

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Inserm

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Stéatopathies métaboliques

Hôpitaux universitaires Paris-Sud
Antoine Béclère - Hôpital Pitié-Salpêtrière

Hépatinov

Anne-Marie CASSARD-DOULCIER
INSERM U996 - Equipe III
Intestinal microbiota, macrophages and liver inflammation

JFH 10/12/14

CONFLITS D'INTÉRÊT

Aucun concernant cette présentation

Spectre des lésions hépatiques au cours de la NAFLD

Sain

Stéatose

Stéatohépatite NASH (20%)

Fibrose

Cirrhose

Hépatocarcinome

1^{ère} cause d'élévation des transaminases chez l'obèse

3^{ème} cause de cirrhose (pays occidentaux)

Facteurs participants à l'évolution de la stéatose vers la NASH

Appoints excessifs en aliments riches en lipides

Tissu adipeux

AGNE

lipolyse

Accumulation des TG

Lipogenèse

β-oxydation

sécrétion VLDL

Stress oxydant

Endotoxines bactériennes

NASH

Inflammation

Recrutement et activation des macrophages/lymphocytes

Cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6...)

AGNE: Acides gras non saturés
NASH: Stéatohépatite non alcoolique
TG: Triglycérides
TNF-α: Tumor necrosis Factor alpha
IL-6: Interleukine 6

Le foie stéatosique est-il prédisposé à l'inflammation ?

± LPS

Diet	LPS	Number of CD45+ / liver (G) x 10 ⁶
ND	-	~6.5
ND	+	~7.5
HFD	-	~7.5
HFD	+	~11.5

Augmentation de l'infiltrat lymphocytaire uniquement chez les souris obèses

Le foie stéatosique est prédisposé à l'inflammation

Leroux et al. J. Hepatol. 57, 2012

Facteurs participants à l'évolution de la stéatose vers la NASH

Appoints excessifs en aliments riches en lipides

Tissu adipeux

AGNE

lipolyse

Accumulation des TG

Lipogenèse

β-oxydation

sécrétion VLDL

Stress oxydant

Endotoxines bactériennes

Activation des cellules immunitaires ???

NASH

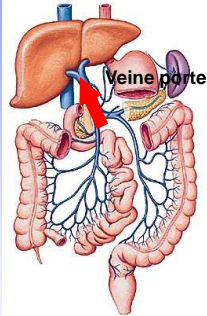
Inflammation

Recrutement et activation des macrophages/lymphocytes

Cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6...)

AGNE: Acides gras non saturés
NASH: Stéatohépatite non alcoolique
TG: Triglycérides
TNF-α: Tumor necrosis Factor alpha
IL-6: Interleukine 6

Le foie un organe "tolérogène"

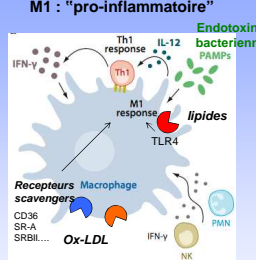


- * Cellules apoptotiques
- * Sang provenant du tube digestif
Endotoxines et bactéries microbiote intestinal pathogènes

→ Ne pas activer une réponse immunitaire constante

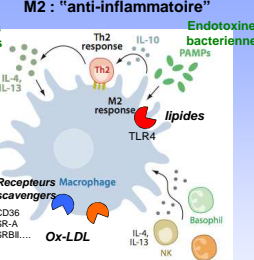
La cellule de Kupffer est un macrophage tolérant

M1 : "pro-inflammatoire"



Orienté la réponse inflammatoire vers un type Th1

M2 : "anti-inflammatoire"




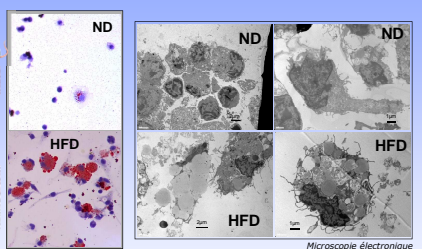
Orienté la réponse inflammatoire vers un type Th2

La stéatose induit-elle une rupture de la tolérance hépatique?

Martinez, et al. Ann. Rev. Immunol. 27, 2009.

Accumulation de lipides dans la cellule de Kupffer (KC) au cours de l'obésité

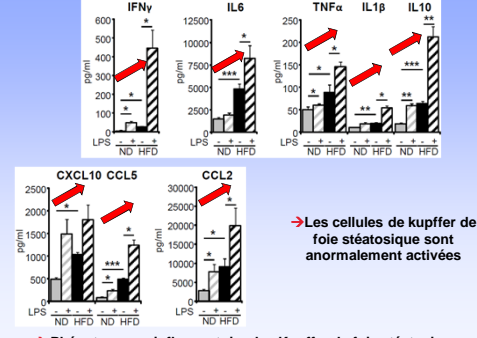




→ Les KC ont accumulés des gouttelettes lipidiques au stade stéatose

Leroux et al. J. Hepatol. 57, 2012

Phénotype des Kupffer associé à la stéatose



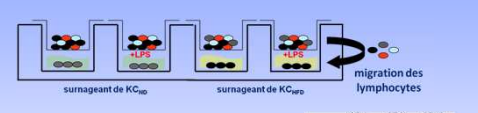
→ Les cellules de Kupffer de foie stéatosique sont anormalement activées

→ Phénotype pro-inflammatoire des Kupffer de foie stéatosique

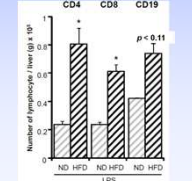
Leroux et al. J. Hepatol. 57, 2012

Quel est le rôle spécifique des KC dans ce recrutement lymphocytaire?

Les KC_{HFD} isolées sont stimulées par du LPS



Le surnageant des KC_{HFD} stimulés au LPS induit une plus forte migration lymphocytaire de TCD4+ et TCD8+

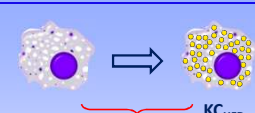


→ Rôle primordial des KC dans le recrutement lymphocytaire

Leroux et al. J. Hepatol. 57, 2012

Quels sont les lipides présents dans les cellules de Kupffer de foie stéatosique ?

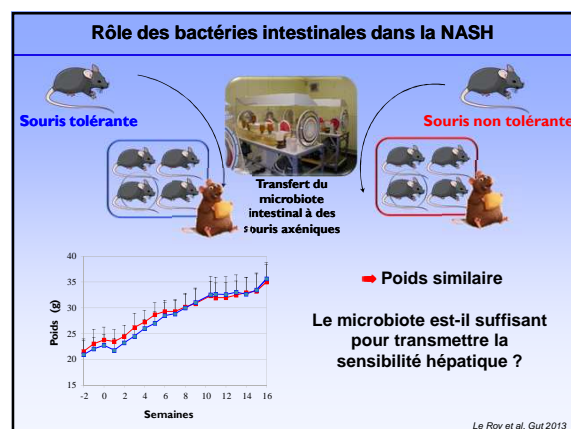
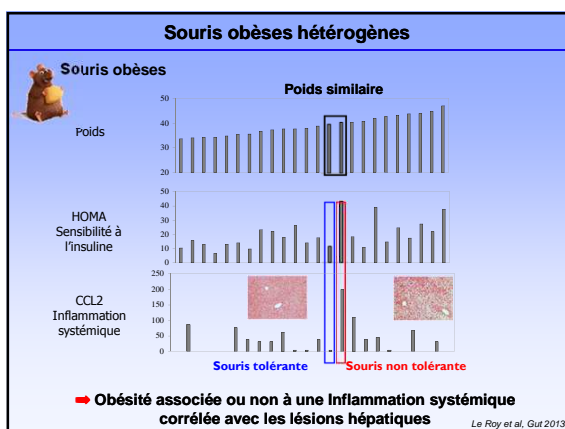
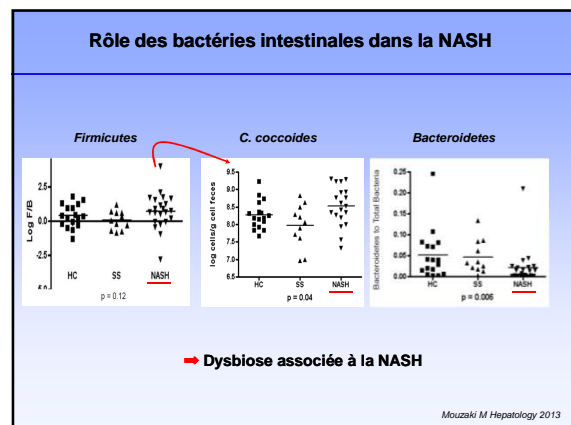
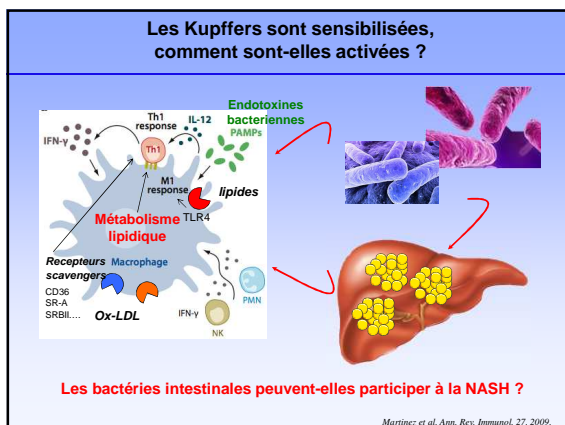
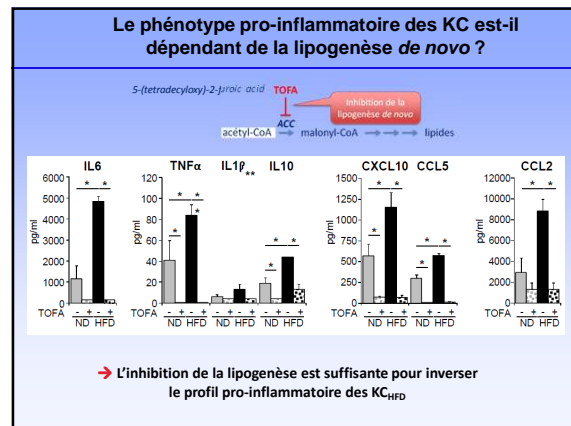
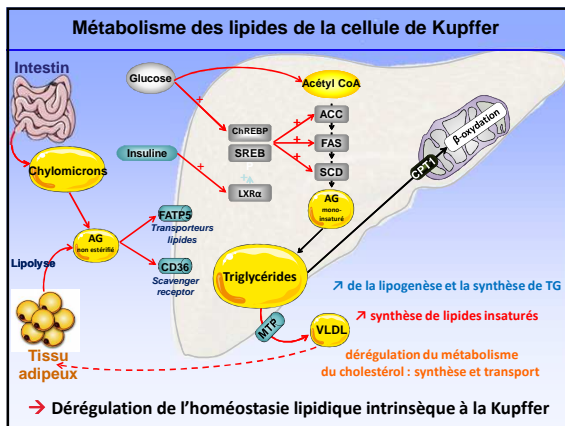
Lipidomique

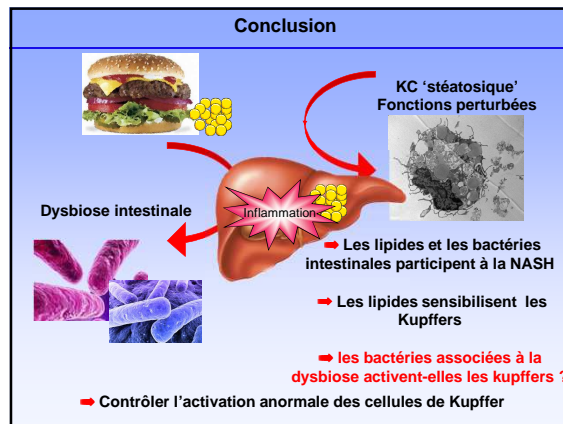
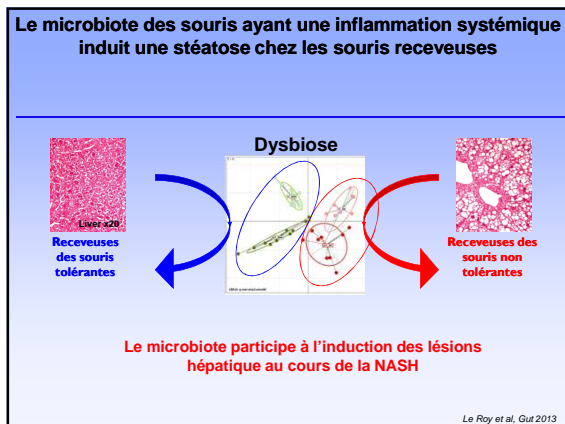


KC_{HFD}

- triglycérides ↗
- cholestérol + esters de cholestérol ↗
- Diacylglycérol- DAG ↗
- Céramides ↗

→ Les lipides accumulés dans les KC_{HFD} favorisent l'inflammation hépatique





INSERM UMR-S 996
Microbiote intestinal, macrophages et inflammation hépatique

Hôpitaux universitaires Paris-Sud
Inserm
UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11
FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD

Gabriel Perlemuter
Anne Leroux
Vanessa Godie
Laura Wrzosek
Gladys Ferrere
Olivier Robert
Virginie Puchois
Anne-Marie Cassard-Douclier

Hépatogastroentérologie et nutrition
Hôpital Antoine-Béclère
Sylvie Naveau
Gabriel Perlemuter

Plateforme Animex
Plateforme Phic
Françoise Gaudin-Nomé
Dominique Berrebi
Mylène Levant

MICALIS – INRA
Tiphaine Le Roy
Marta Llopis
Philippe Gérard

Supports Financiers : EASL, FRM, SNFGE, IRIS, INSERM, AFEF, Univ Paris-Sud