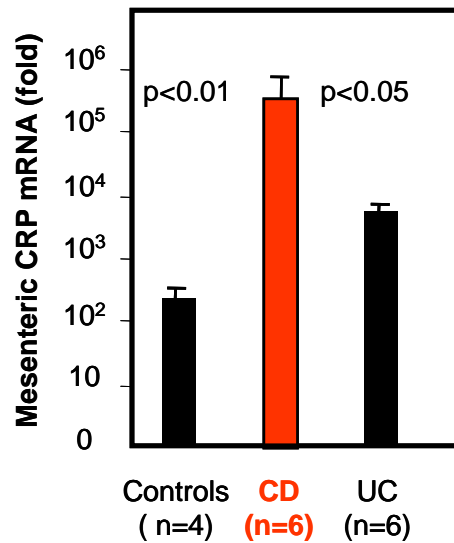


Yamamoto K et al. *Gut* 2005 54: 789-796

Figure 4 Adiponectin release from the mesenteric adipose tissue in short term culture. Release of adiponectin from adipose tissue was determined by enzyme linked immunosorbent assay and values expressed in ng of adiponectin per ml of conditioned media. Data are individual and mean values (horizontal bars) of adiponectin release from normal mesenteric adipose tissues of controls (C), ulcerative colitis patients (UC), Crohn's disease patients (CD-n), and hypertrophied mesenteric adipose tissues of CD patients (CD-ht).



# Le tissu adipeux mésentérique au cours de la MC produit de la CRP



- Le tissu adipeux mésentérique de patients Crohn produit **1500 fois plus de CRP**.
- Expression accrue de la CRP dans la MC se limite au tissu adipeux mésentérique - non observée dans la graisse sous-cutanée de ces patients

Peyrin-Biroulet L. et al. Gut 2012;61:78-85



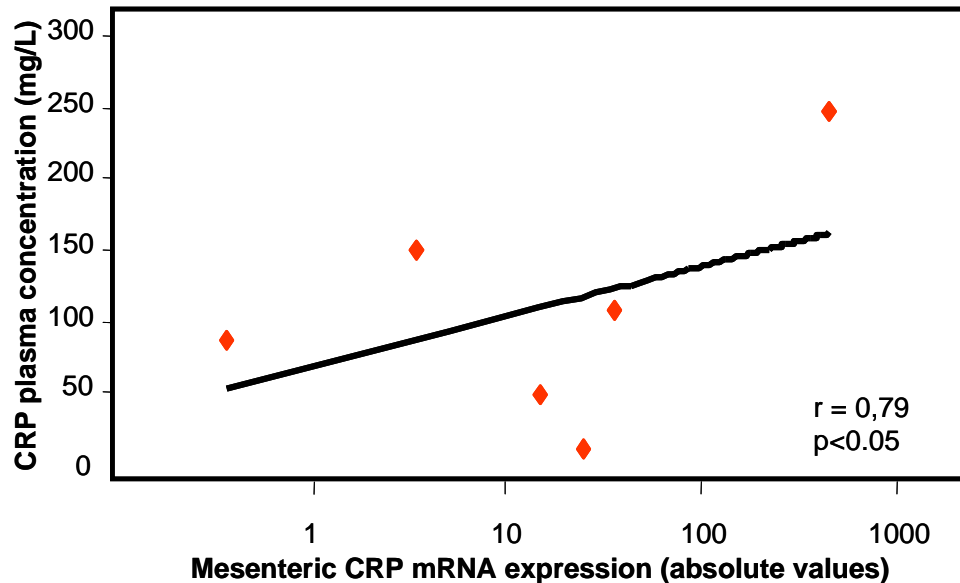
# Le tissu adipeux mésentérique au cours de la MC produit de la CRP

- Le taux plasmatique de CRP est plus élevé dans la MC que dans la RCH.

*Vermeire S et al. Gut 2006 Mar;55(3):426-31*

- Corrélation entre le taux de CRP et densité du tissu adipeux évaluée par tomодensitométrie dans la MC.

*Colombel JF et al. Gut 2006;55:1561-1567*



Chez les patients Crohn, le taux plasmatique de CRP est positivement corrélé aux transcrits de la CRP dans le *creeping fat*

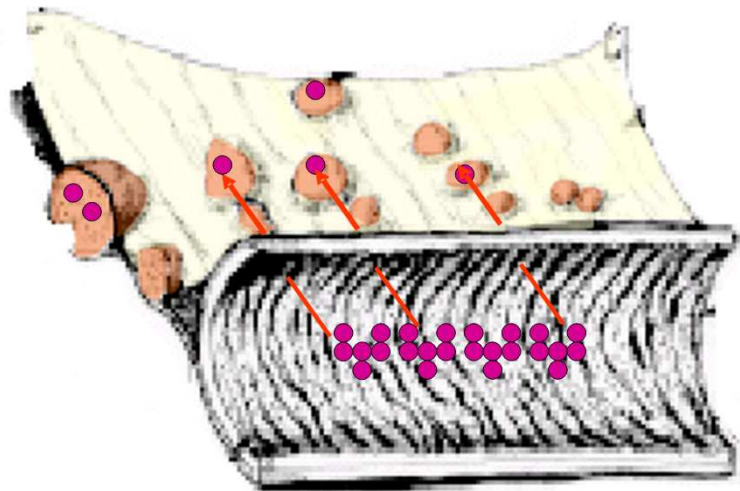
Aucune corrélation chez les sujets contrôles ou RCH

*Peyrin-Biroulet L. et al. Gut 2012;61:78-85*

# Inflammation du tissu adipeux mésentérique et translocation bactérienne

Le *creeping fat* est **hyperplasique** et **inflammatoire** ?  
Pourquoi et comment ?

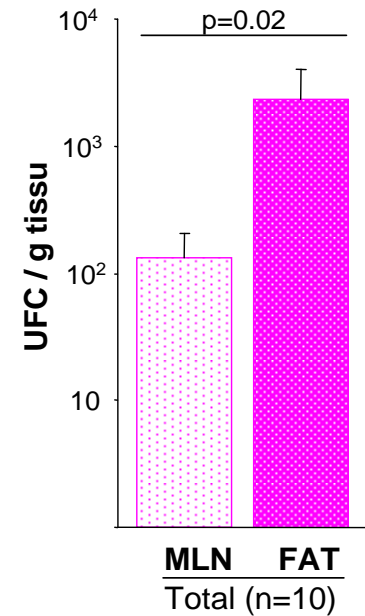
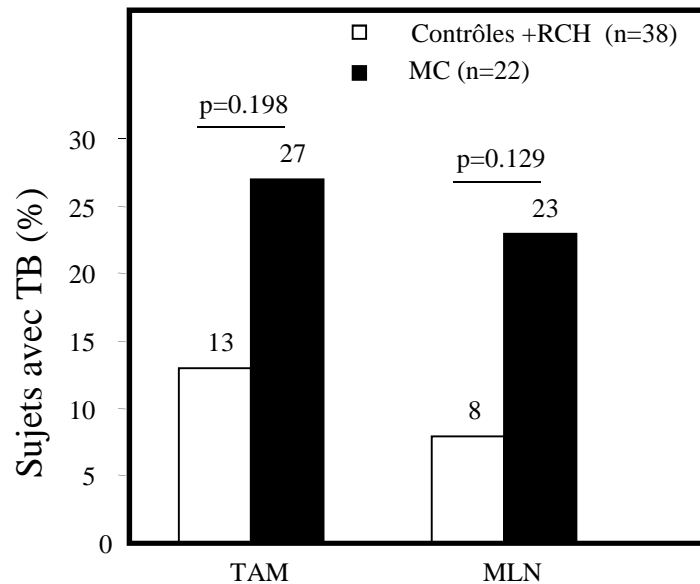
Une cause possible (et fortement probable) : **l'augmentation de la perméabilité intestinale** conduisant à une augmentation de la **translocation bactérienne**



**Translocation bactérienne (TB)** : passage de microbes (viables ou non) et de produits microbiens de la lumière intestinale à travers l'épithélium vers les ganglions mésentériques (MLN) et éventuellement d'autres organes.

**La perméabilité intestinale est augmentée chez les patients atteints de MICI**

# Translocation bactérienne dans le tissu adipeux mésentérique



- La translocation bactérienne est plus fréquente chez les patients atteints de maladie de Crohn
- La translocation bactérienne est aussi fréquente dans le tissu adipeux mésentérique que dans les ganglions mésentériques
- Dans les échantillons appariés, il y a 17 fois plus de bactéries vivantes dans le tissu adipeux mésentérique que dans les MLN

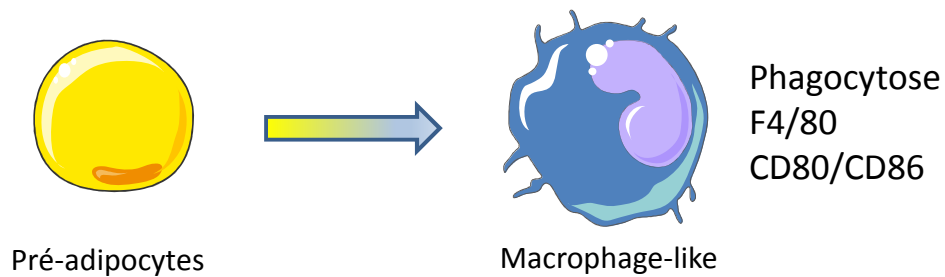
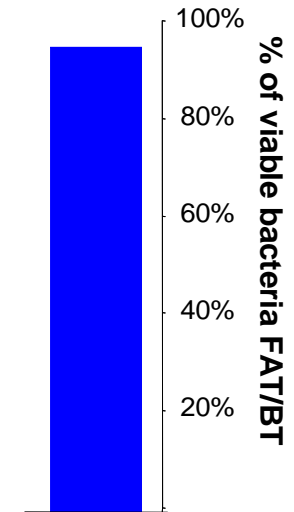
Peyrin-Biroulet L. et al. Gut 2012;61:78-85

# Translocation bactérienne dans le tissu adipeux mésentérique

**95% des bactéries viables dans le mésentère sont localisées dans le tissu adipeux mésentérique.**

*Peyrin-Biroulet L. et al. Gut 2012;61:78-85*

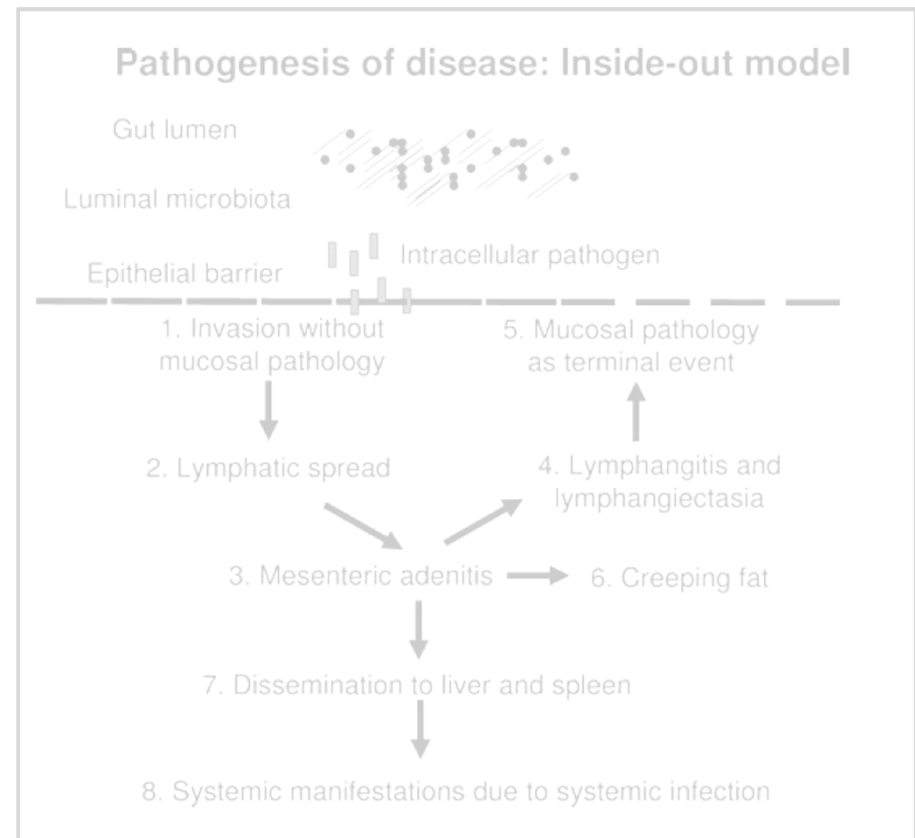
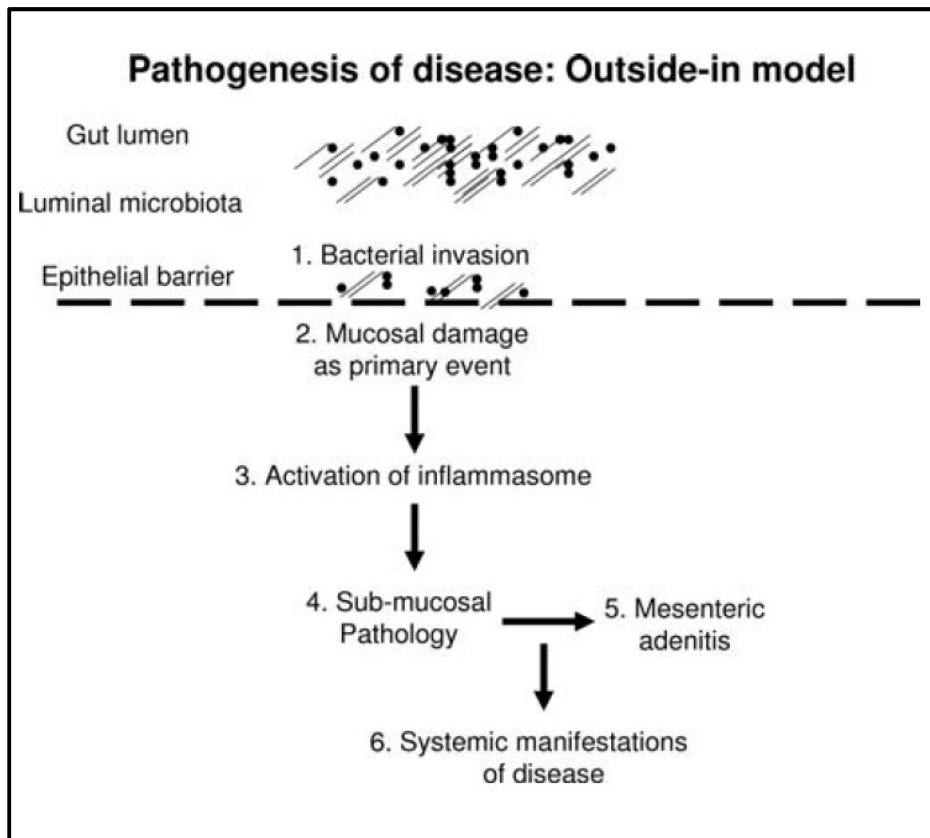
*Gay J. et al. Gastroenterology 2005;128(Suppl 2):A503.*



**Elimination des bactéries ?  
Réservoir bactérien ?**

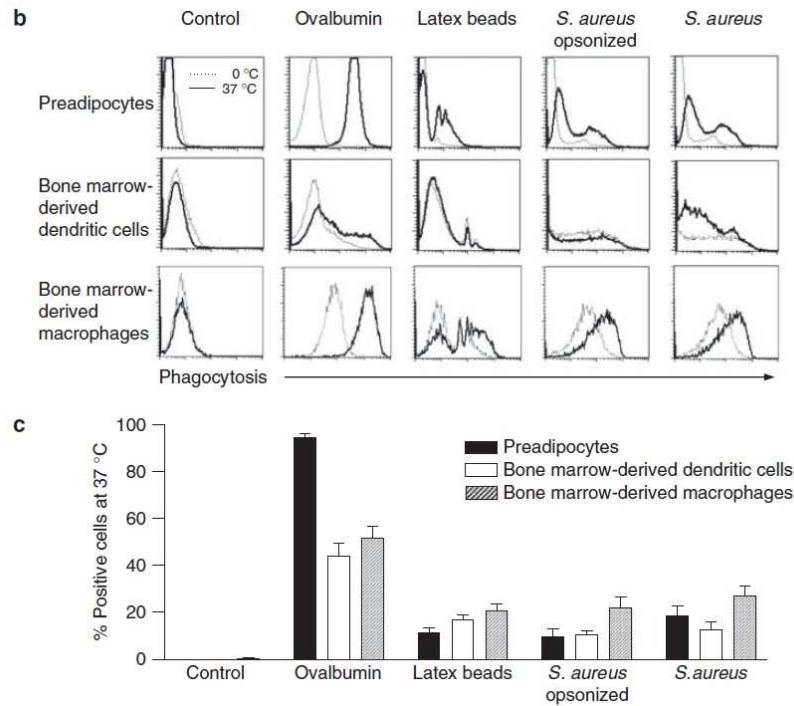
*Charriere G. et al. JBC 2003; 278:9850-55*

# Le tissu adipeux mésentérique dans la physiopathologie de la MC



Behr MA . *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(5):896-902.

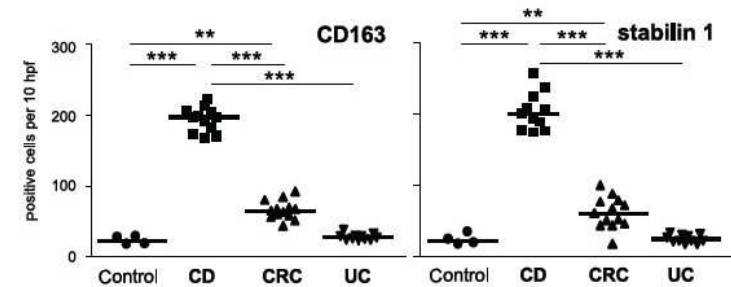
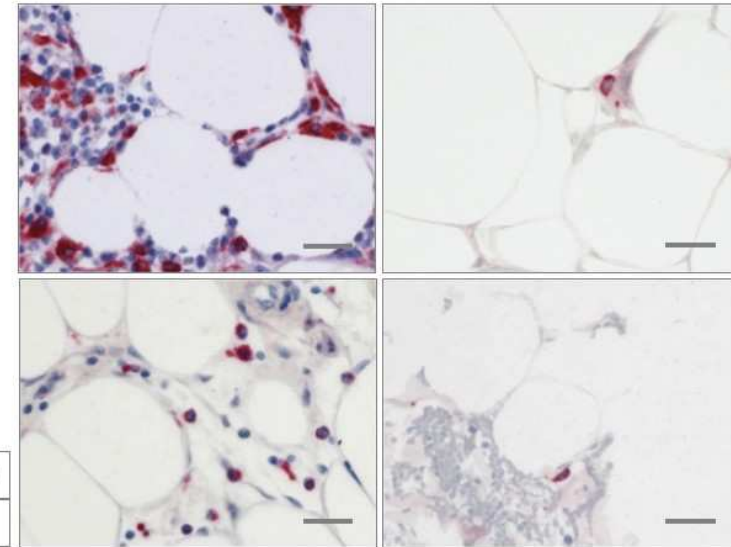
# Le tissu adipeux mésentérique : un rôle protecteur au cours de la MC ?



Chez la souris, les préadipocytes du tissu adipeux mésentérique ont une activité de phagocytose *in vitro* comparable aux cellules dendritiques ou aux macrophages

Batra A et al. *Mucosal Immunology* 2012;5 (5):580-591.

CD68



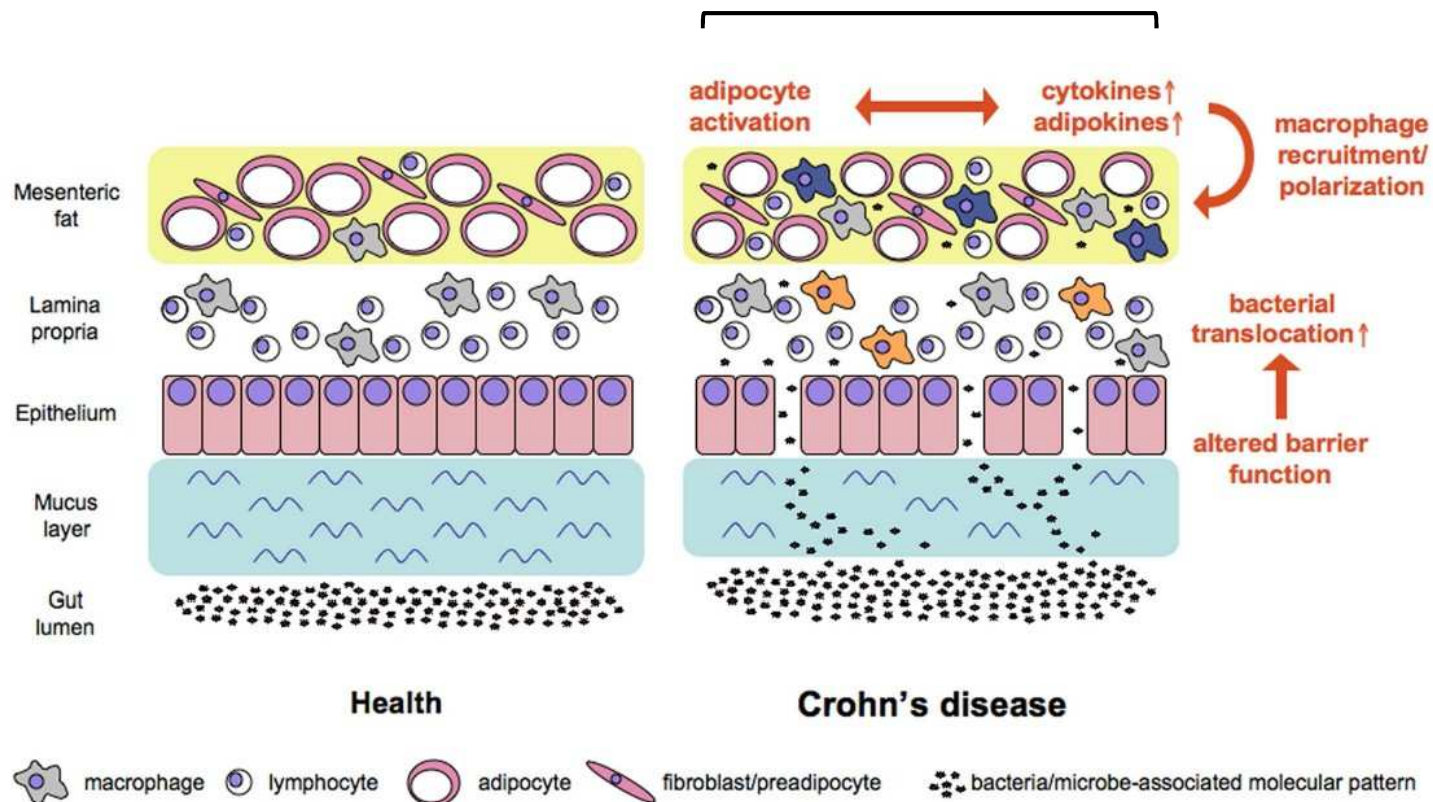
Présence de macrophages « type M2 » dans le tissu adipeux mésentérique des patients Crohn

Kredel LI et al. *Gut* 2013; 62(6):852-62.



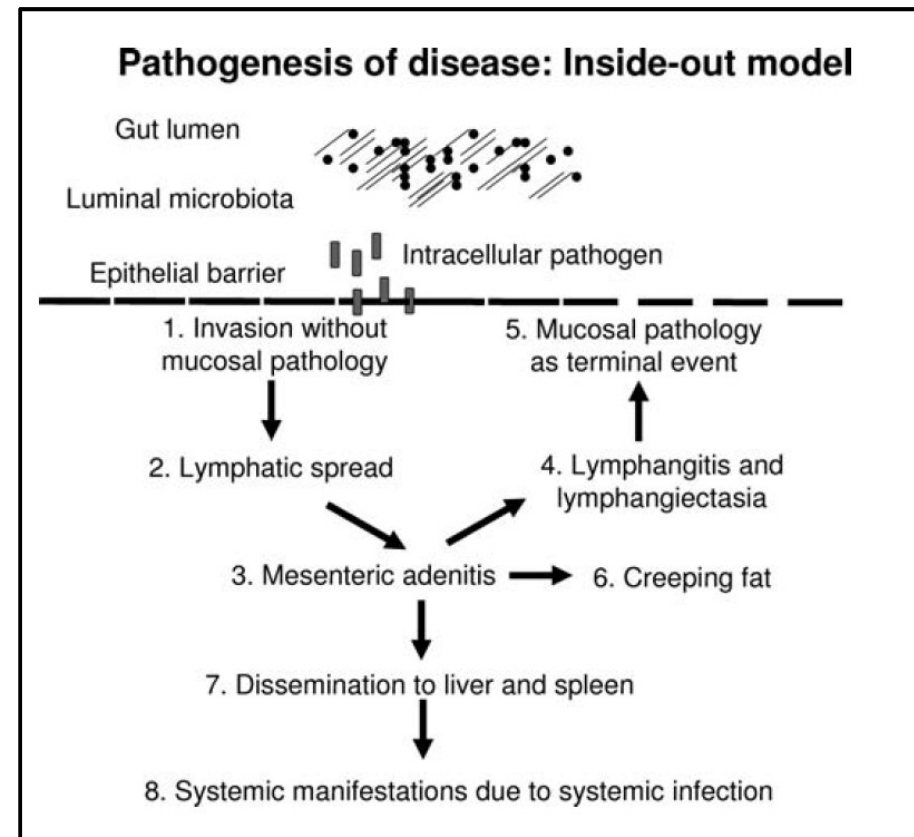
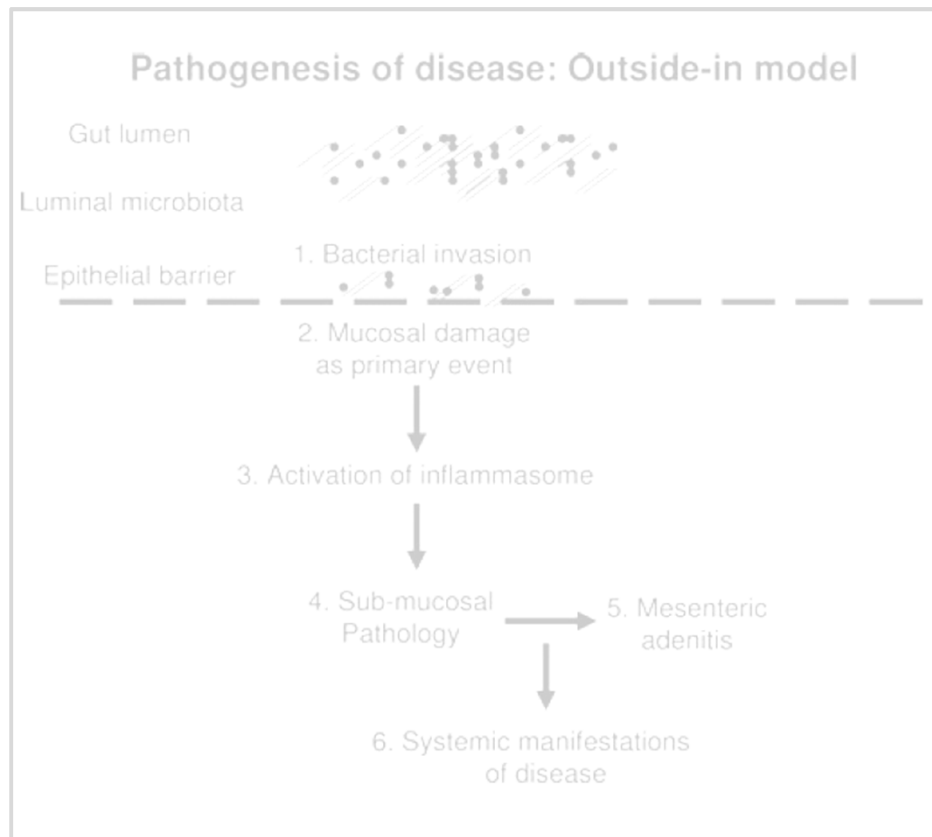
# Le tissu adipeux mésentérique : un rôle protecteur au cours de la MC ?

Tissu adipeux mésentérique = 2<sup>ème</sup> barrière immunologique protégerait l'hôte de la diffusion systémique des bactéries après translocation de l'intestin.



Kruis T et al. *Front. Immunol.* 2014; (4):article 510

# Le tissu adipeux mésentérique dans la physiopathologie de la MC



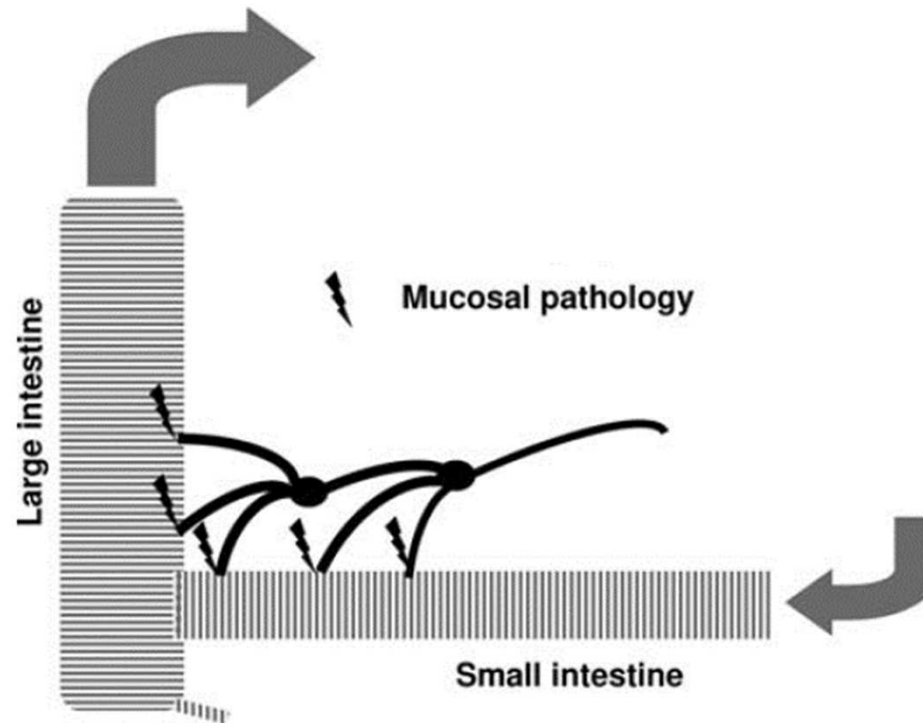
Behr MA . *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(5):896-902.

# Le tissu adipeux mésentérique, un réservoir à Mycobactéries ?

Myco  
Mycobacteri  
comme caus

MAP est l'ag  
chronique de

MAP est une  
Similarités e  
Hyperplasie  
d'un état pro



évoquée

Johne), une entérite

es.  
iée).  
me conséquence

Adipocytes du tissu adipeux mésentérique = réservoir à Mycobactéries ?

Behr MA . *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(5):896-902.

# Le tissu adipeux mésentérique, un réservoir à Mycobactéries ?

*Critical Reviews in Microbiology*, 2012; 38(1): 52–93  
© 2012 Informa Healthcare USA, Inc.  
ISSN 1040-841X print/ISSN 1549-7828 online  
DOI: 10.3109/1040841X.2011.638273



**informa**  
healthcare

## REVIEW ARTICLE

### Crohn's disease and the mycobacterioses: A quarter century later. Causation or simple association?

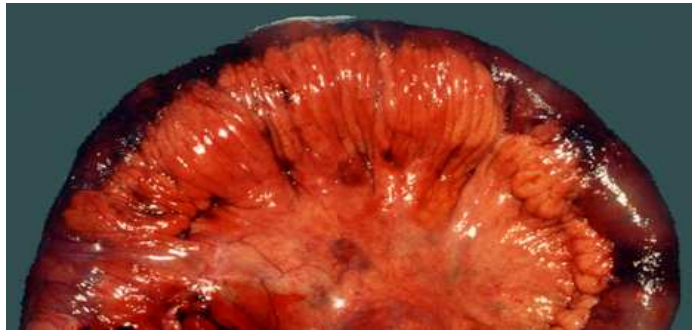
Rodrick J. Chiodini<sup>1</sup>, William M. Chamberlin<sup>2</sup>, Jerzy Sarosiek<sup>3</sup>, and Richard W. McCallum<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*From the Divisions of Infectious Diseases, <sup>2</sup>Gastroenterology, and <sup>3</sup>The Molecular Medicine Research Laboratory, Department of Internal Medicine, Paul L. Foster School of Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, Texas, USA*

-  **1984 : 1<sup>ère</sup> identification de MAP dans le tissu intestinal de patients atteints de MC**
-  **Depuis, la question de MAP comme cause possible de la MC n'est toujours pas tranchée...!!**

# Conclusions

## Le tissu adipeux mésentérique : un acteur indubitable de la physiopathologie de la MC



- Le tissu adipeux mésentérique est bien décrit macroscopiquement et histologiquement dans la MC (*creeping fat*)
- Rôle actif : production de cytokines, CRP, *processing* bactérien



- Origine et phénotype hyperplasique ne sont pas clairs
- Rôle délétère ou protecteur ?



# Remerciements



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille

**Inserm U995 – Université de Lille – CHRU Lille**

**Pr. Pierre Desreumaux  
Pr. Jean-Frédéric Colombel  
Pr. Antoine Cortot  
Pr. Laurent Peyrin-Biroulet  
Dr. Jean-François Rahier  
Laurent Dubuquoy**

**Christel Rousseau  
Christel Neut  
Marie-Françoise Odou  
Edmone Erdual  
Florent Gonzales**





# Tissu adipeux mésentérique : obésité vs. CD

Kruis T et al. *Front. Immunol.* 2014; (4):article 510

