



Bruxelles  
Le Square

10 - 12 décembre 2014

[www.lesjfn.fr](http://www.lesjfn.fr)

## ***EFFETS HEPATIQUES DE L'ALCOOL***

***Fatima TEIXEIRA-CLERC  
INSERM U955***

***Hôpital Henri Mondor***

***51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny***

***94000 Créteil***



Bruxelles  
Le Square

10 - 12 décembre 2014

[www.lesjfn.fr](http://www.lesjfn.fr)

*Aucun conflit d'intérêt*

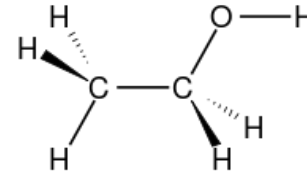


# *Pharmacocinétique de l'alcool*



# Pharmacocinétique de l'alcool

## Absorption



*Estomac (20%)*



*Intestin grêle (75%)*

# Pharmacocinétique de l'alcool

## Absorption

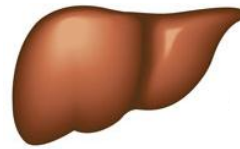


*Estomac (20%)*

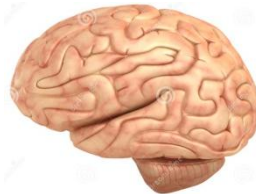


*Intestin grêle (75%)*

## Distribution



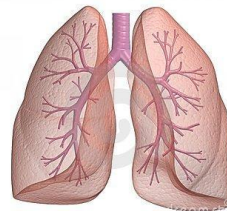
*Foie*



*Cerveau*



*Reins*



*Poumons*

# Pharmacocinétique de l'alcool

## Absorption

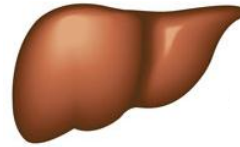


*Estomac (20%)*

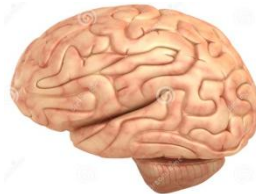


*Intestin grêle (75%)*

## Distribution



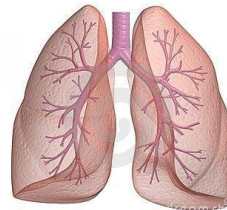
*Foie*



*Cerveau*



*Reins*



*Poumons*

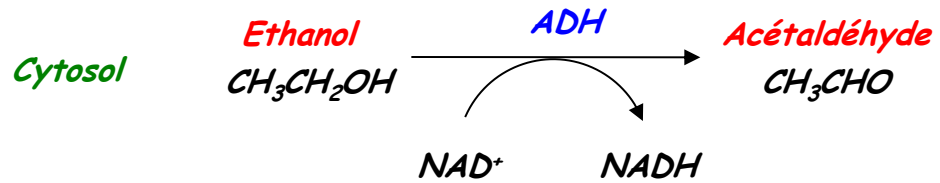
## Elimination

*Métabolisme oxydatif  
(90%)*

*Excrétion sous  
forme inchangée*

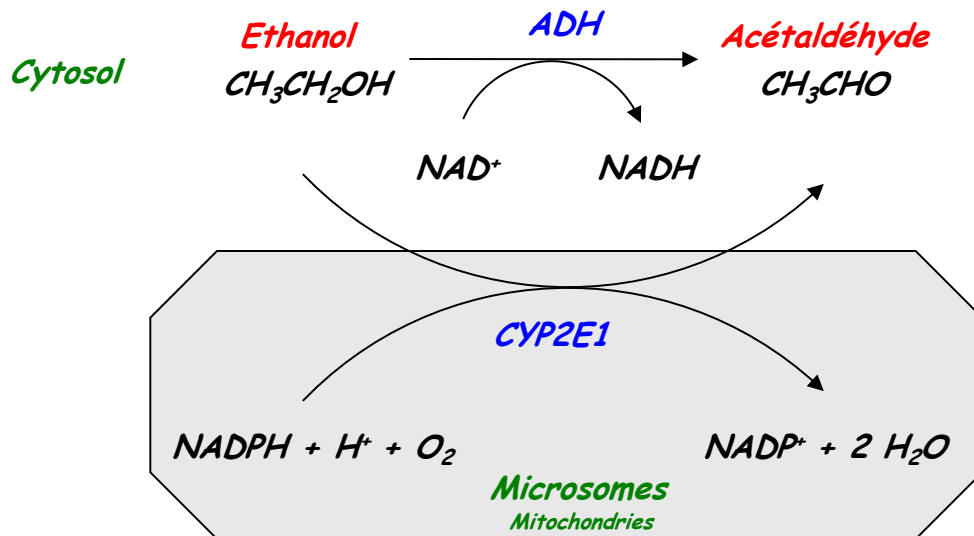


# Métabolisme hépatique de l'alcool





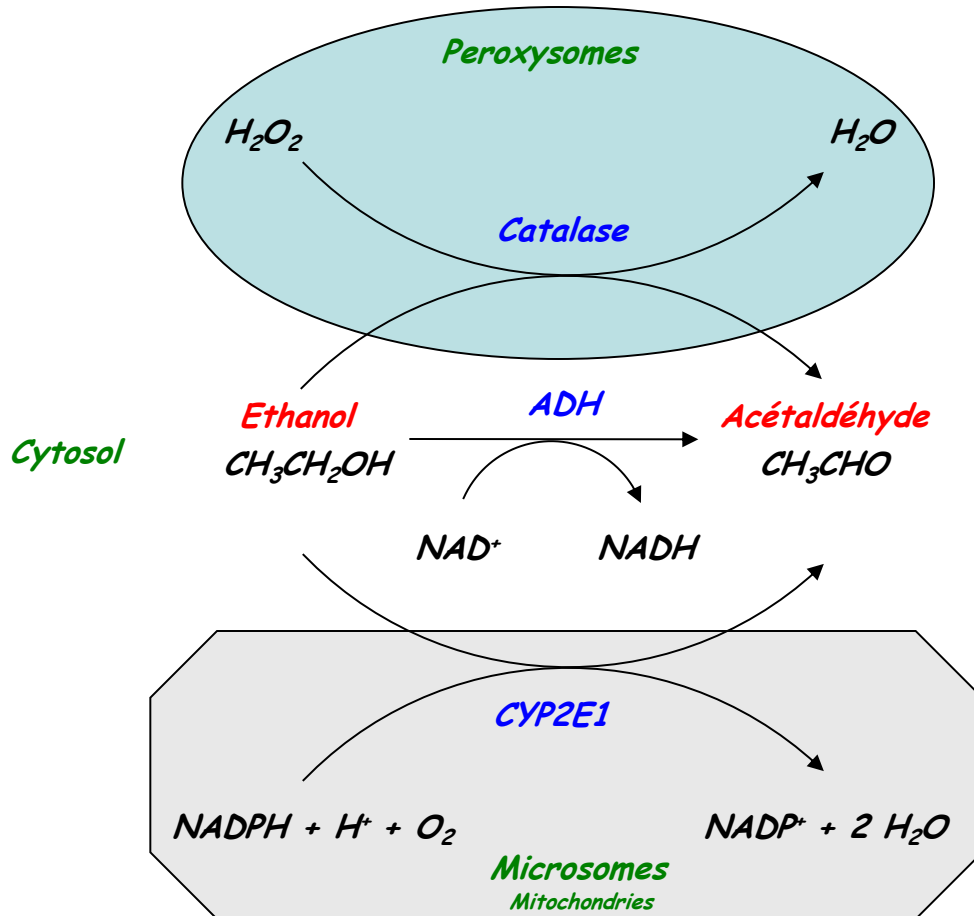
# Métabolisme hépatique de l'alcool





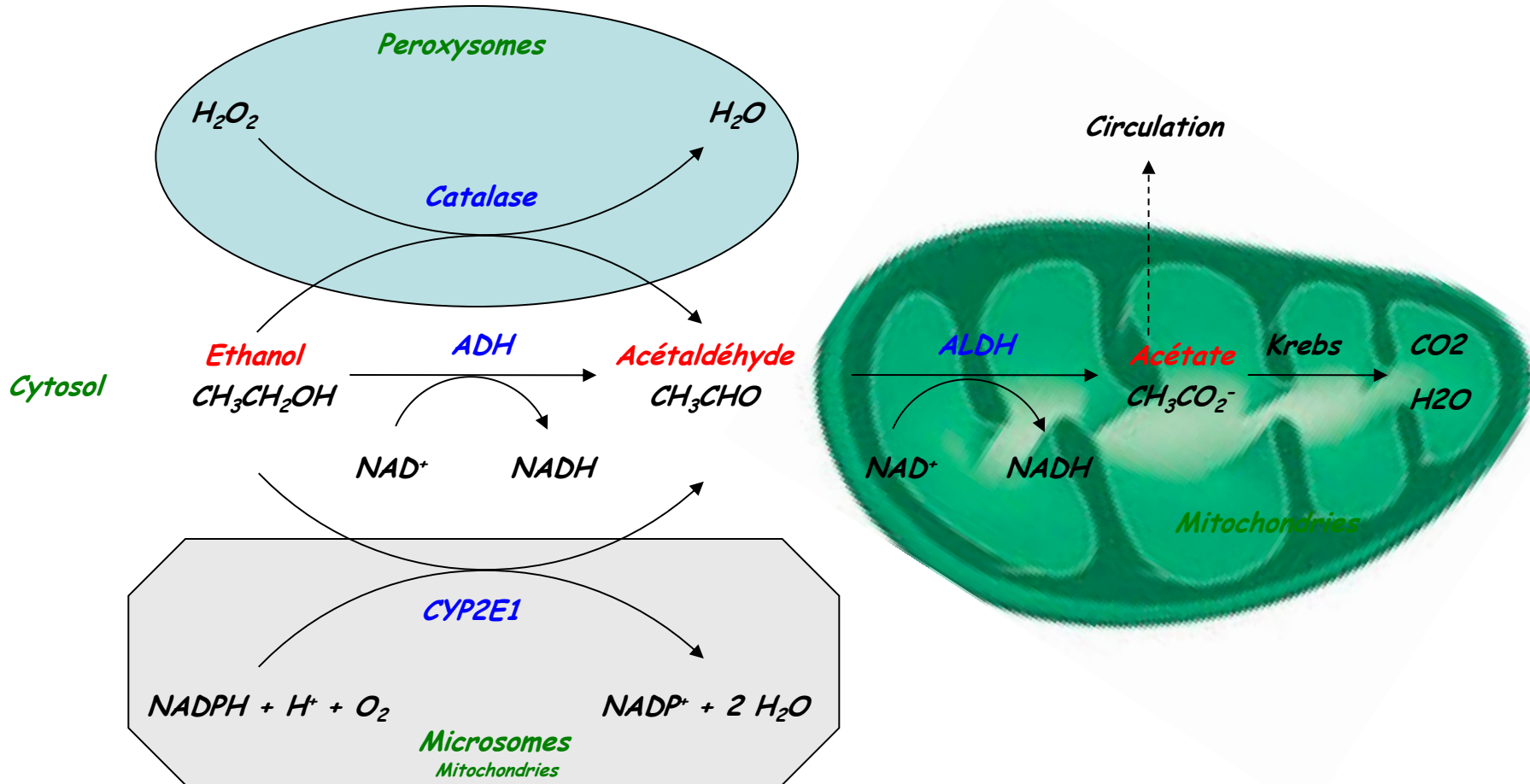


# Métabolisme hépatique de l'alcool



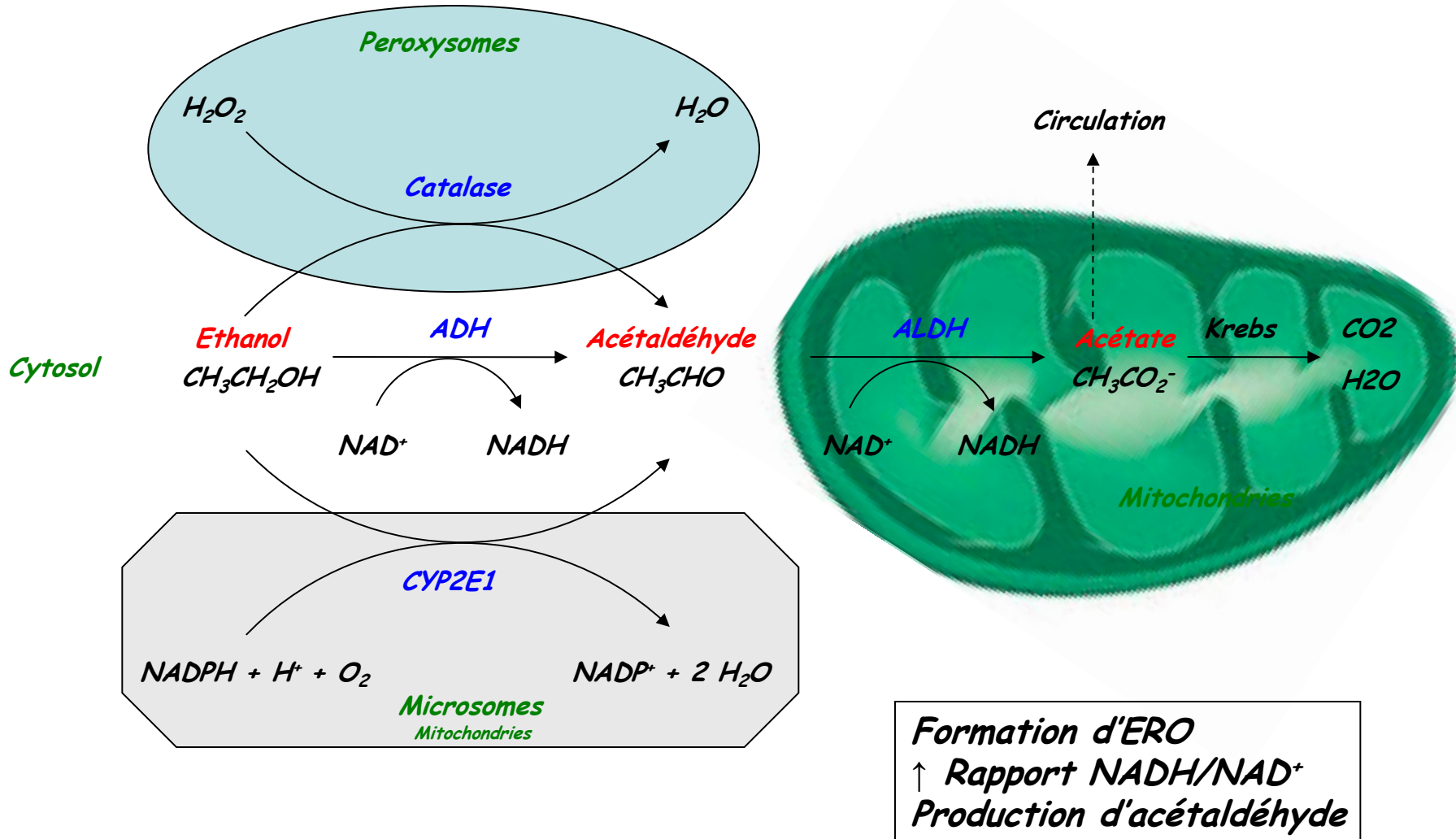


# Métabolisme hépatique de l'alcool





# Métabolisme hépatique de l'alcool

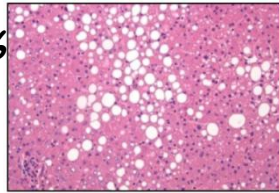




# *Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie*

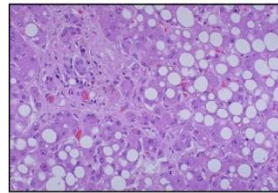


90-95%



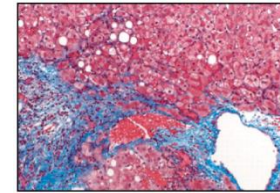
*Stéatose*

20%

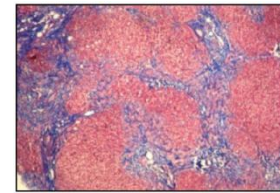


*Hépatite*

20%



*Fibrose*



*Cirrhose*

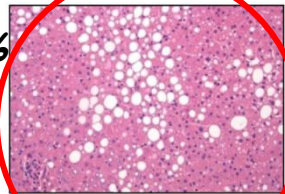
*Foie normal*



# *Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie*

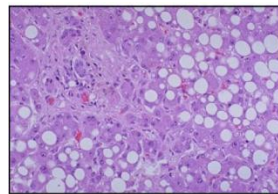


90-95%

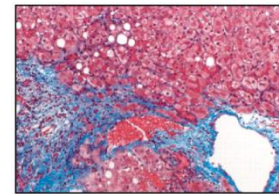


*Stéatose*

20%

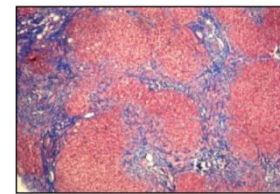


*Hépatite*



*Fibrose*

20%



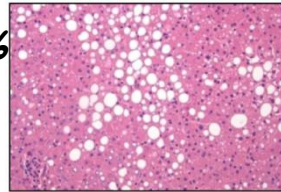
*Cirrhose*



# Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie

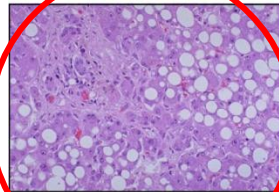


90-95%



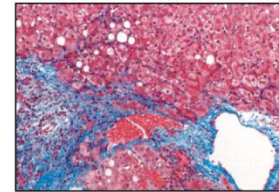
*Stéatose*

20%



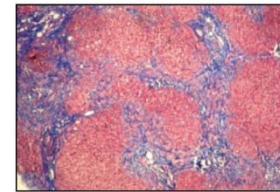
*Hépatite*

20%



*Fibrose*

20%



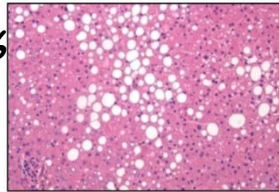
*Cirrhose*



# Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie

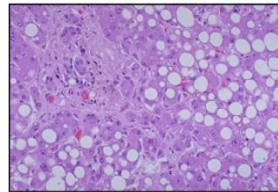


90-95%

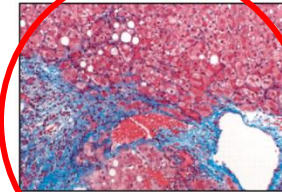


*Stéatose*

20%

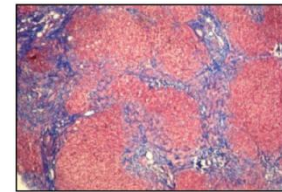


*Hépatite*



*Fibrose*

20%



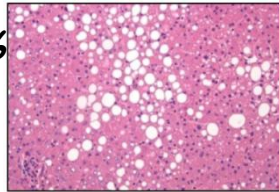
*Cirrhose*



# Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie

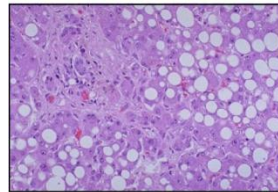


90-95%



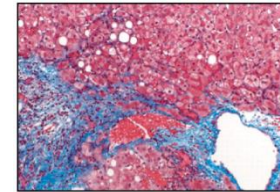
*Stéatose*

20%

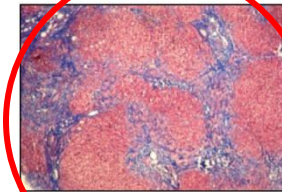


*Hépatite*

20%



*Fibrose*



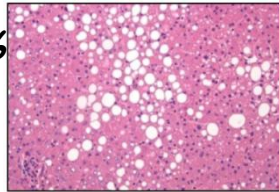
*Cirrhose*



# Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie

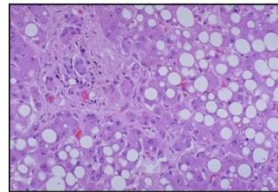


90-95%



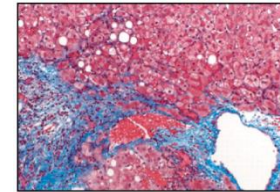
*Stéatose*

20%

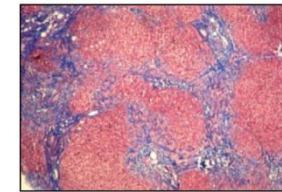


*Hépatite*

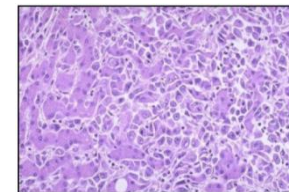
20%



*Fibrose*

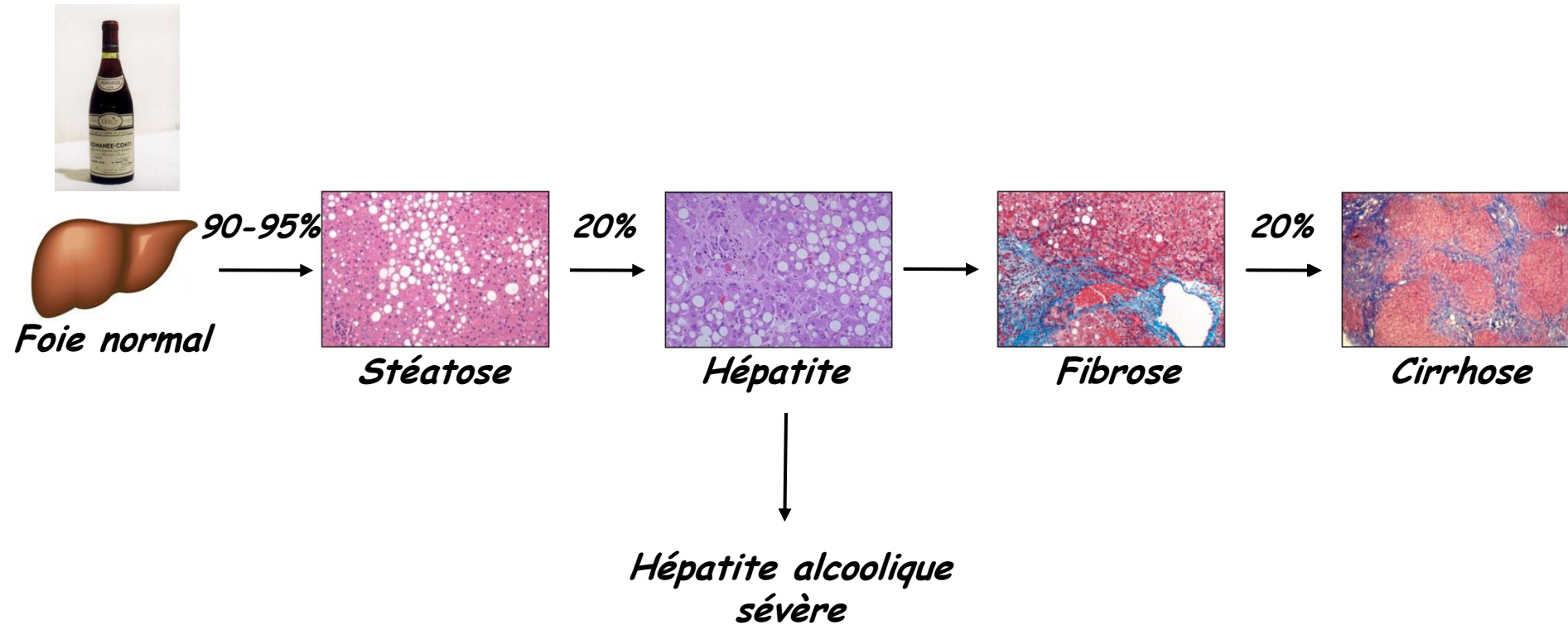


*Cirrhose*



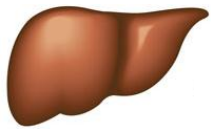
*Carcinome  
hépatocellulaire*

# Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie



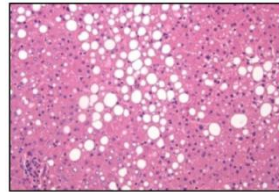


# *Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie*



*Foie normal*

90-95%

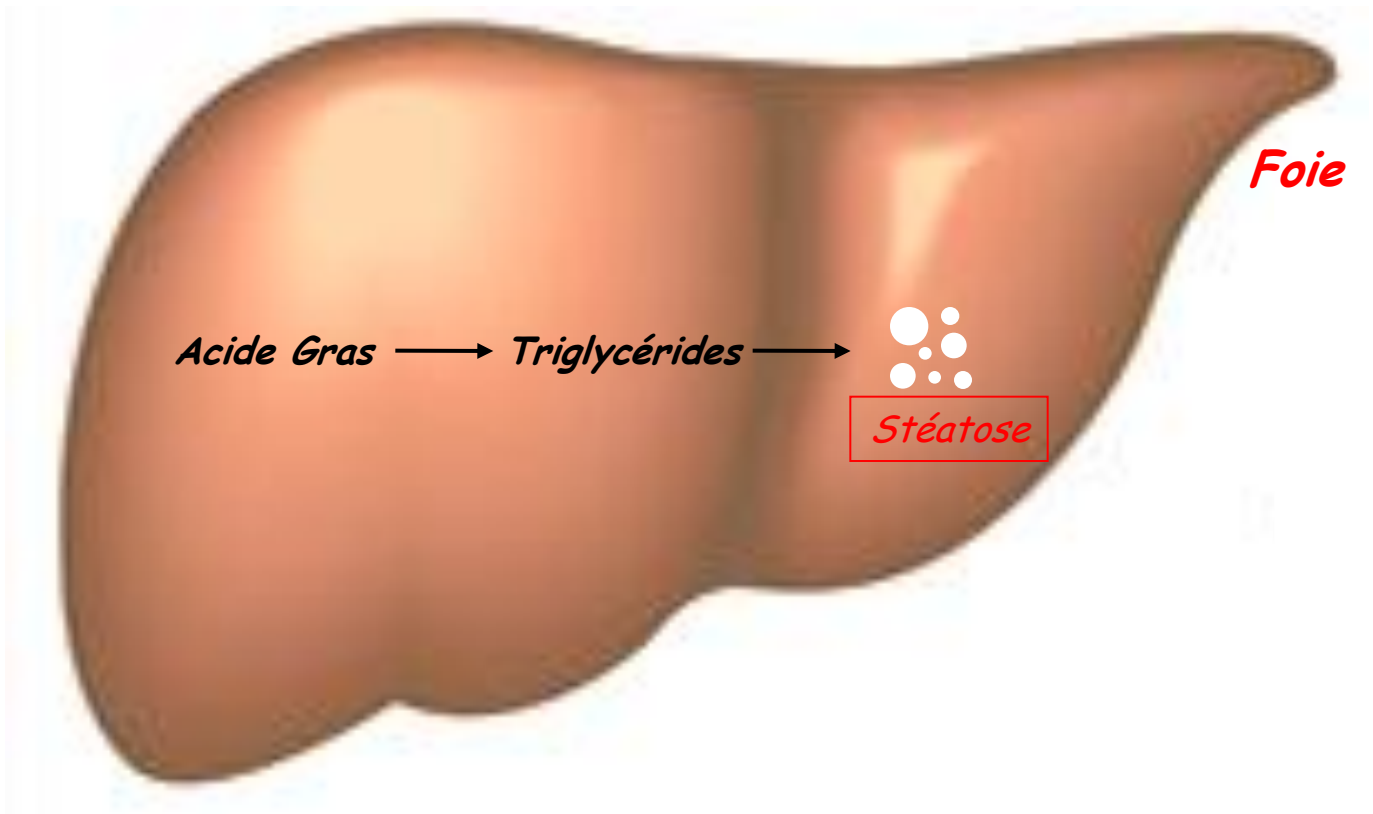


*Stéatose*



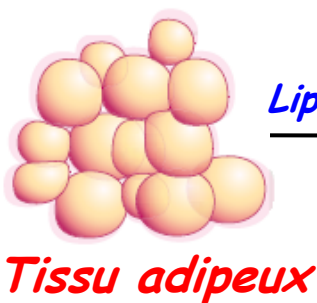
Bruxelles  
Le Square  
10 - 12 novembre 2014  
www.le-square.be

# Mécanismes de la stéatose hépatique





# Mécanismes de la stéatose hépatique



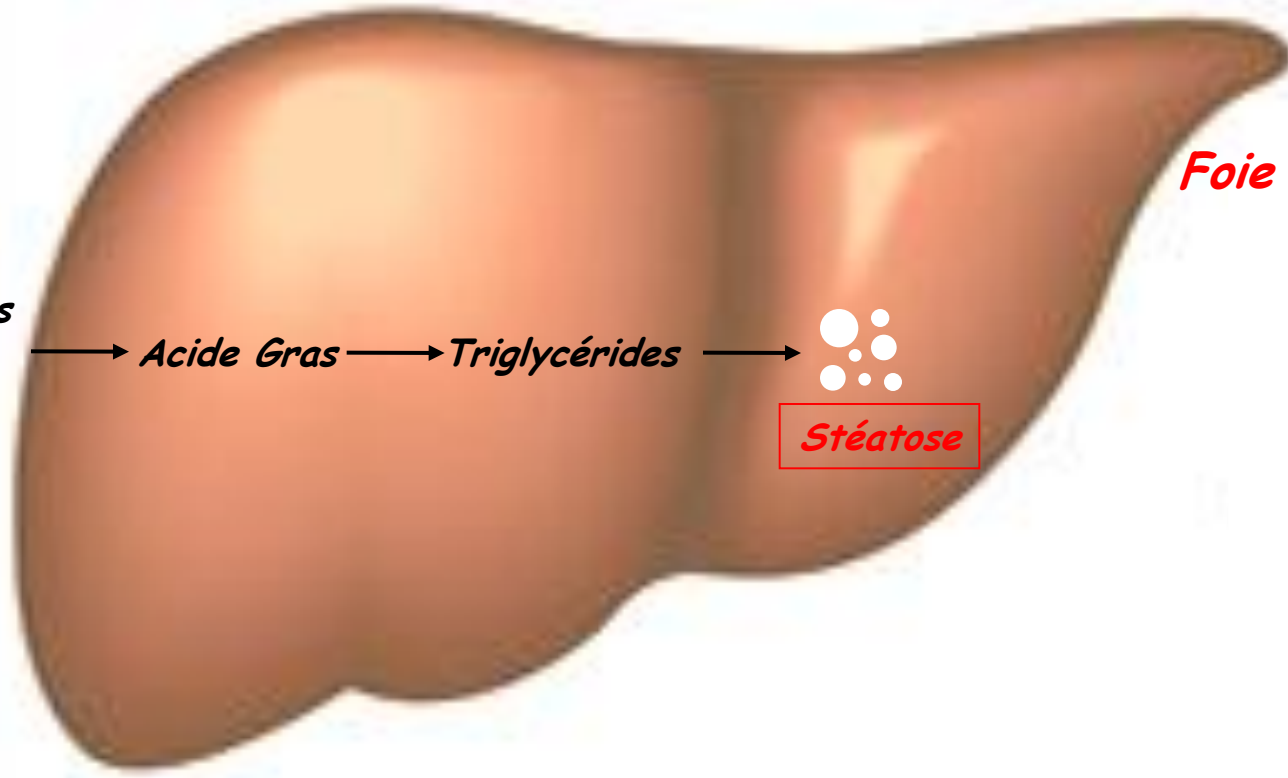
*Lipolyse*

*Acide Gras  
Non  
Estérifiés*

*Acide Gras*

*Triglycérides*

*Stéatose*



*Foie*

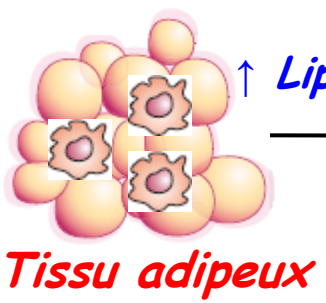


# Mécanismes de la stéatose hépatique

Augmentation de la lipolyse du tissu adipeux



↑ Inflammation  
Insulino-résistance



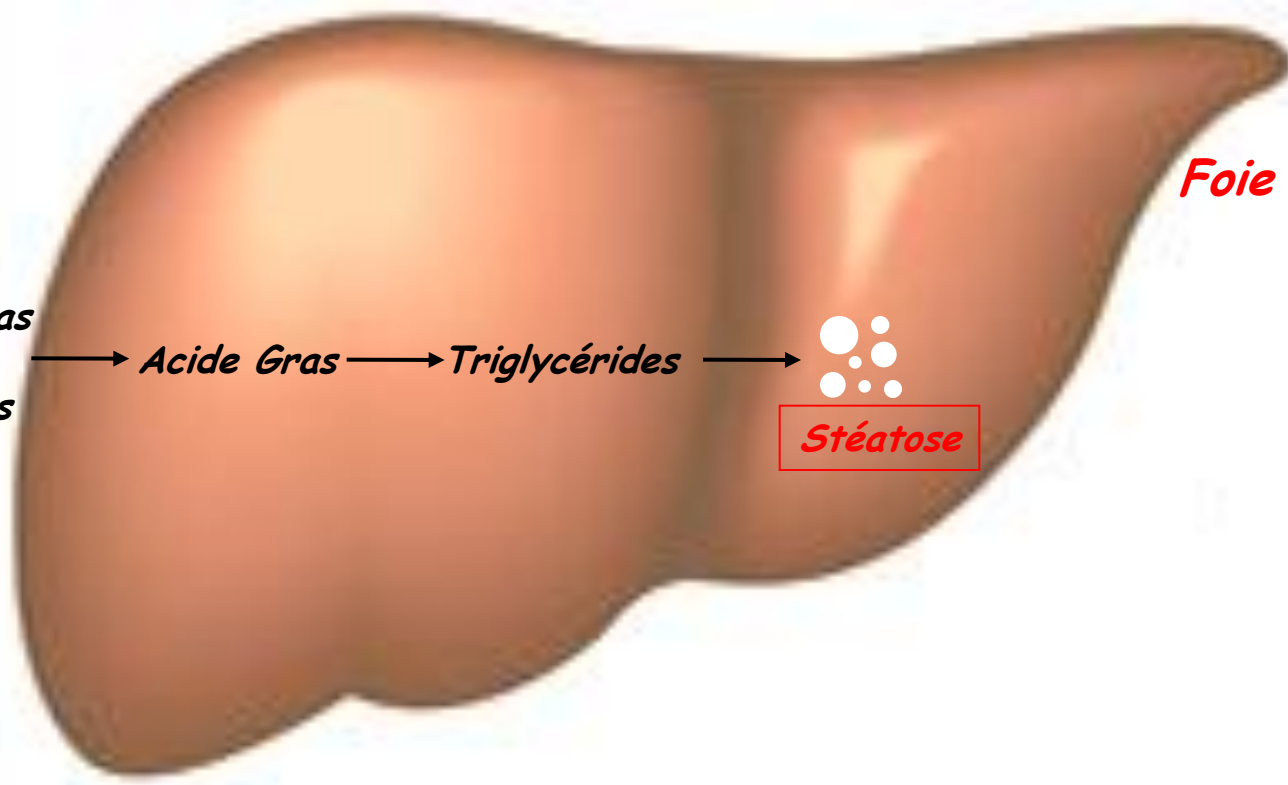
↑ Lipolyse

Acide Gras  
Non  
Estérifiés

Acide Gras

Triglycérides

Stéatose





Bruxelles  
Le Square  
10 - 12 avenue 2024  
www.le-square.be

# Mécanismes de la stéatose hépatique

## Augmentation de l'entrée des acides gras

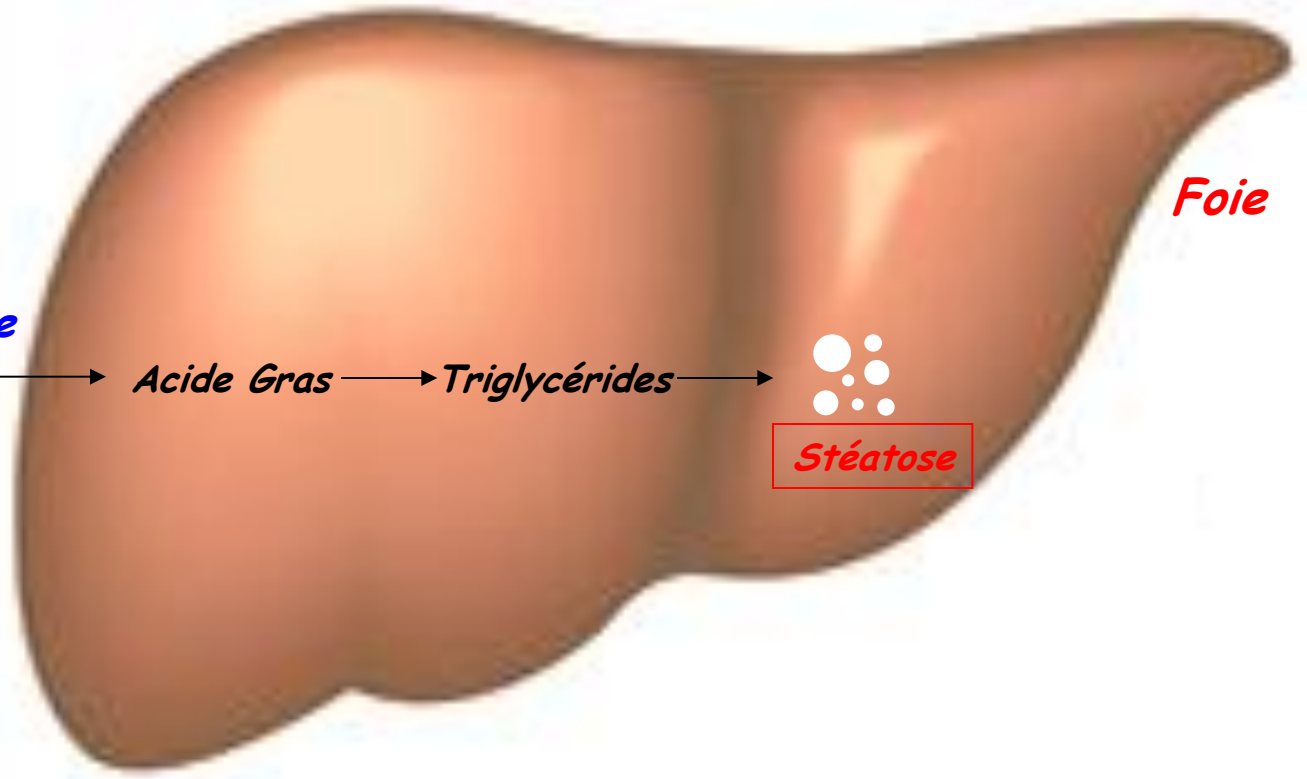


↓  
**CD36**



↑ **Entrée**

**Acide Gras  
Non  
Estérifiés**

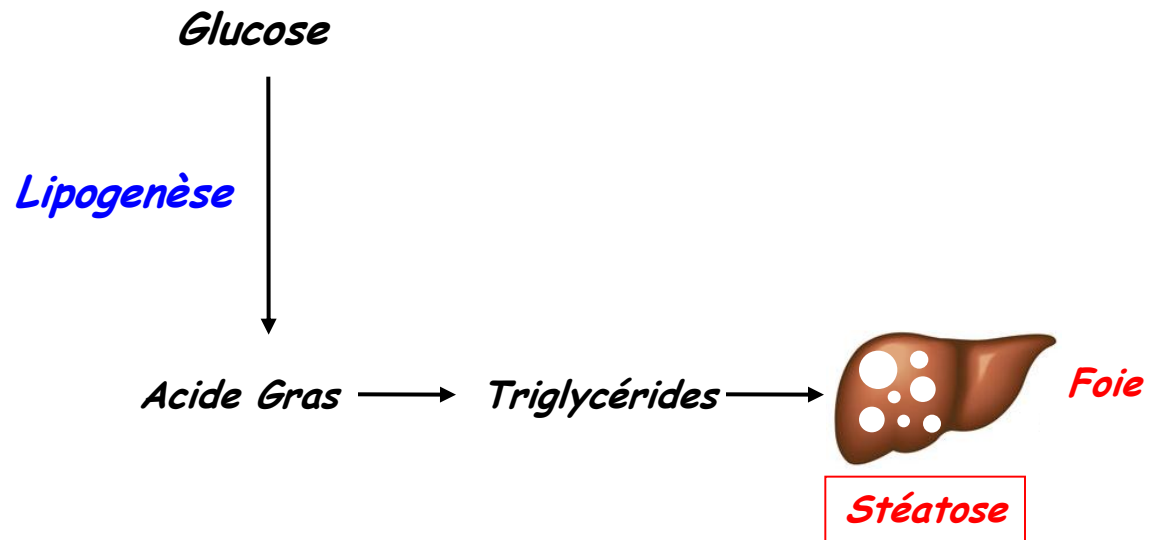


**Foie**

**Stéatose**



# Mécanismes de la stéatose hépatique

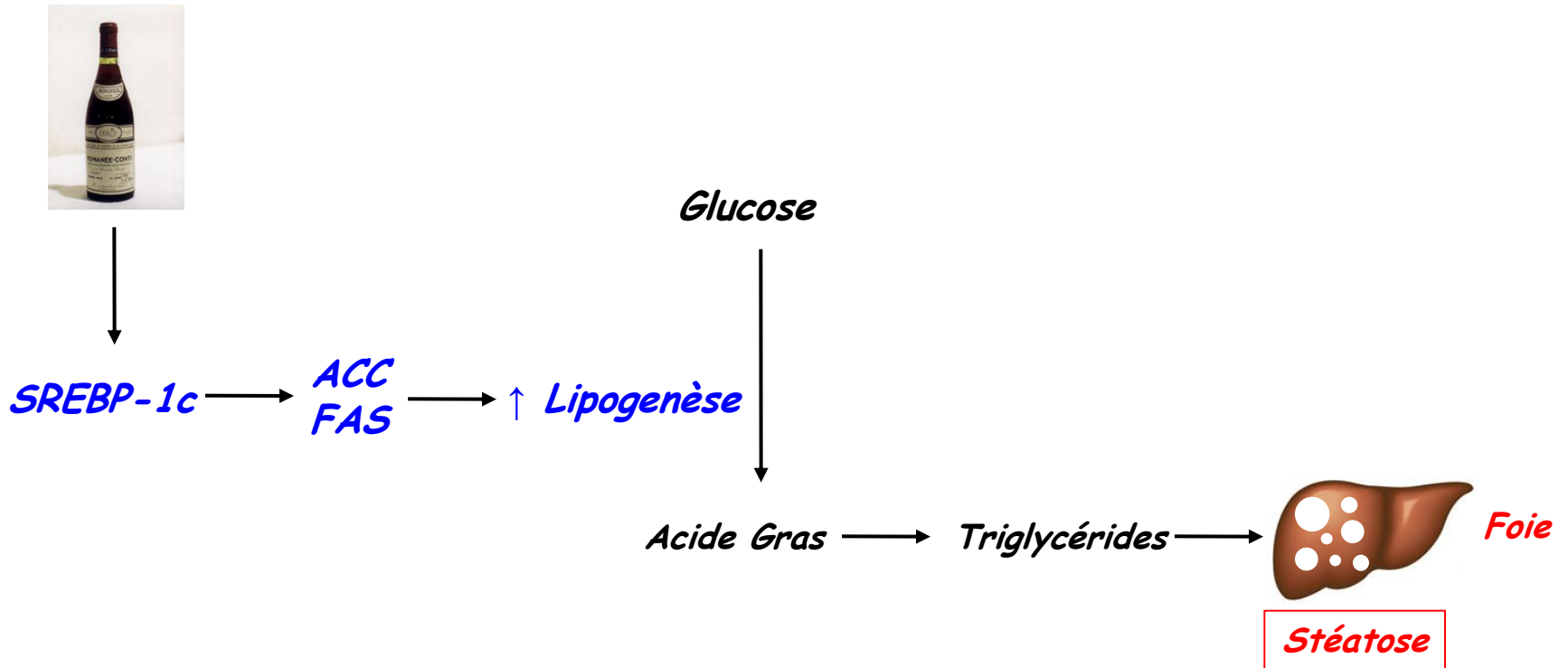






# Mécanismes de la stéatose hépatique

## Augmentation de la lipogenèse

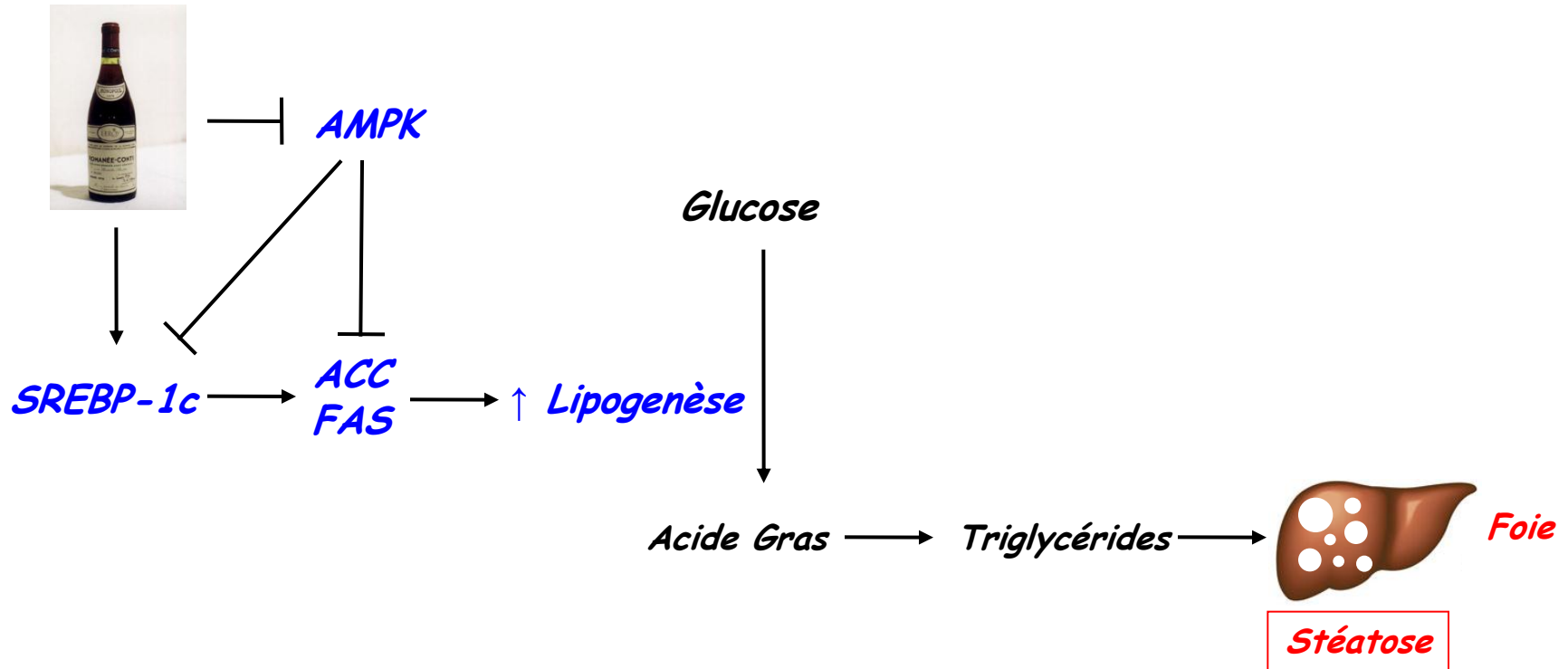




Bruxelles  
Le Square  
10-12 avenue 2014  
www.le-square.be

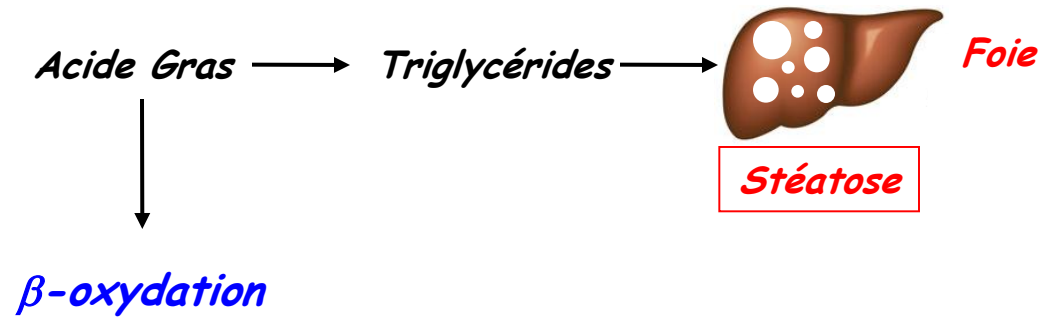
# Mécanismes de la stéatose hépatique

## Augmentation de la lipogenèse





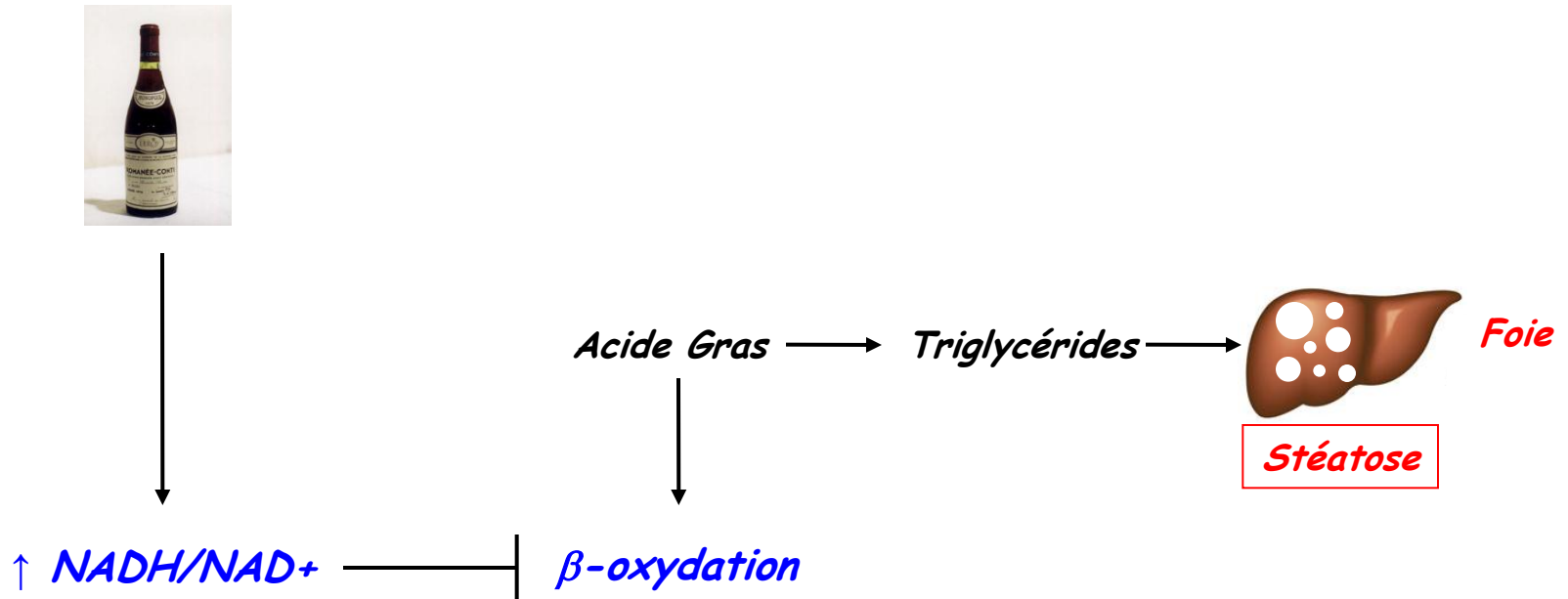
# Mécanismes de la stéatose hépatique





# Mécanismes de la stéatose hépatique

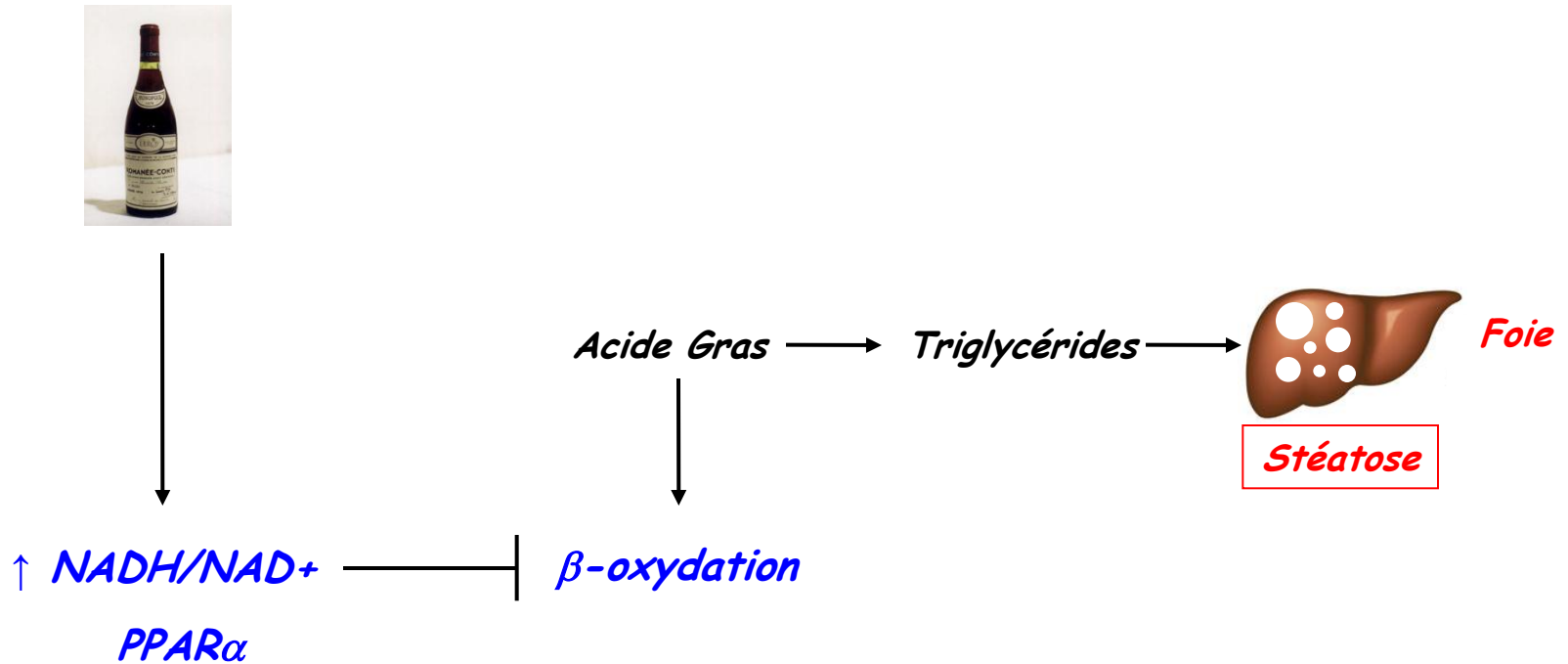
## Inhibition de la $\beta$ -oxydation des acides gras





# Mécanismes de la stéatose hépatique

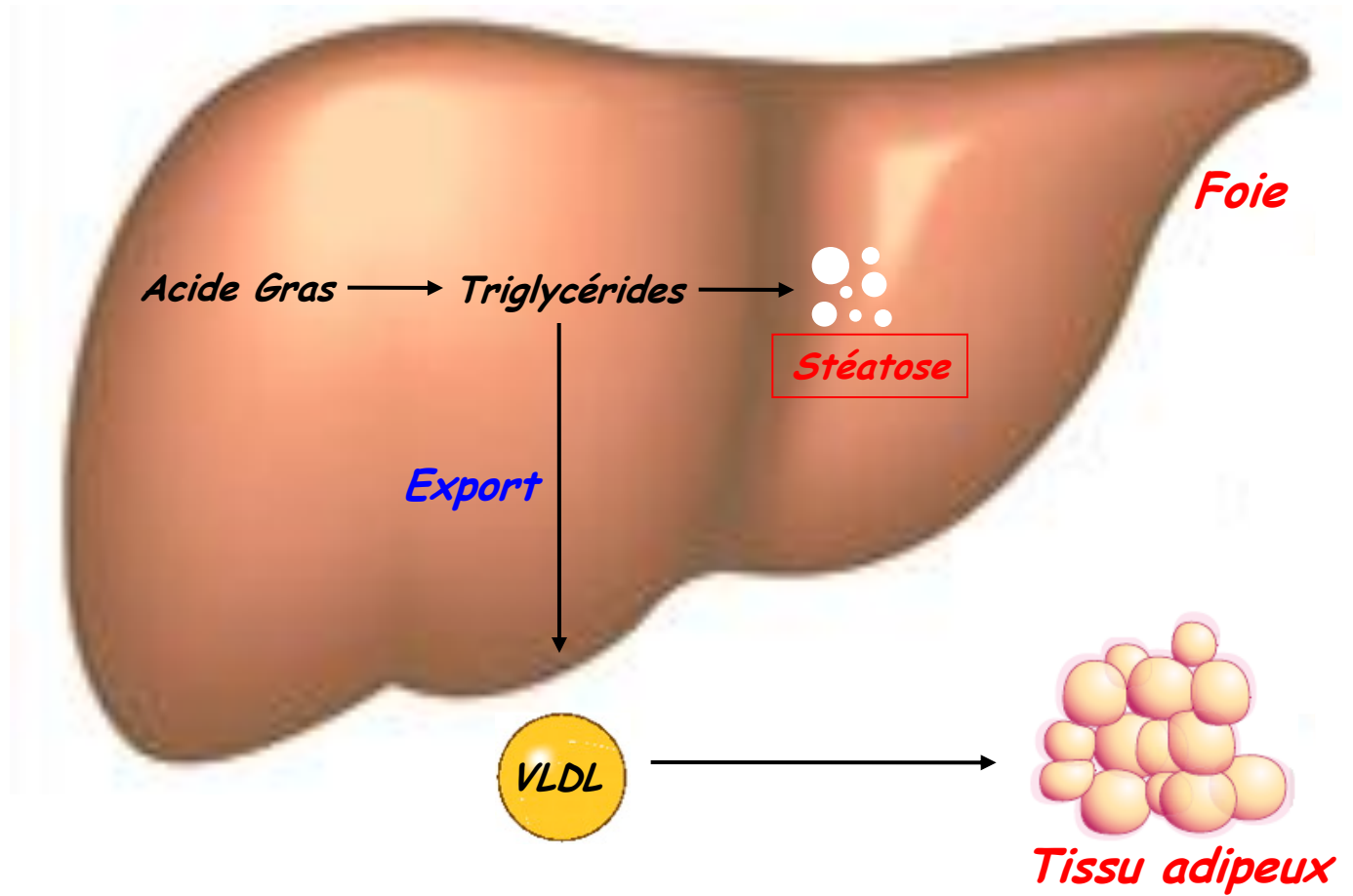
## Inhibition de la $\beta$ -oxydation des acides gras





Bruxelles  
Le Square  
101 - 12 avenue 2014  
www.ksq.fr

# Mécanismes de la stéatose hépatique

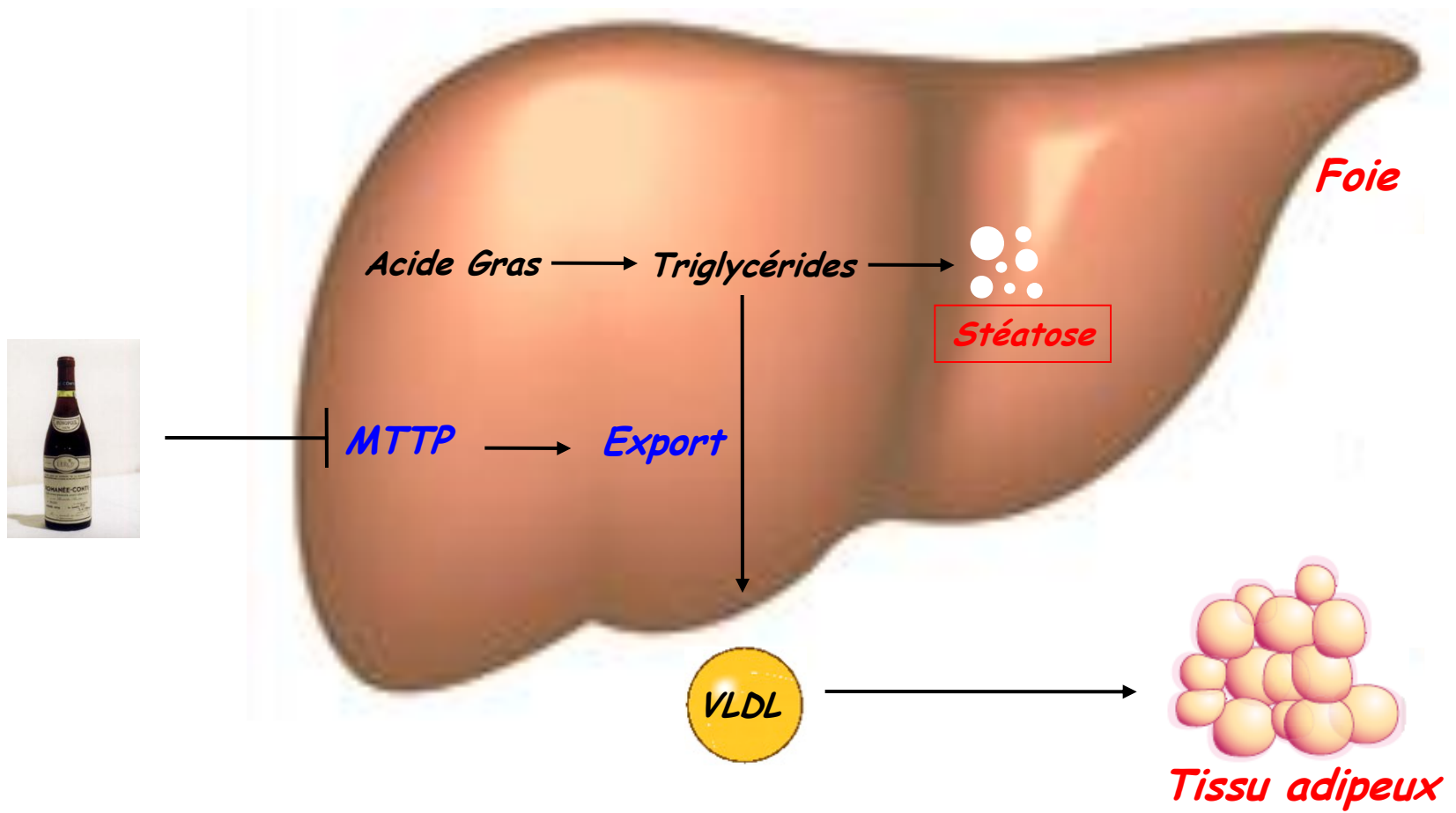




Bruxelles  
Le Square  
10 - 12 avenue 2024  
www.le-square.be

# Mécanismes de la stéatose hépatique

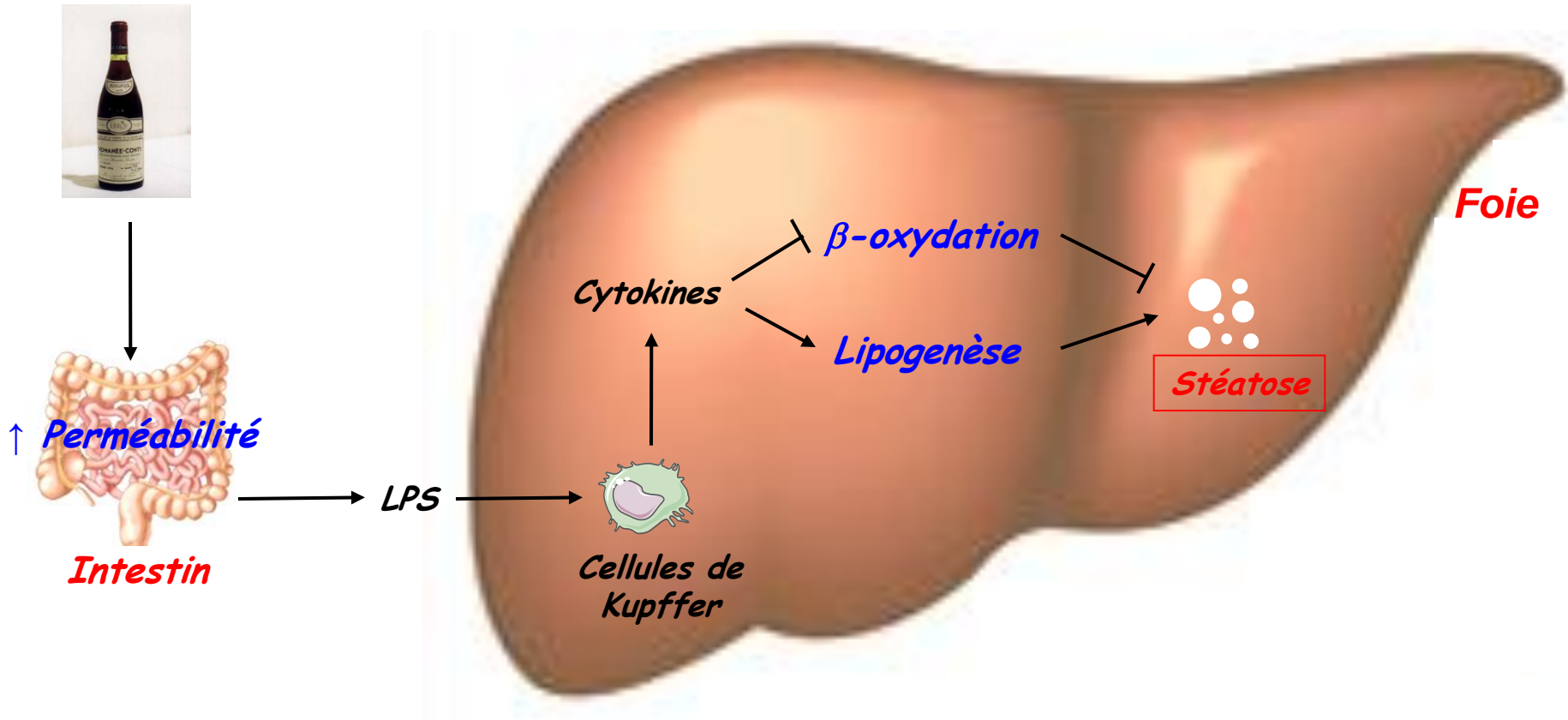
## Inhibition de l'export des triglycérides





# Mécanismes de la stéatose hépatique

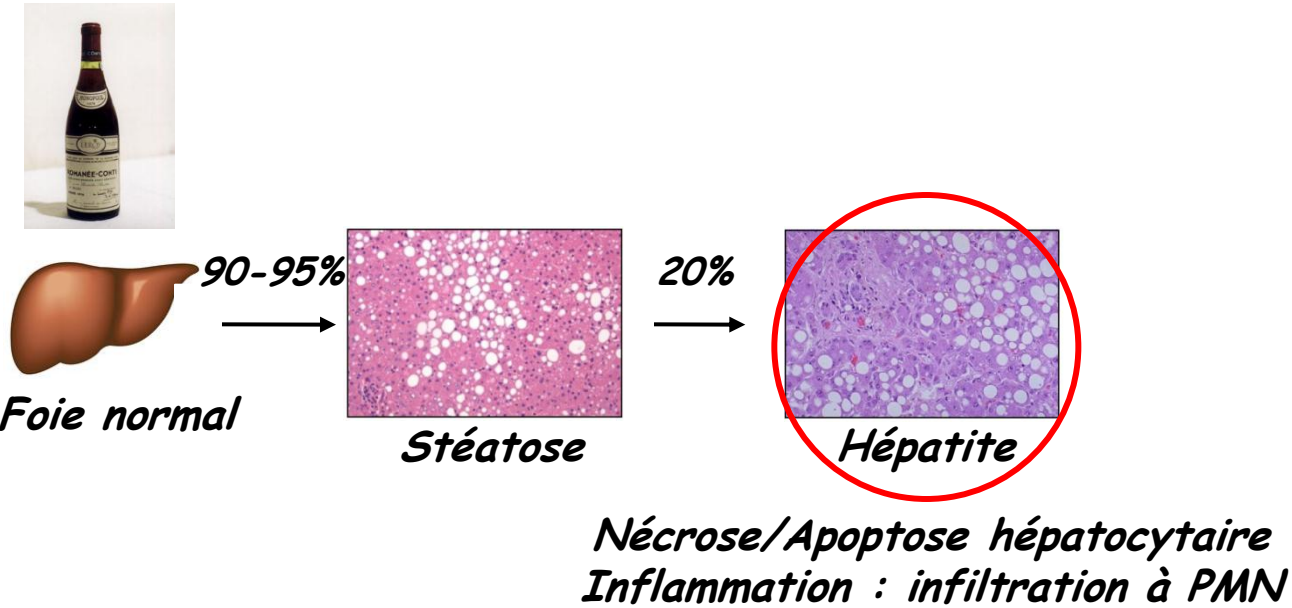
## Activation des cellules de Kupffer



*Adachi et al. 1994 ; Koop et al. 1997  
Kang et al. 2008 ; Odegaard et al. 2008*



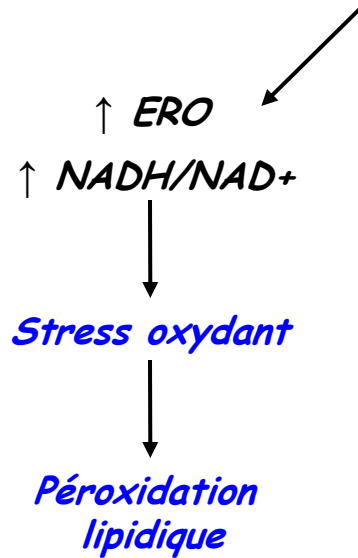
# Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie



## Rôle du stress oxydant



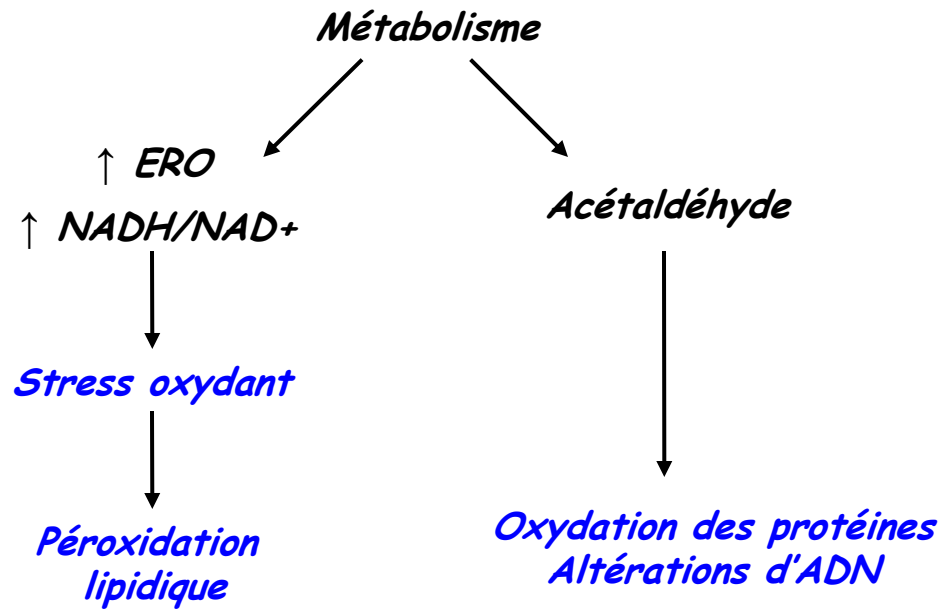
*Métabolisme*





# Mécanismes de l'hépatite

## Rôle du stress oxydant



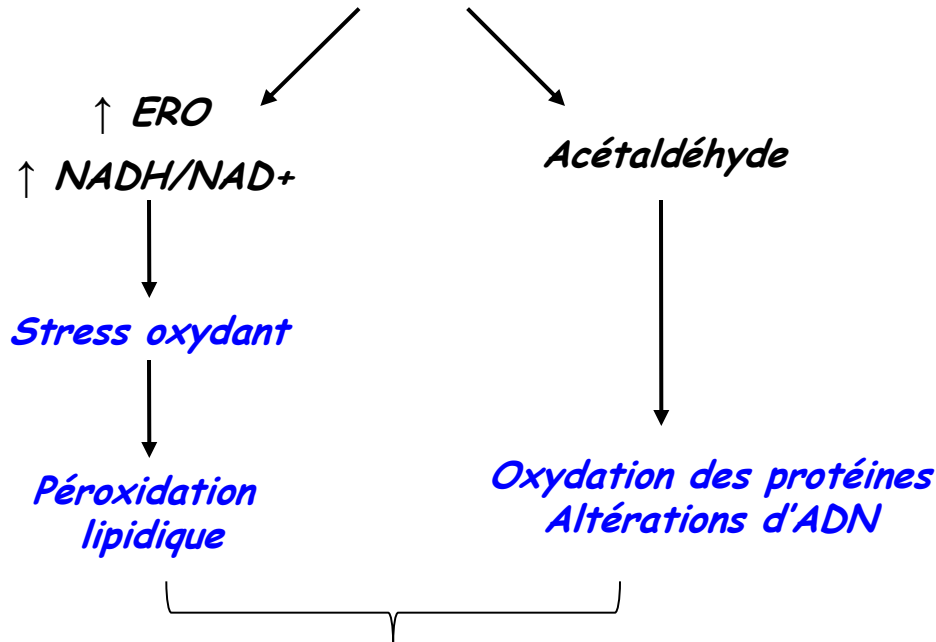


# Mécanismes de l'hépatite

## Rôle du stress oxydant



**Métabolisme**



**Apoptose/Nécrose  
hépatocytaire**

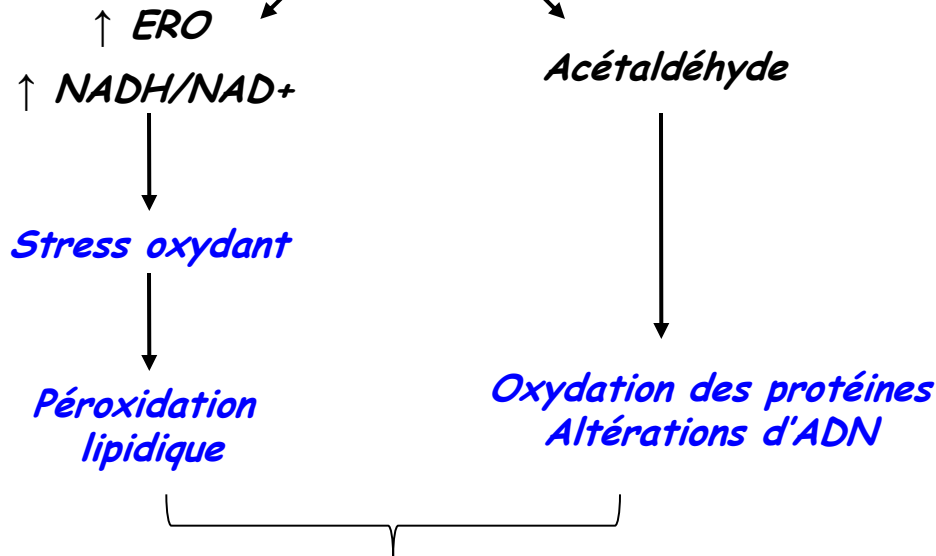


# Mécanismes de l'hépatite

## Rôle du stress oxydant



**Métabolisme**



**Apoptose/Nécrose  
hépatocytaire**

**Réaction  
auto-immune**

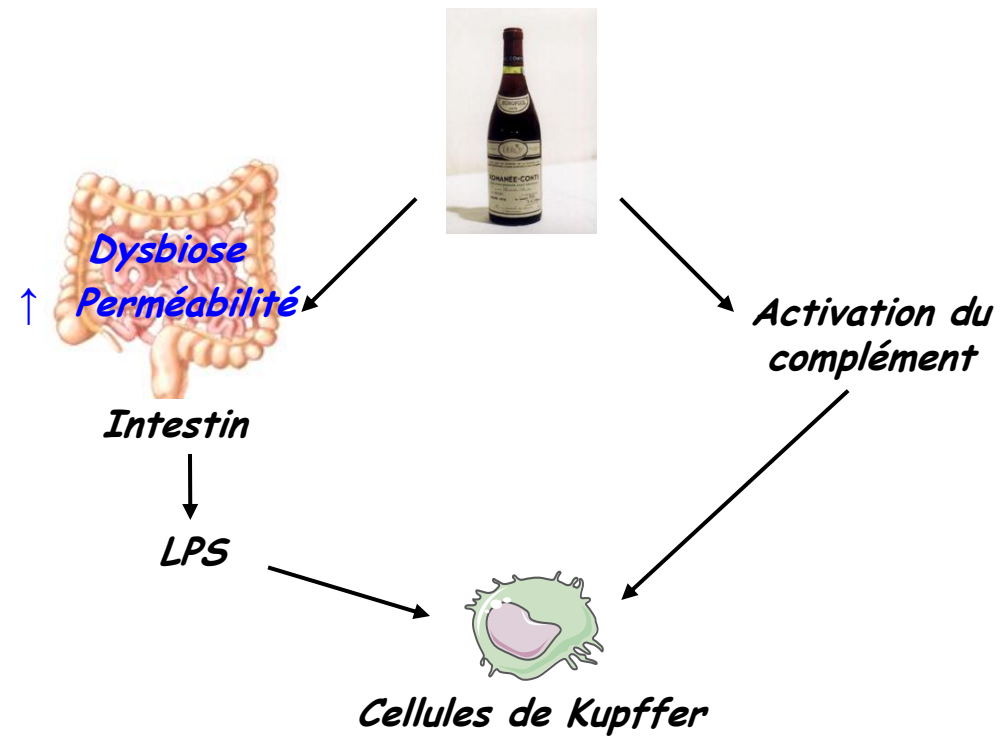
*Sid et al. 2013 ; Setshedi et al., 2010  
Albano et al. 1999*



Bruxelles  
Le Square  
10-12 avenue 2014  
www.le-square.be

# Mécanismes de l'hépatite

## Rôle de l'inflammation

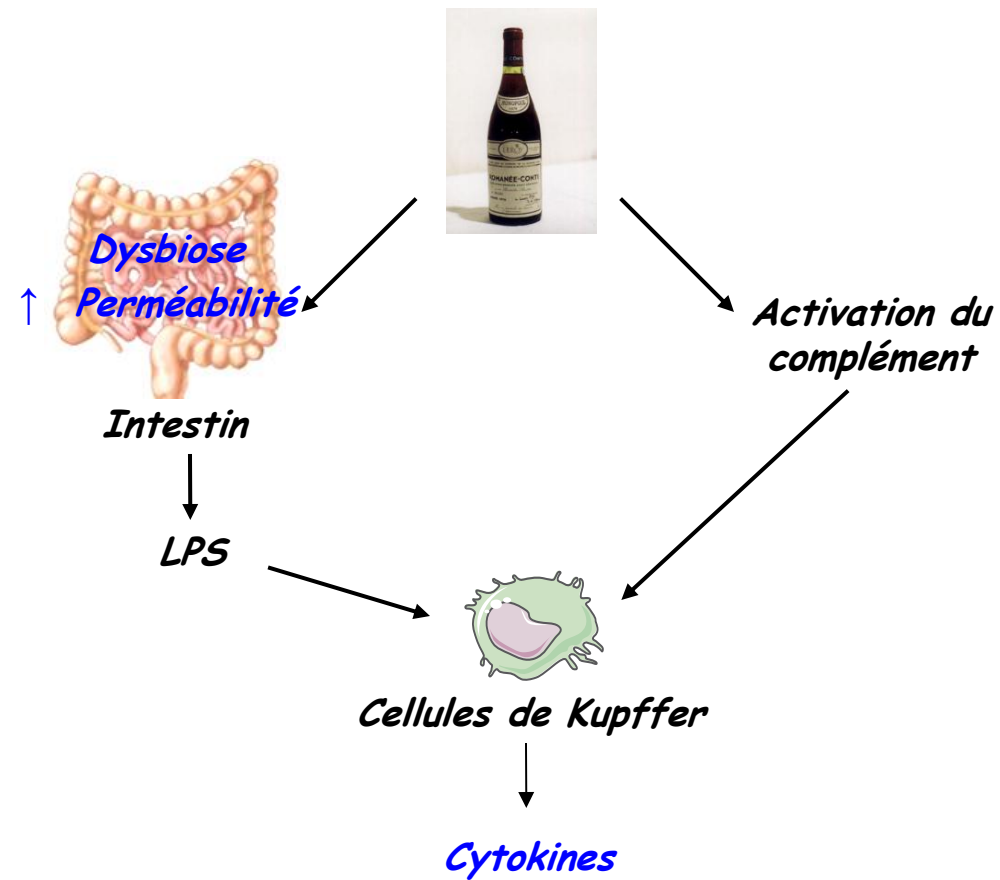




Bruxelles  
Le Square  
10 - 12 avenue 2014  
www.le-square.be

# Mécanismes de l'hépatite

## Rôle de l'inflammation

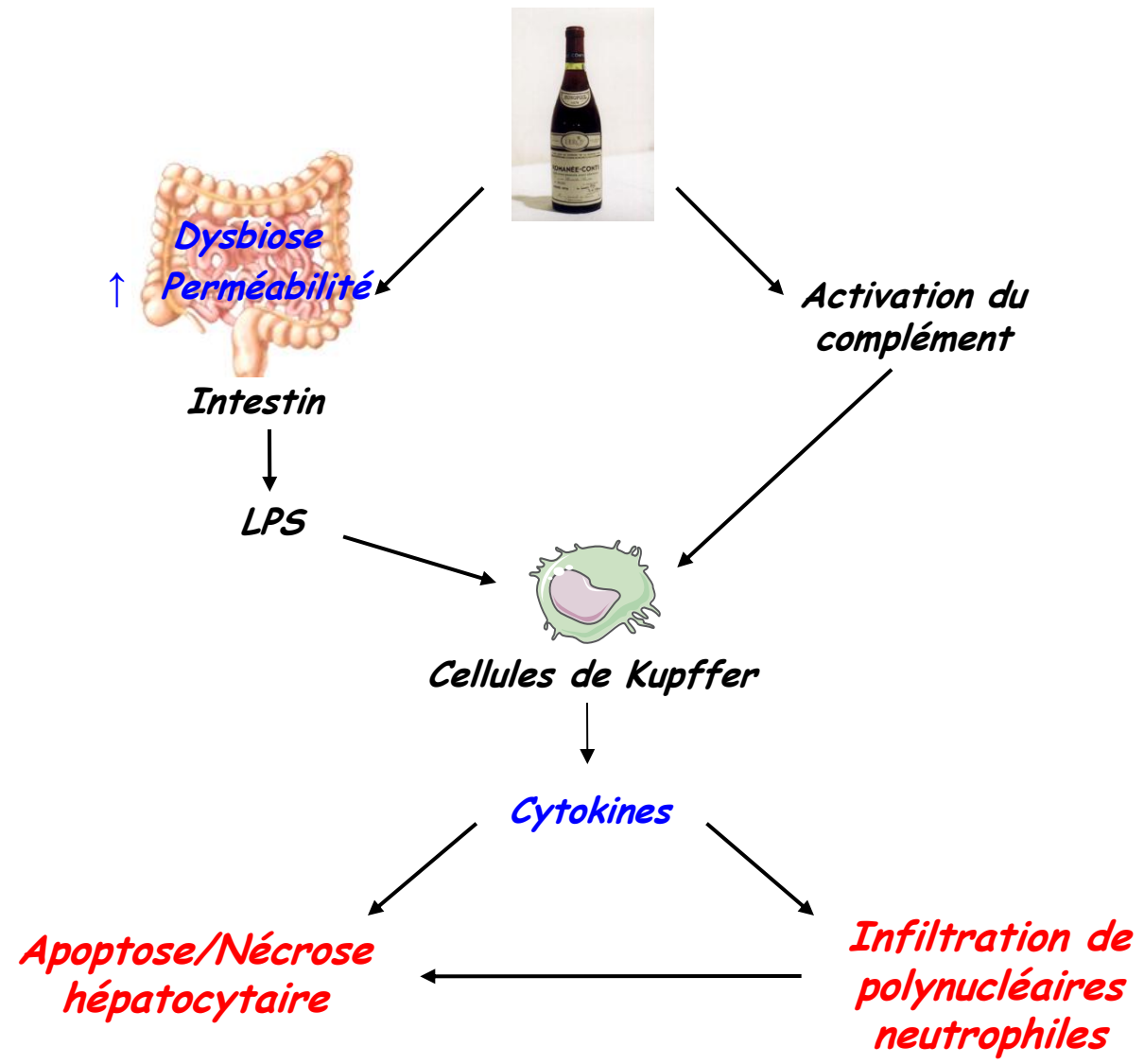




Bruxelles  
Le Square  
10 - 12 avenue 2014  
www.le-square.be

# Mécanismes de l'hépatite

## Rôle de l'inflammation



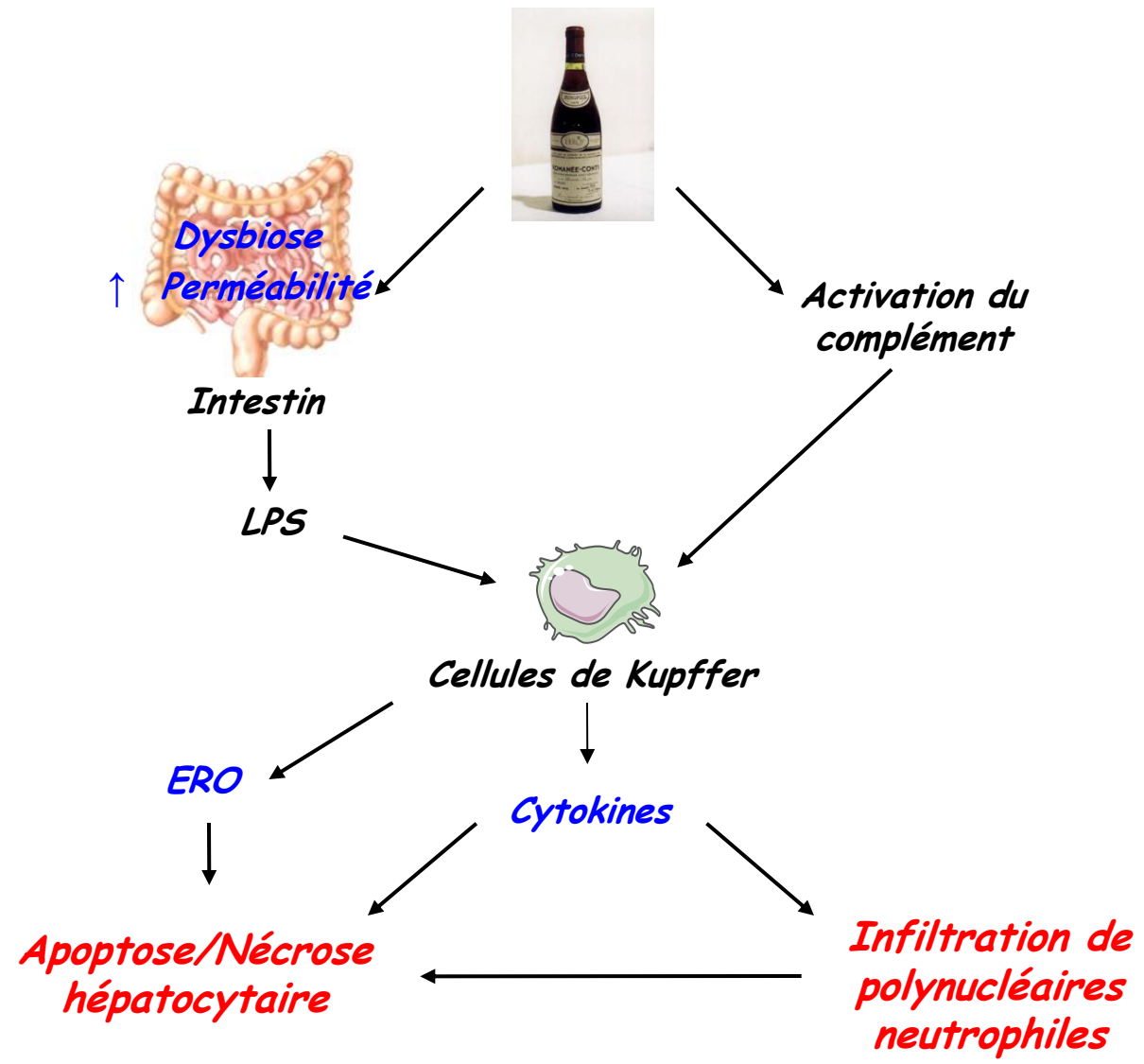




Bruxelles  
Le Square  
10-12 avenue 2014  
www.le-square.be

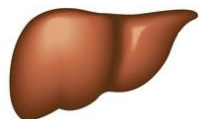
# Mécanismes de l'hépatite

## Rôle de l'inflammation

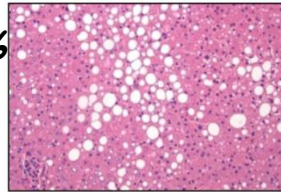




# Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie

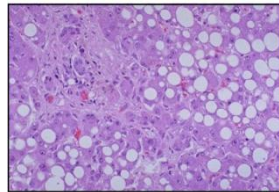


90-95%



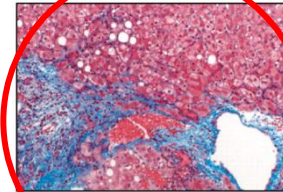
*Stéatose*

20%

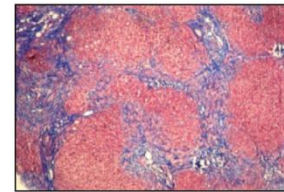


*Hépatite*

20%



*Fibrose*

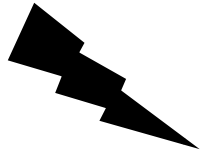


*Cirrhose*



# Mécanismes de la fibrose

**Atteinte hépatique  
Inflammation**



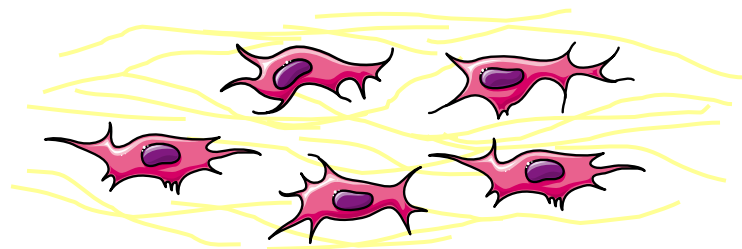
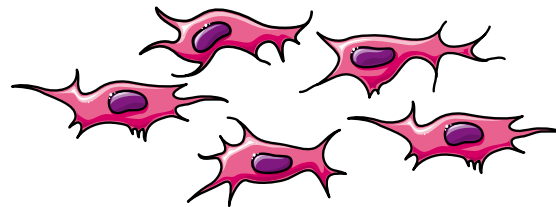
**Cellules étoilées du foie  
Fibroblastes portaux**

**Cytokines  
Chimiokines  
Facteurs de croissance**

**Migration**



**Prolifération**

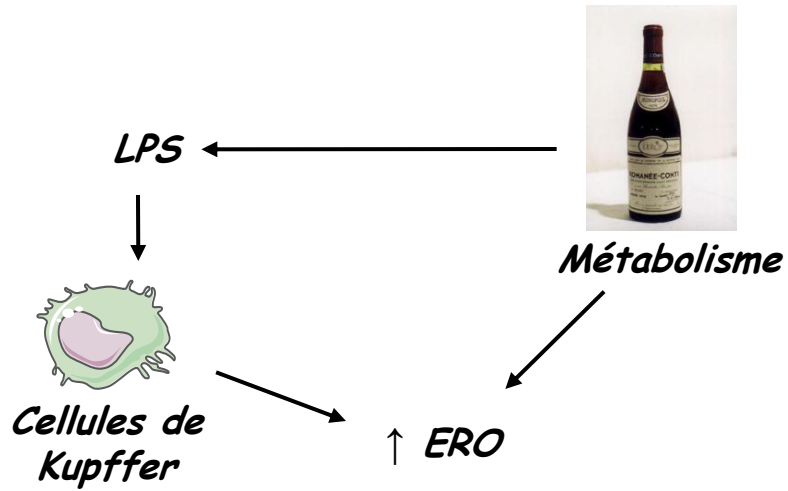


**Accumulation de matrice  
extracellulaire**

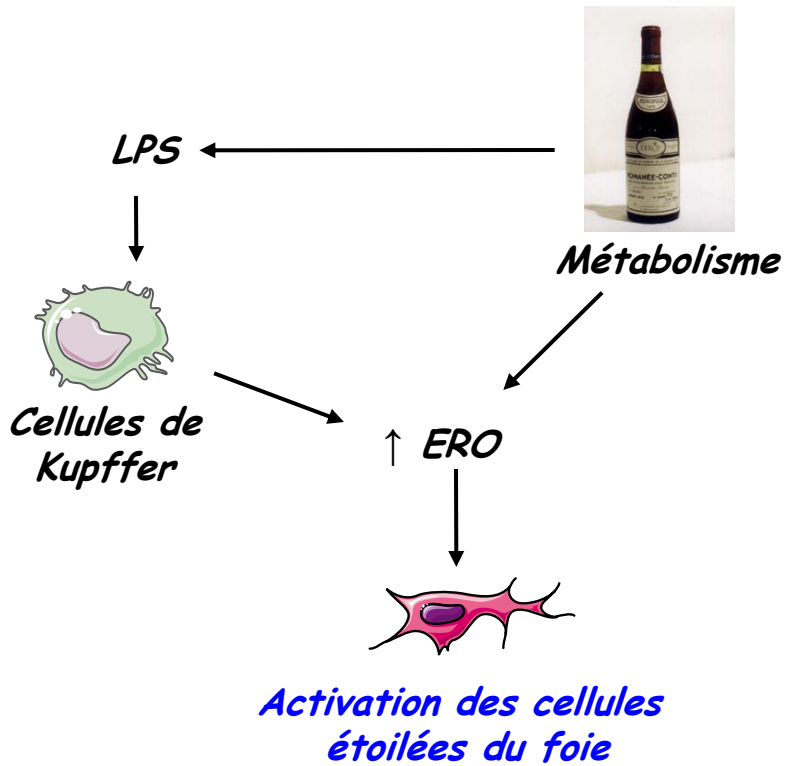
**↗ Synthèse  
↘ Dégradation**



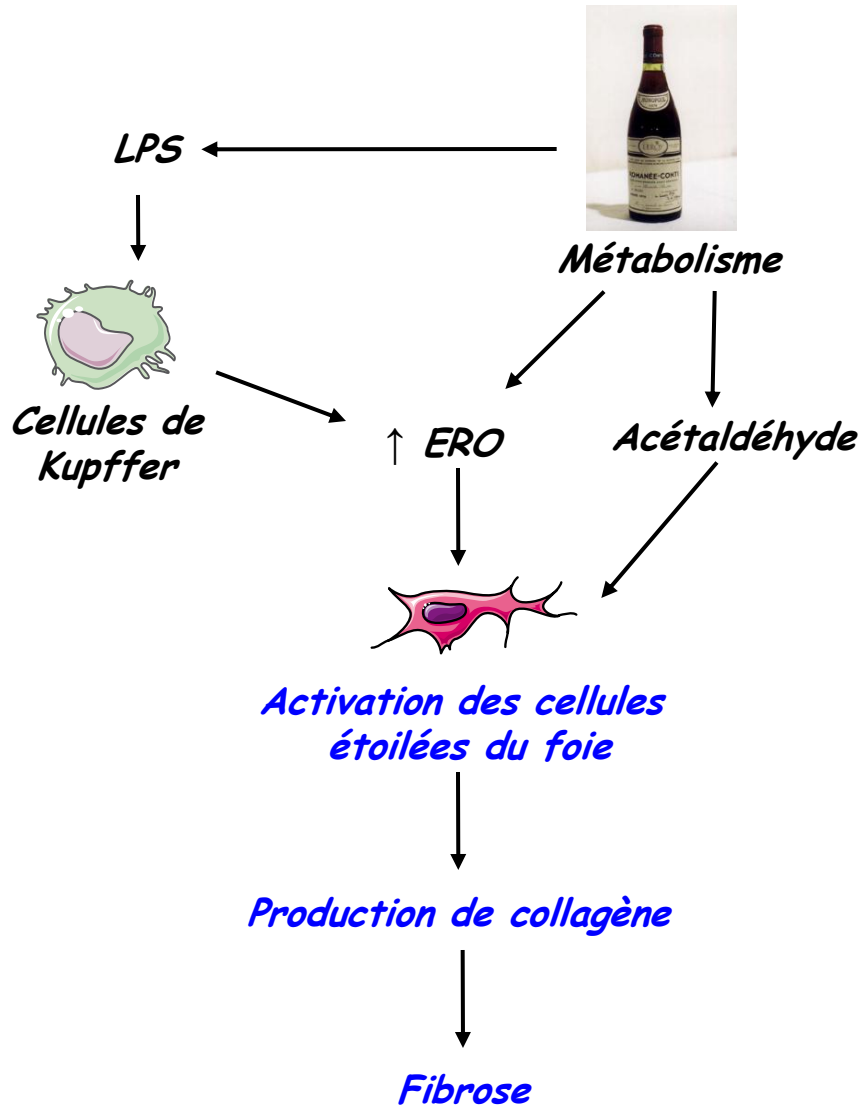
# Mécanismes de la fibrose



# Mécanismes de la fibrose

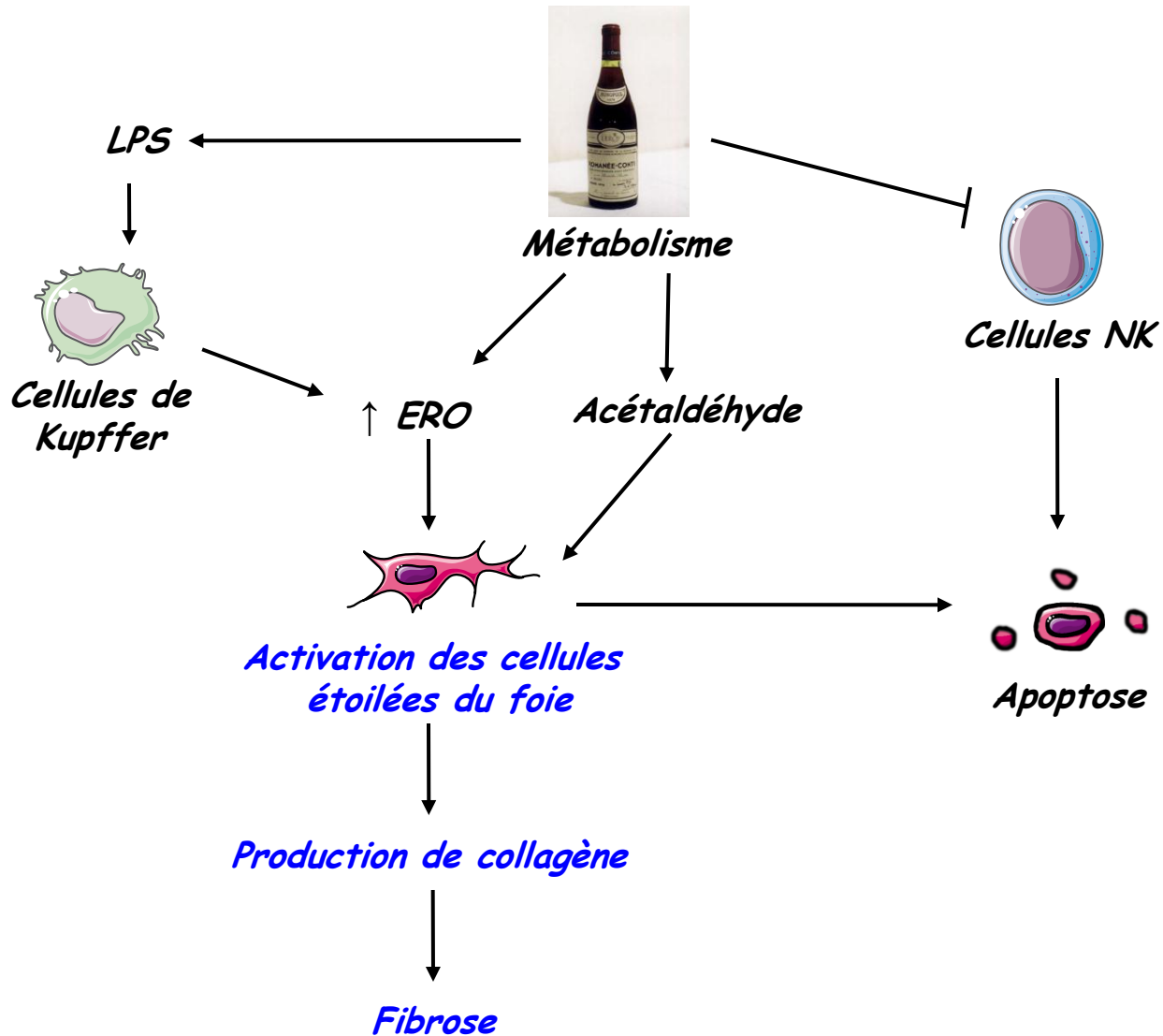


# Mécanismes de la fibrose



*Sid et al. 2013 ; Moshage et al. 1990*

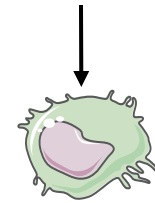
# Mécanismes de la fibrose





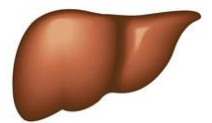
# Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie

## Rôle des cellules de Kupffer

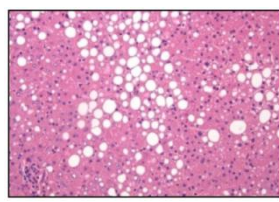


*Cellules de Kupffer*

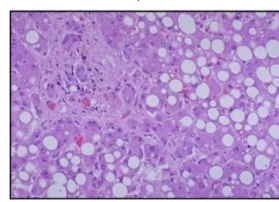
*Médiateurs inflammatoires  
(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ...)*



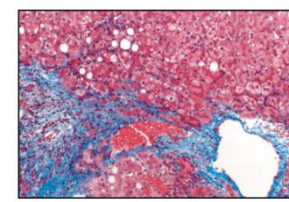
*Foie normal*



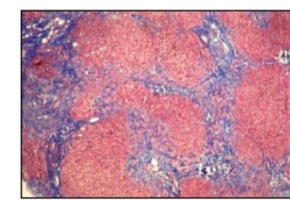
*Stéatose*



*Hépatite*



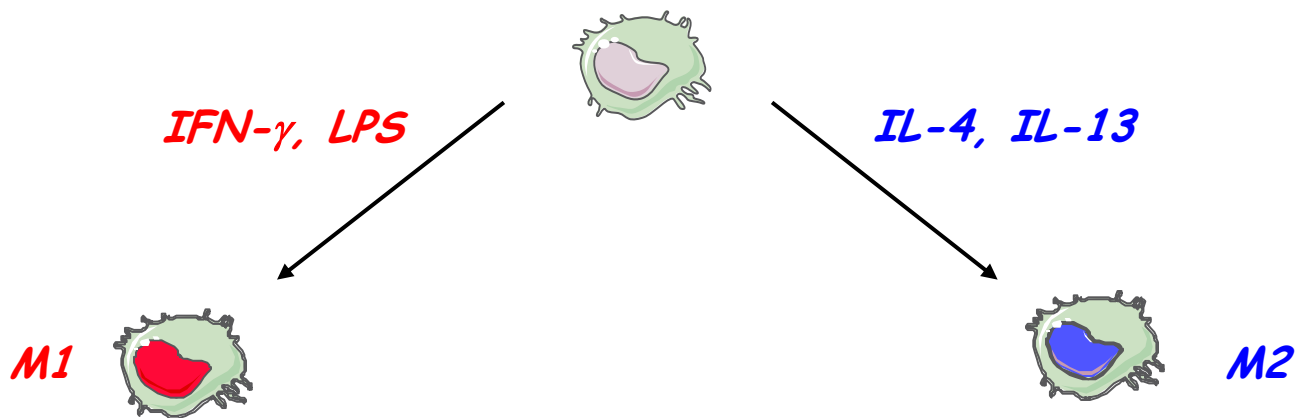
*Fibrose*



*Cirrhose*



# Polarisation macrophagique



*Phénotype pro-inflammatoire :*  
*Expression de marqueurs spécifiques*  
*(iNOS, TNF- $\alpha$ , CCL3, CCL4...)*

*Phénotype anti-inflammatoire :*  
*Expression de marqueurs spécifiques*  
*(Arginase 1, Mgl1, Mrc2...)*

# L'alcool favorise une polarisation des KC vers un phénotype pro-inflammatoire M1?

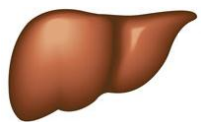


? M1

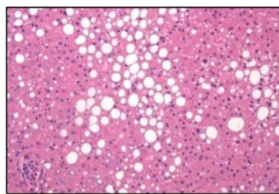


Cellules de Kupffer

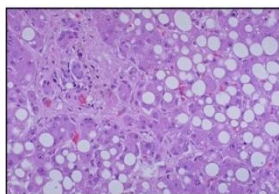
Médiateurs inflammatoires  
(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , ...)



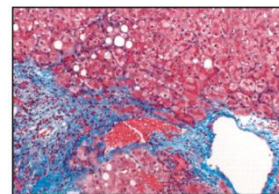
Foie normal



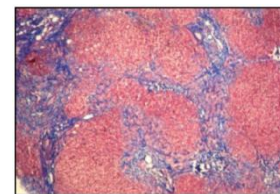
Stéatose



Hépatite

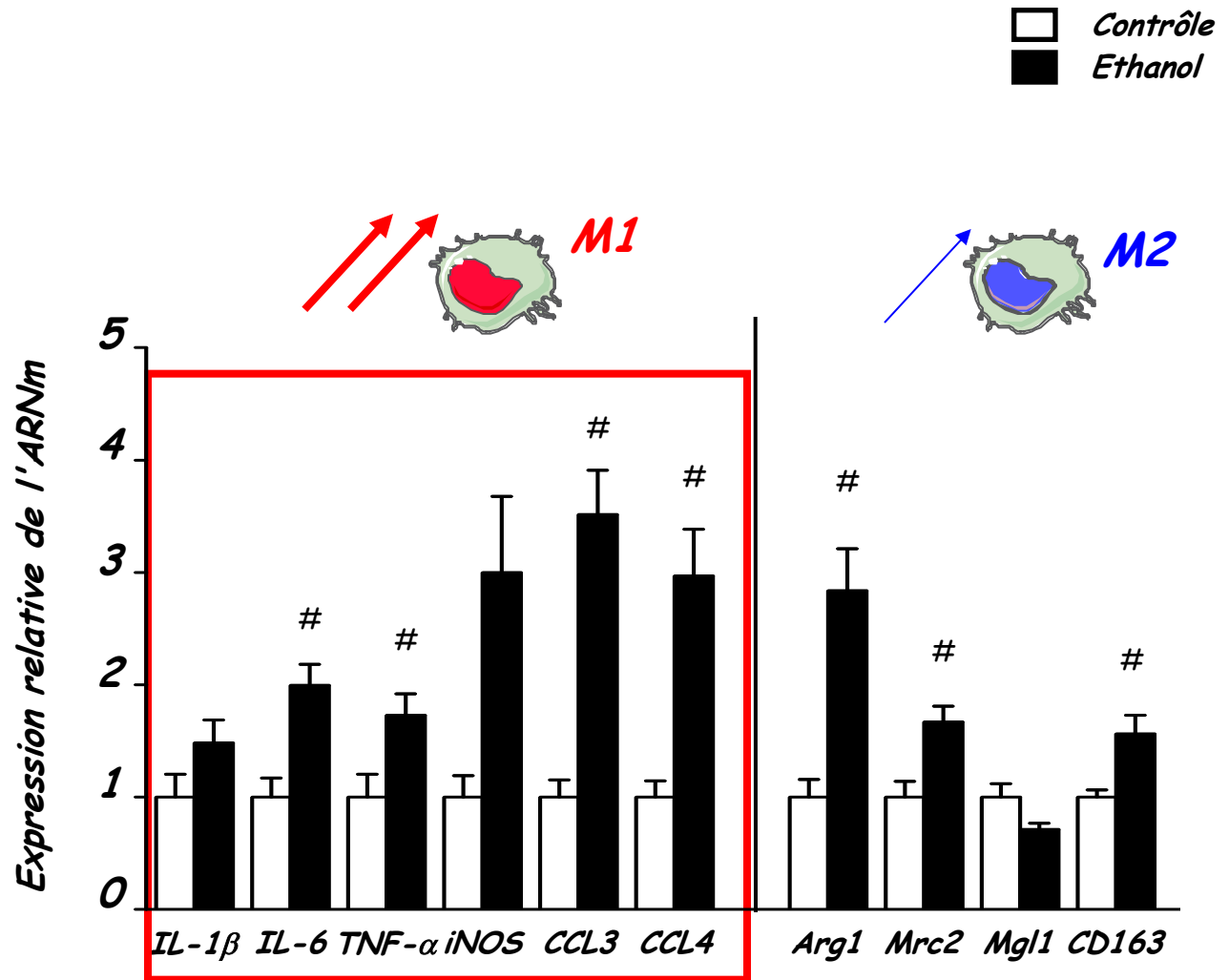
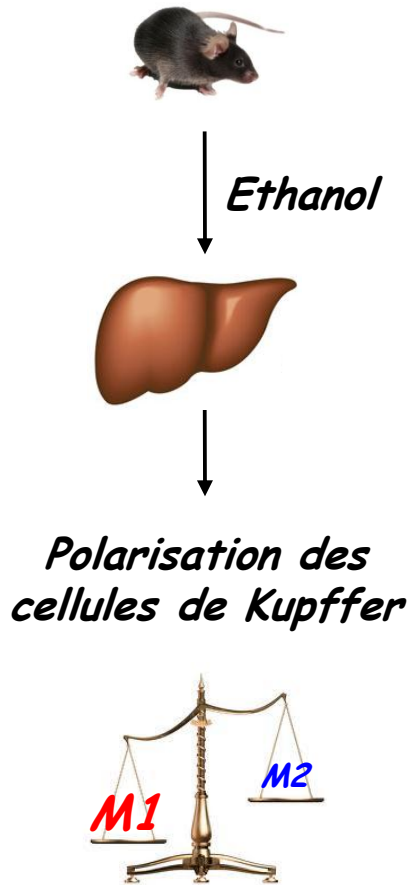


Fibrose

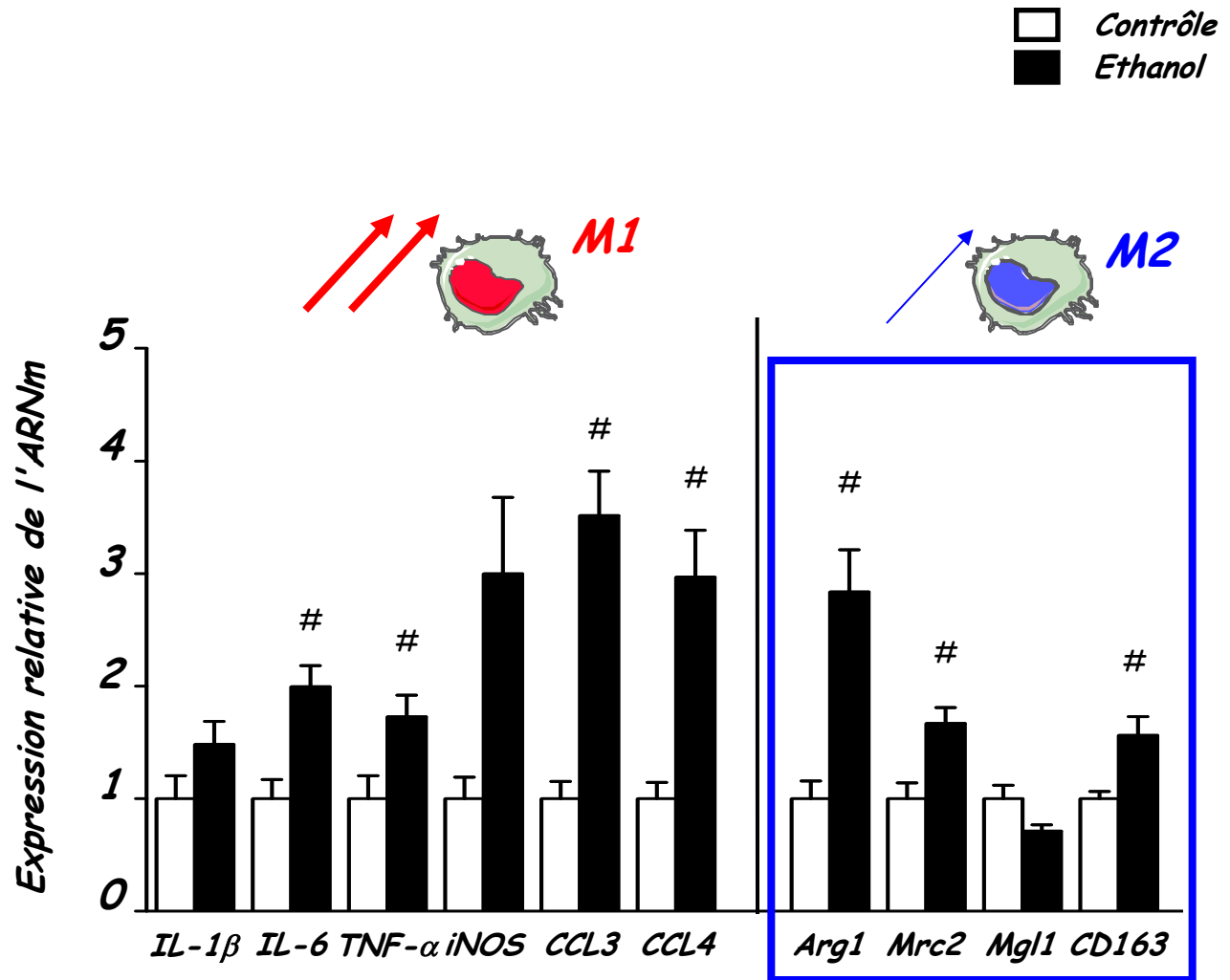
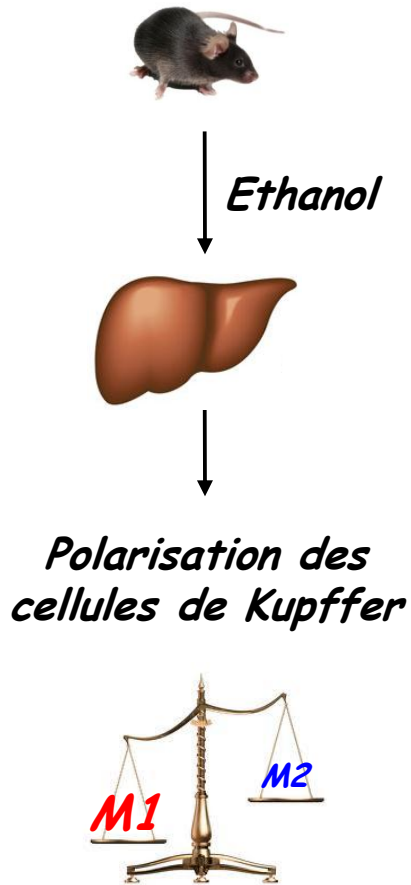


Cirrhose

# L'alcool favorise une polarisation des KC vers un phénotype pro-inflammatoire M1

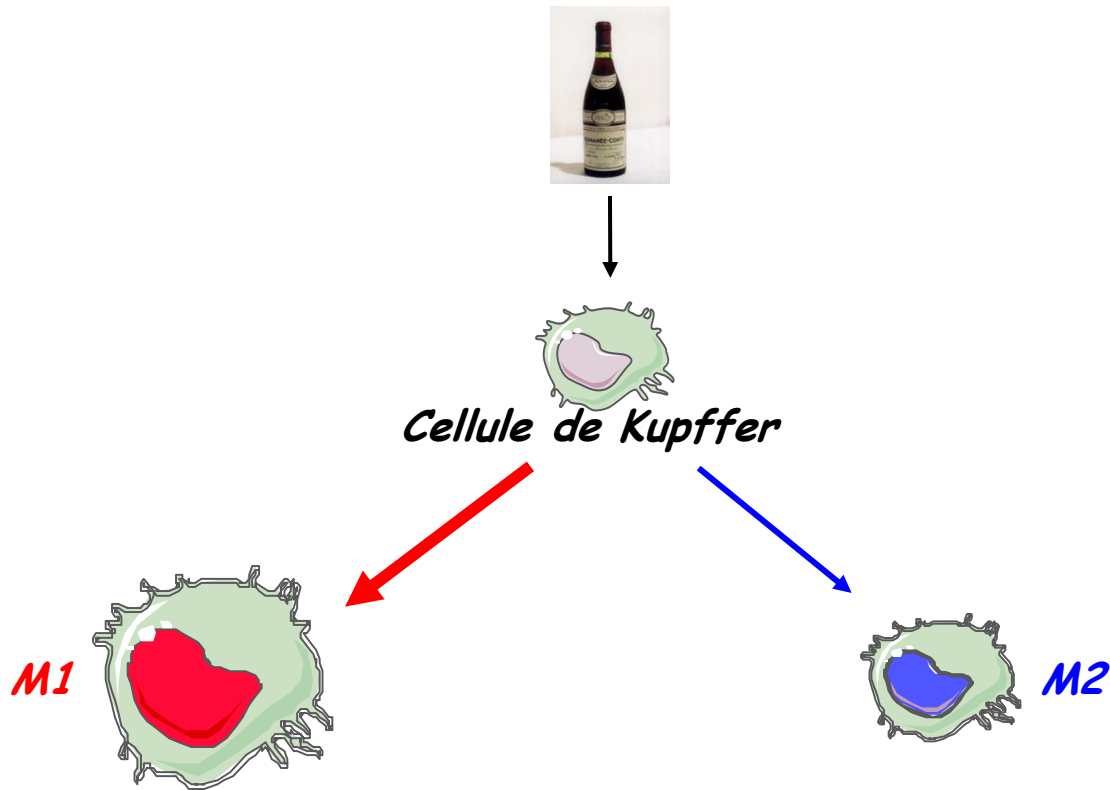


# L'alcool favorise une polarisation des KC vers un phénotype pro-inflammatoire M1



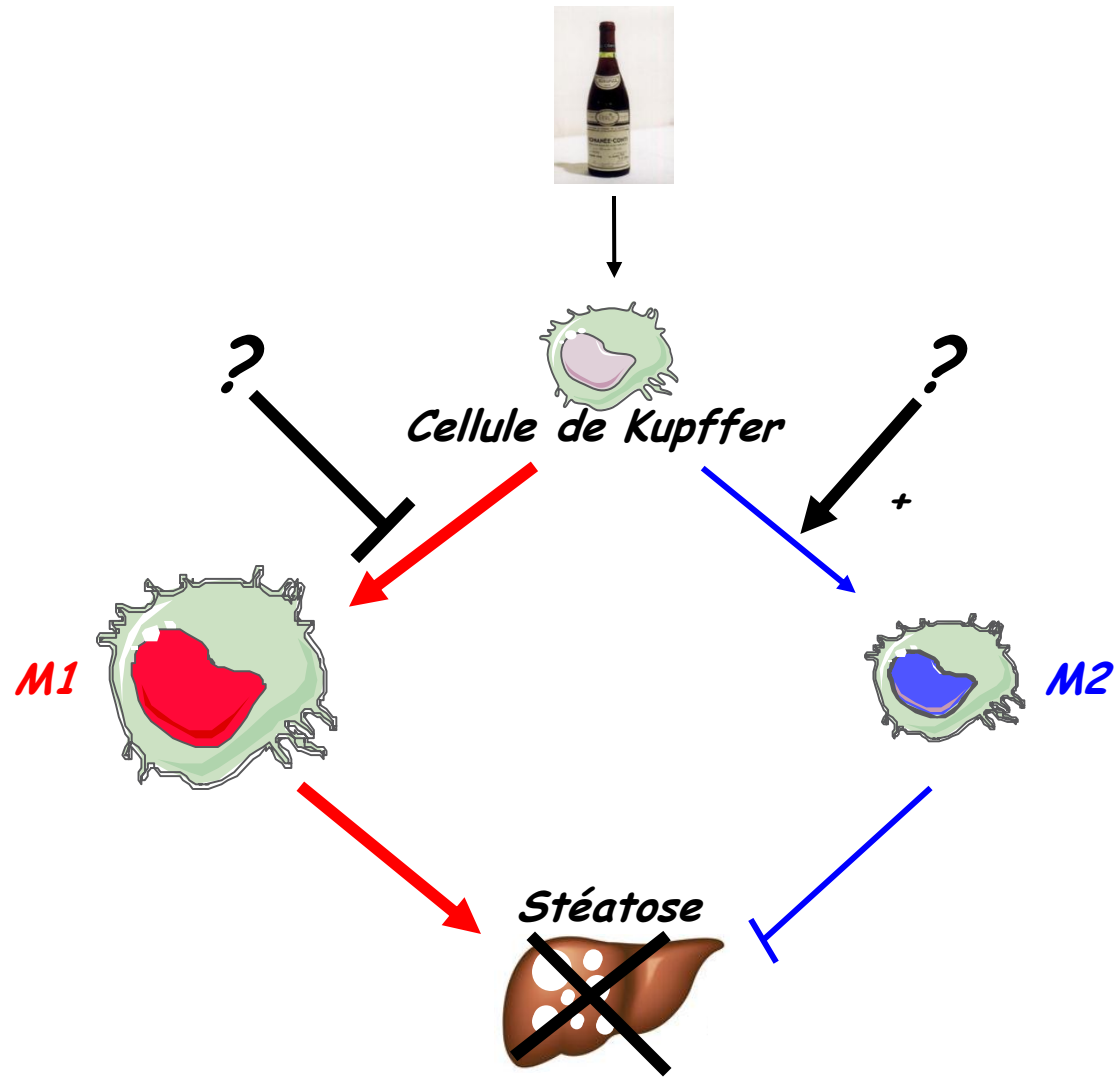


# *L'alcool favorise une polarisation des KC vers un phénotype pro-inflammatoire M1*





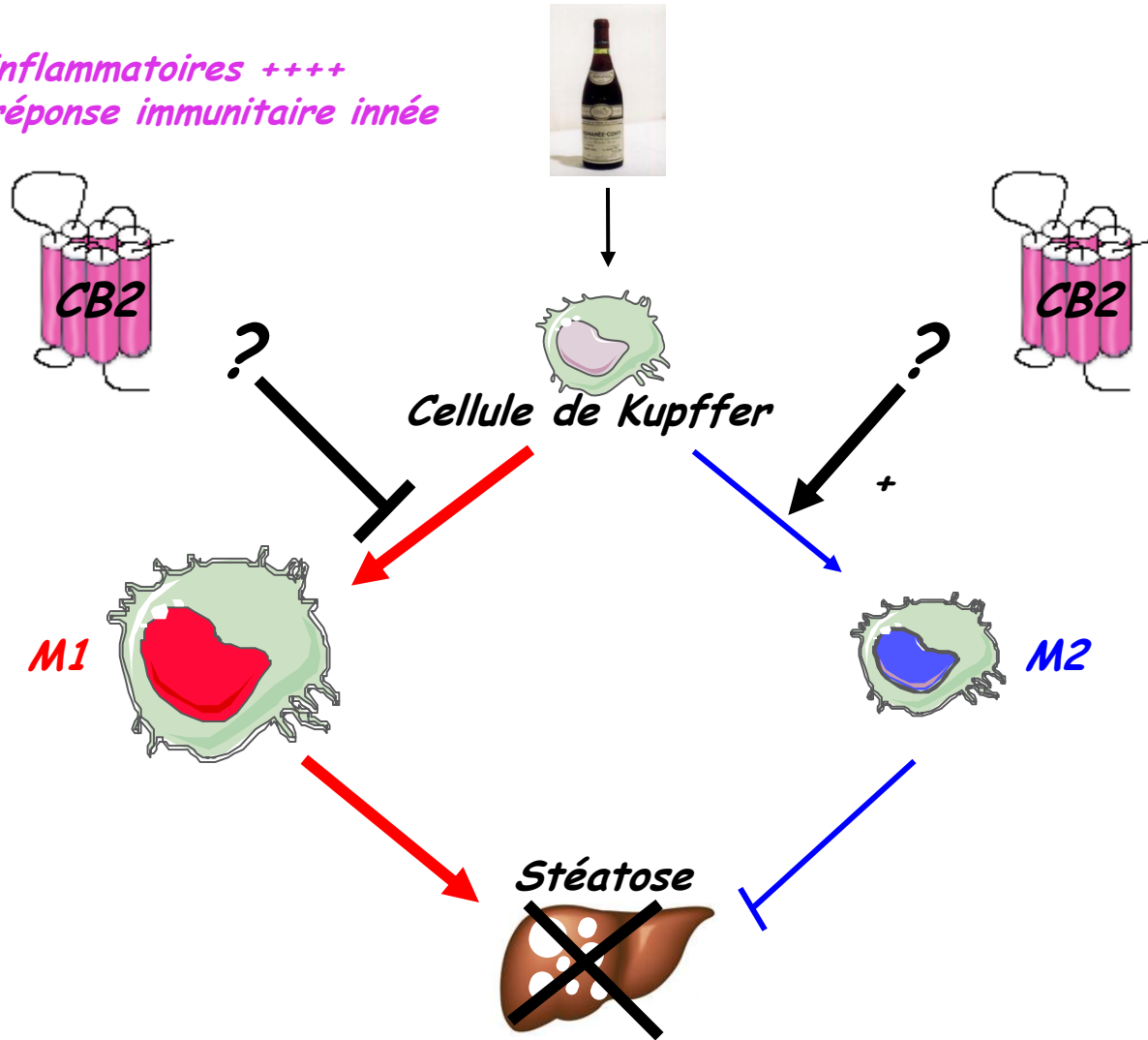
# Stratégies thérapeutiques pour la maladie alcoolique du foie





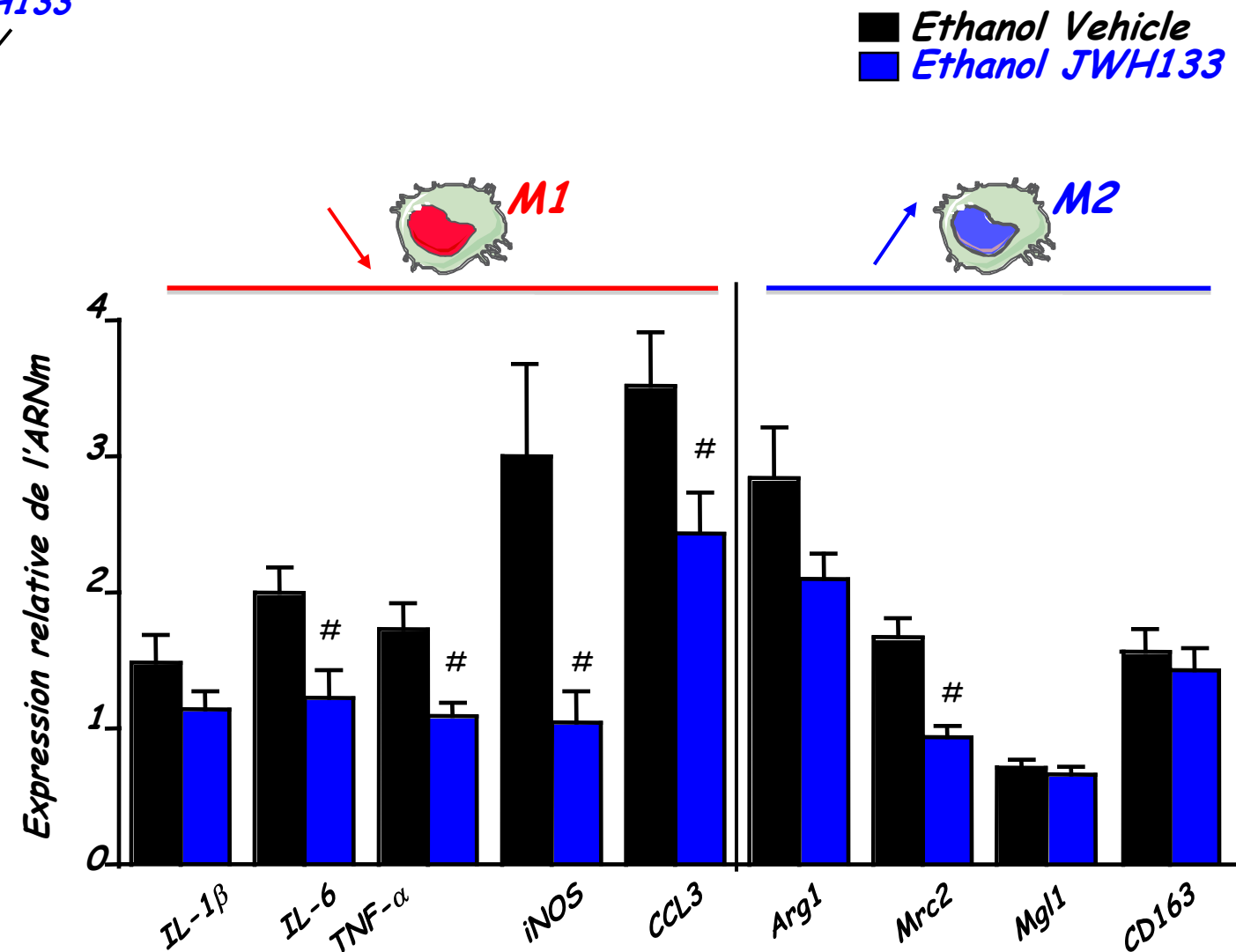
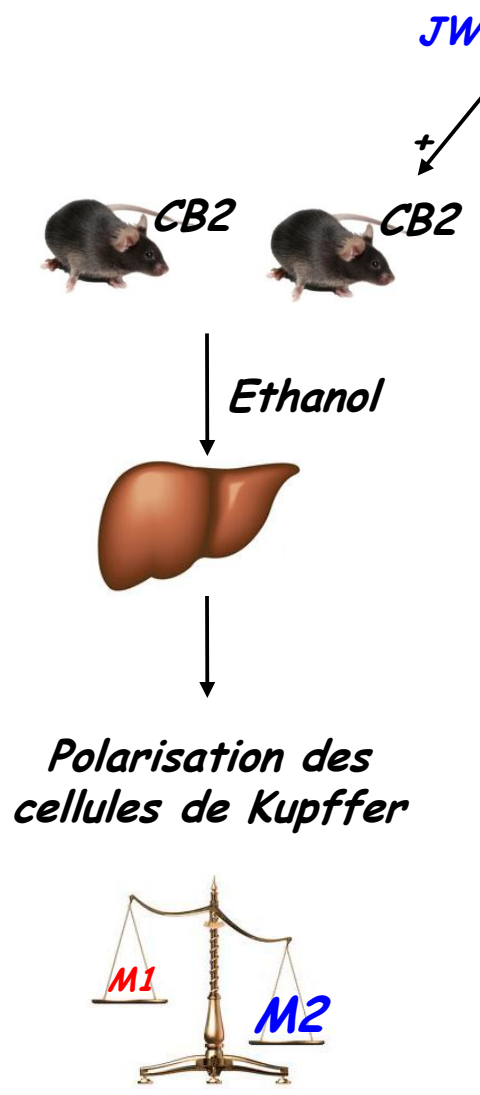
# Stratégies thérapeutiques pour la maladie alcoolique du foie

Cellules inflammatoires ++++  
Regulation la réponse immunitaire innée





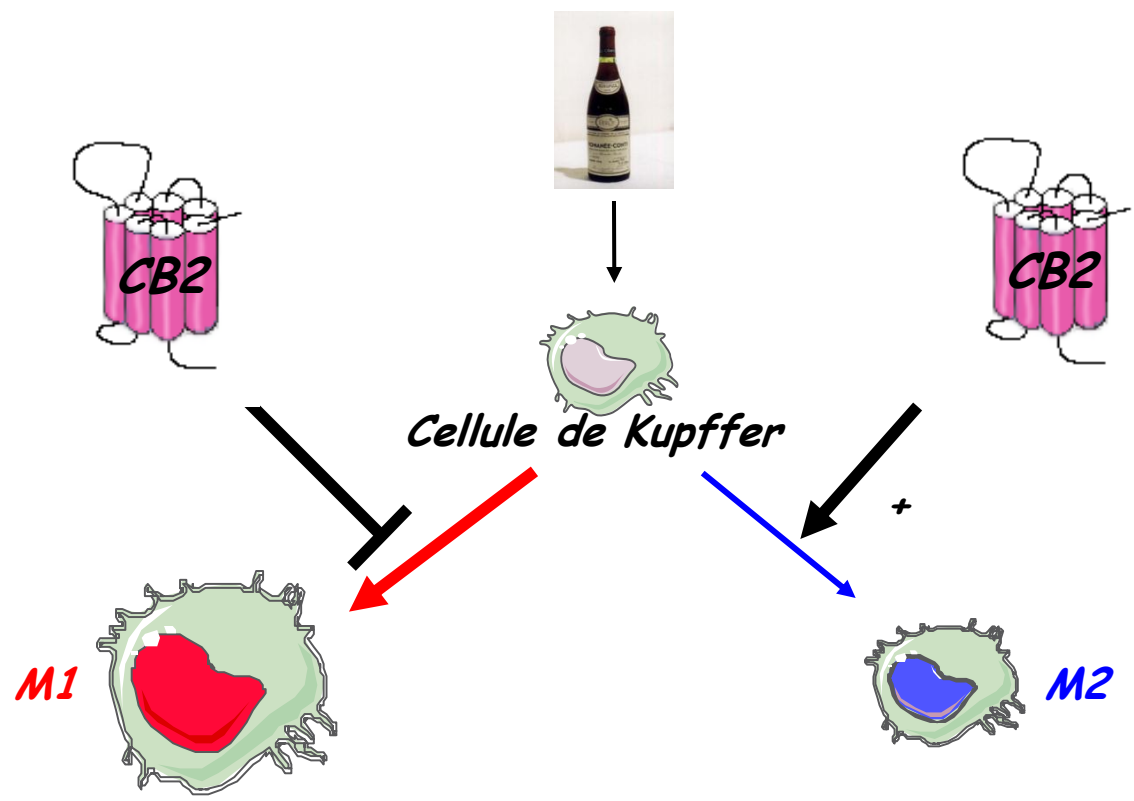
# L'activation du récepteur CB2 régule la polarisation macrophagique



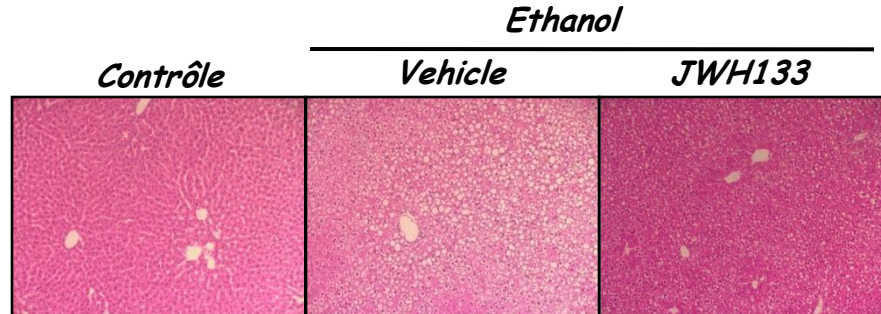
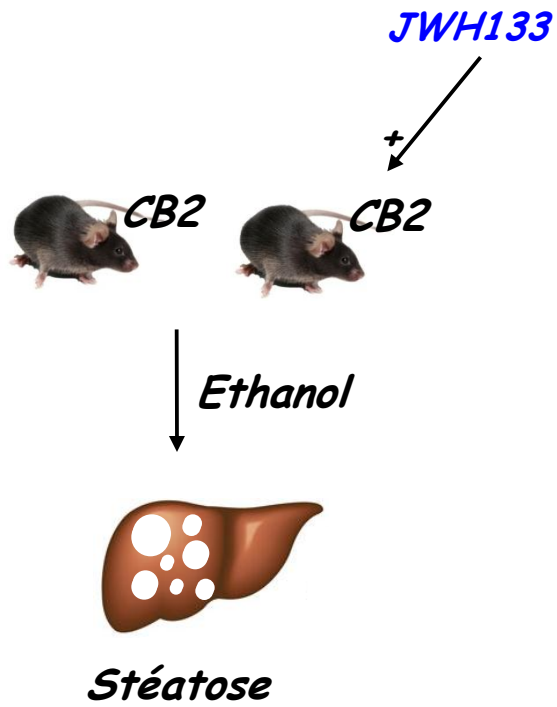




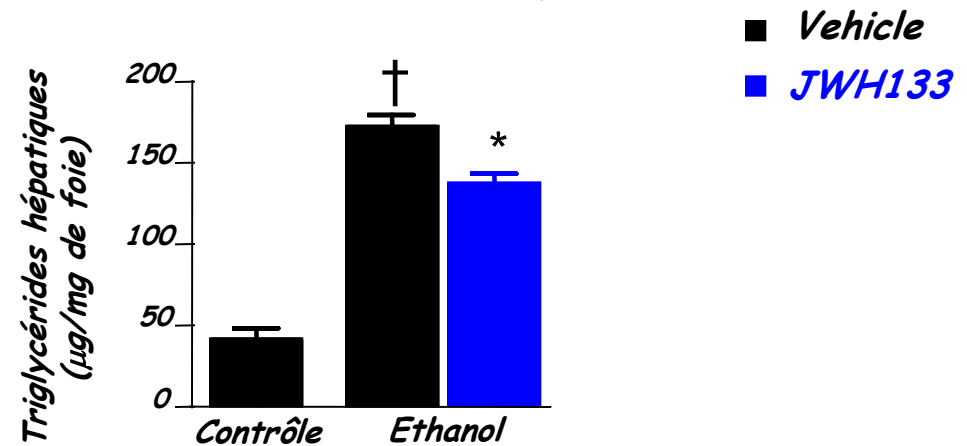
# L'activation du récepteur CB2 prévient la transition des KC vers un phénotype pro-inflammatoire M1



# L'activation du récepteur CB2 réduit la stéatose alcoolique



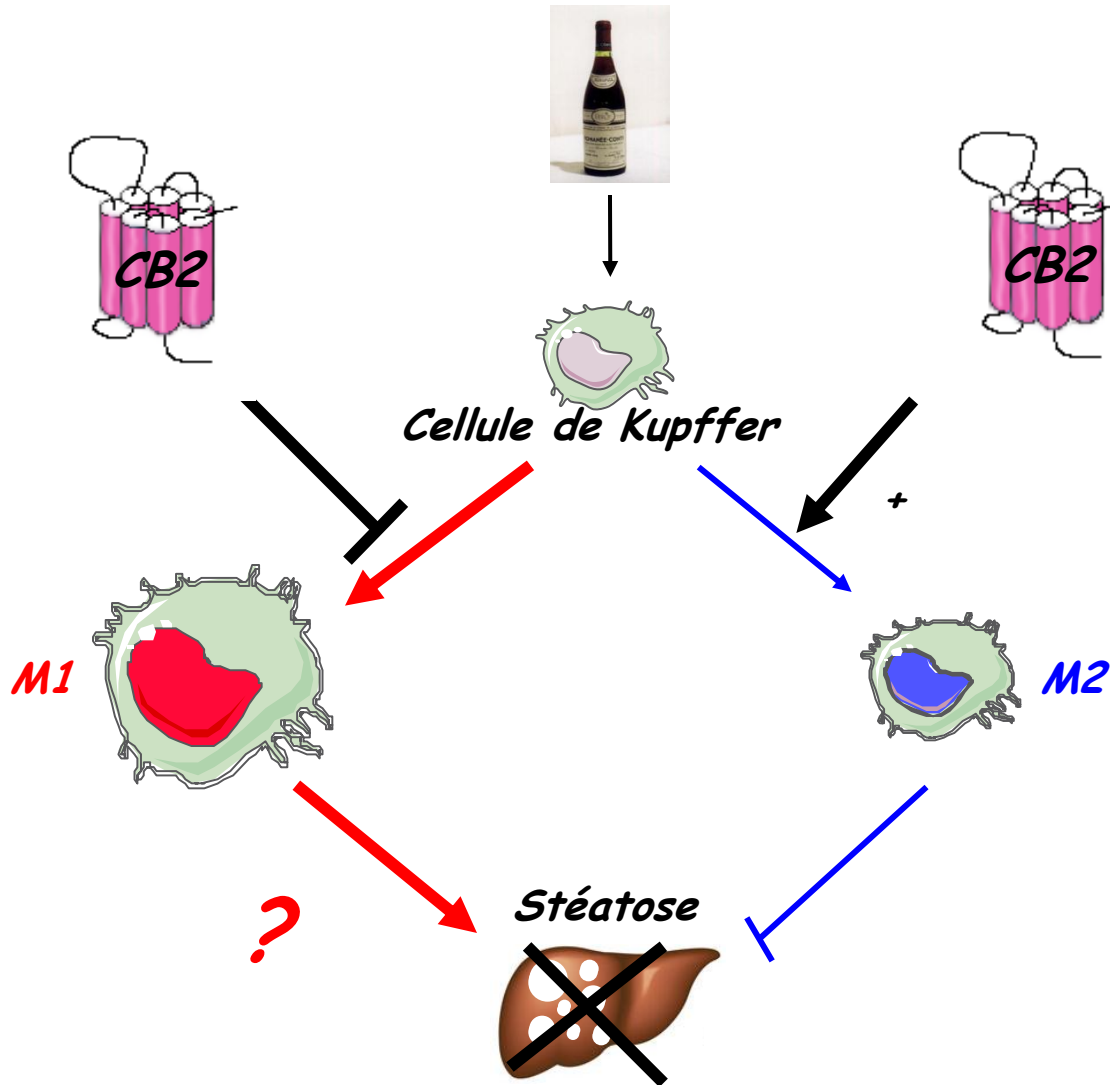
## TRIGLYCERIDES HEPATIQUES





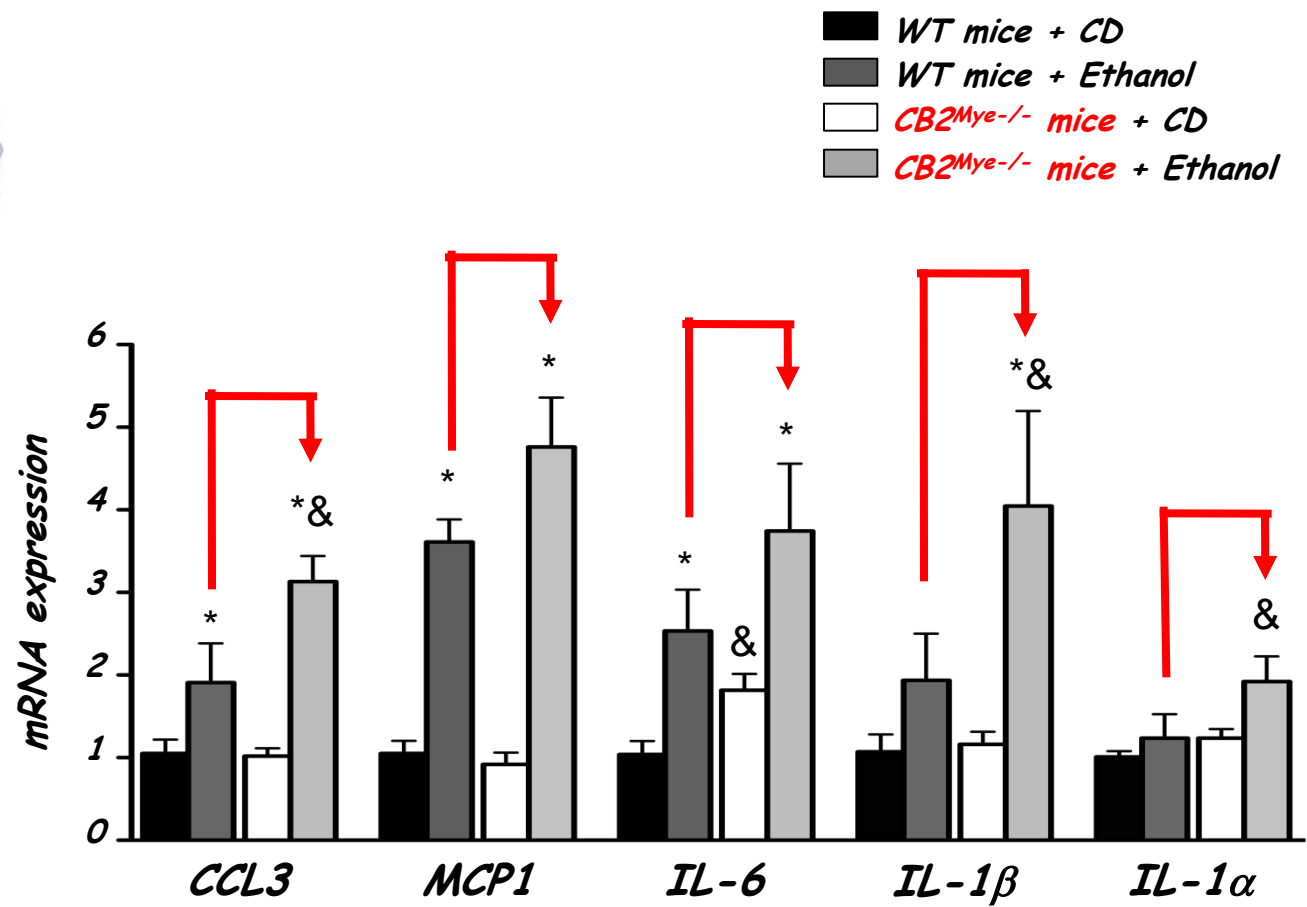
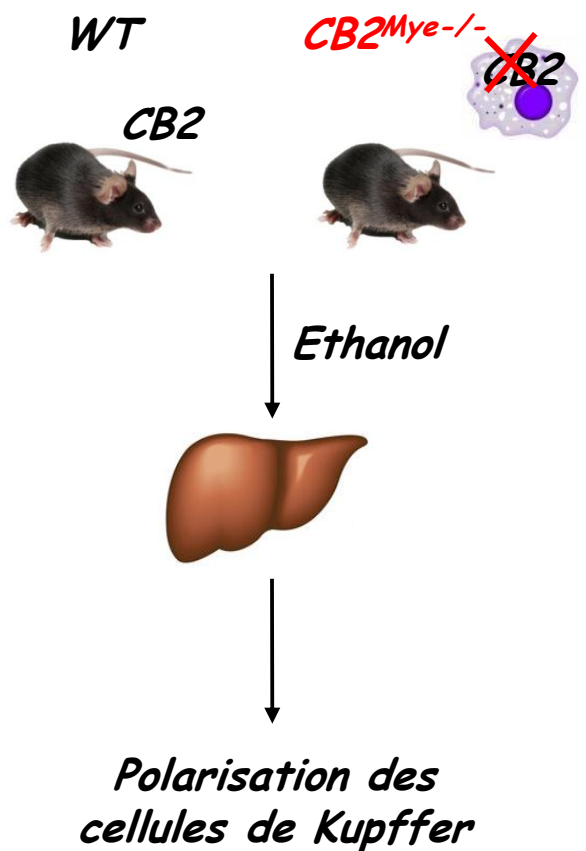
Bruxelles  
Le Square  
10 - 12 avenue 2014  
www.kcfl.fr

# L'activation du récepteur CB2 réduit la stéatose en prévenant la polarisation pro-inflammatoire M1 des KC

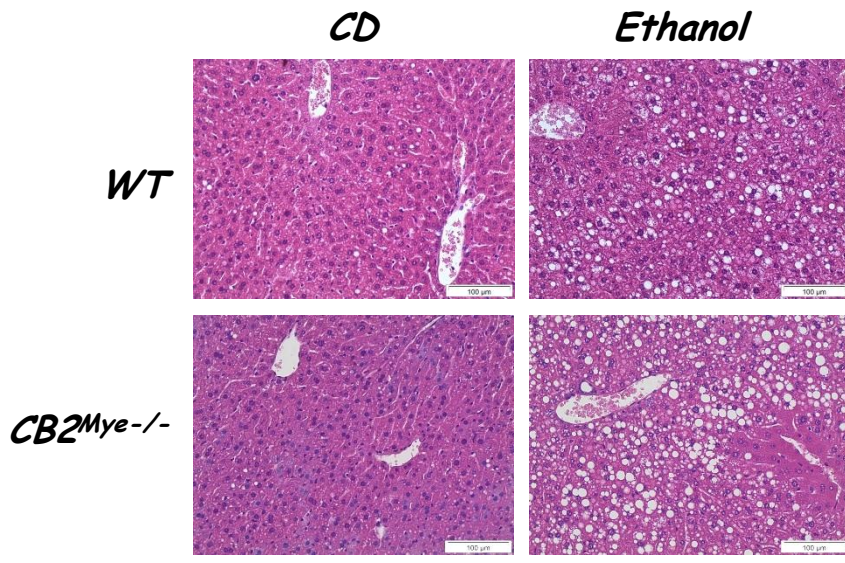
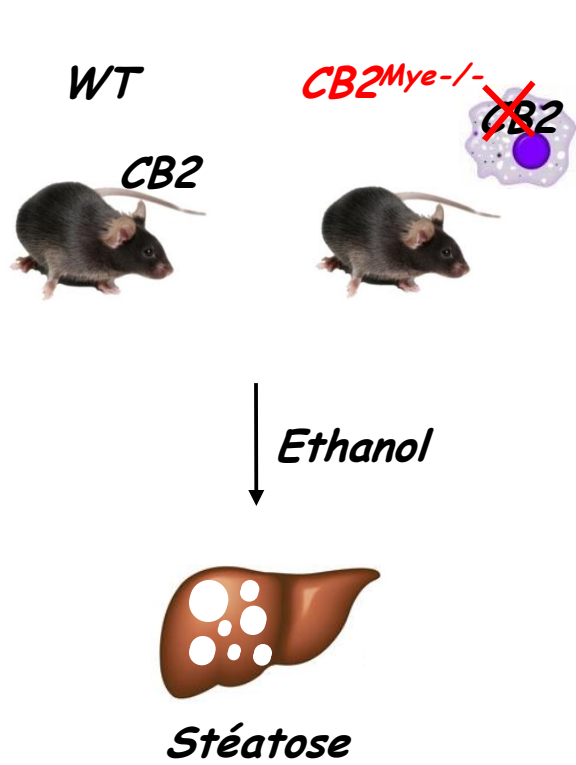




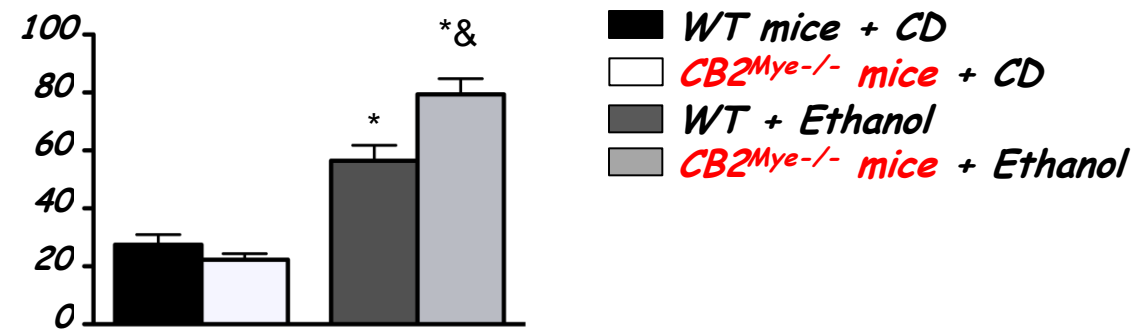
# L'invalidation du récepteur CB2 dans la lignée myéloïde exacerbe l'activation de cellules de Kupffer



# L'invalidation du récepteur CB2 dans la lignée myéloïde exacerbe la stéatose alcoolique

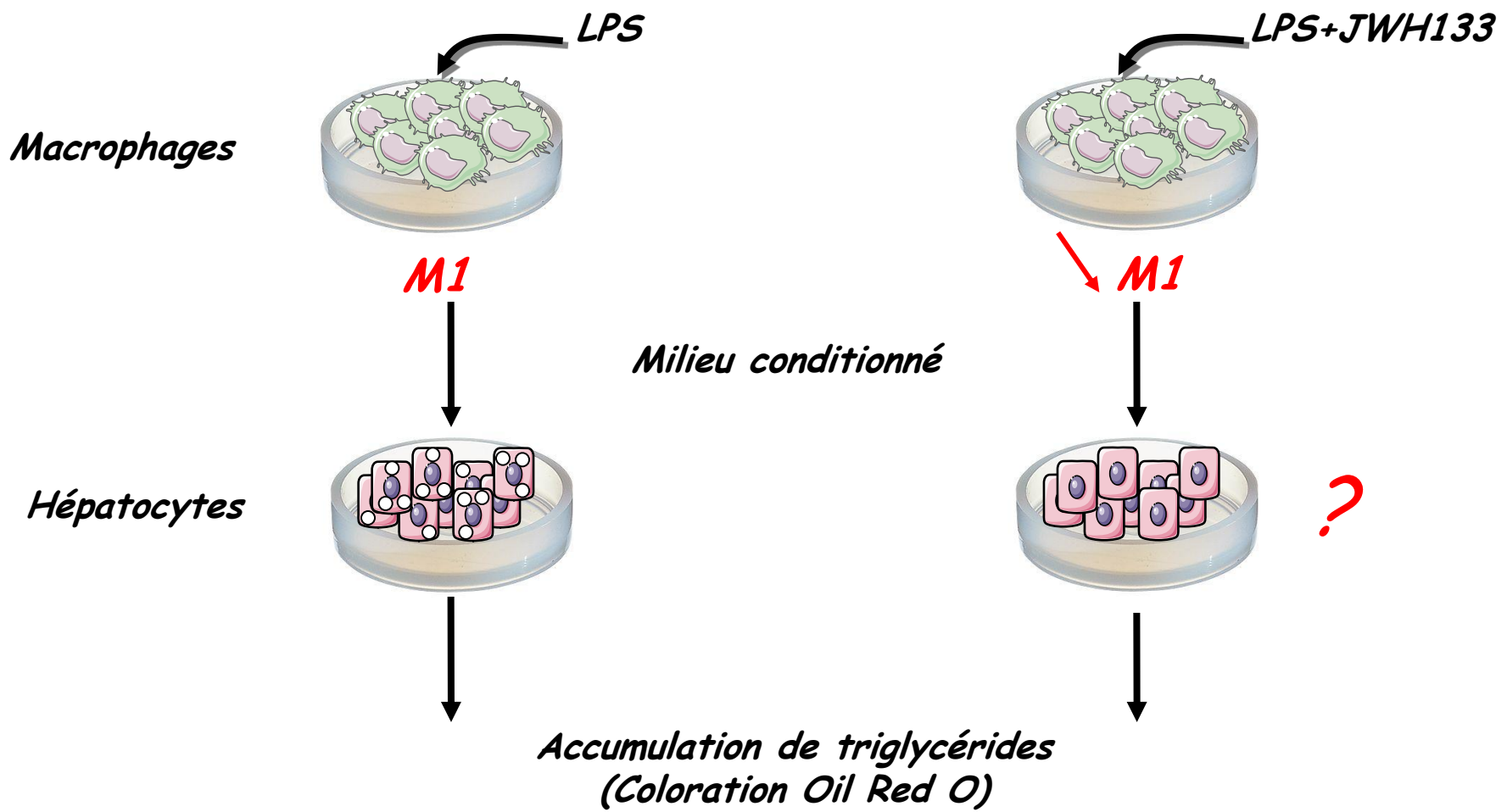


## TRIGLYCERIDES HEPATIQUES





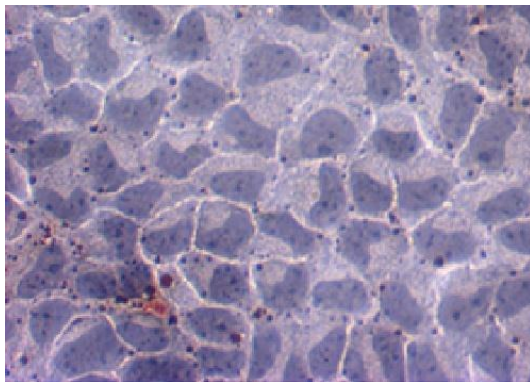
# Mécanismes des effets anti-stéatogènes du récepteur CB2 : expériences de milieu conditionné



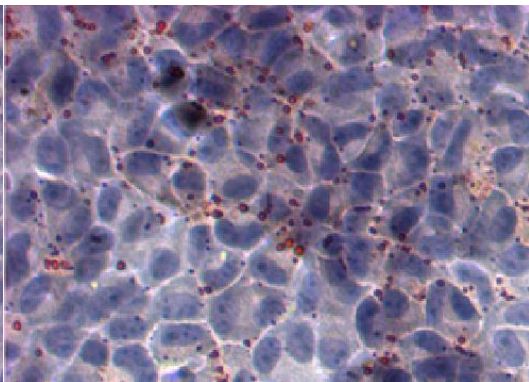


# L'activation du récepteur CB2 protège de la stéatose hépatique via des interactions paracrines

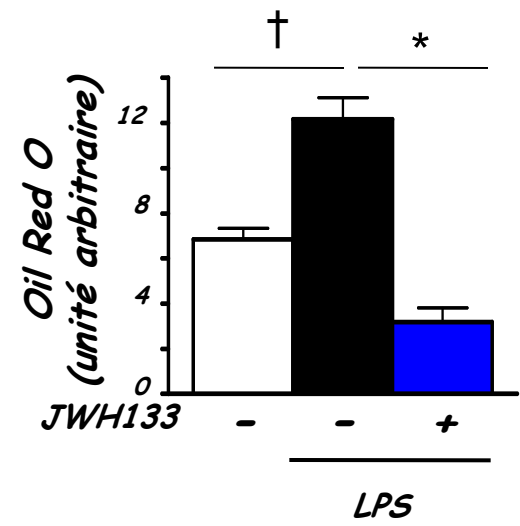
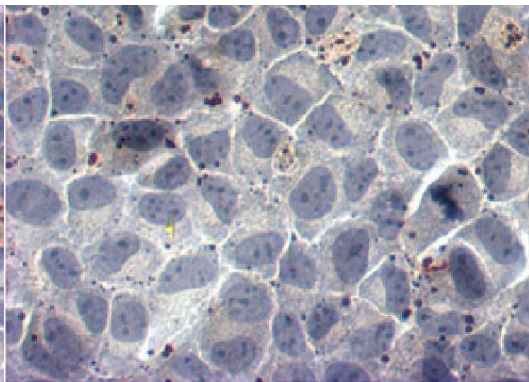
Vehicle



LPS



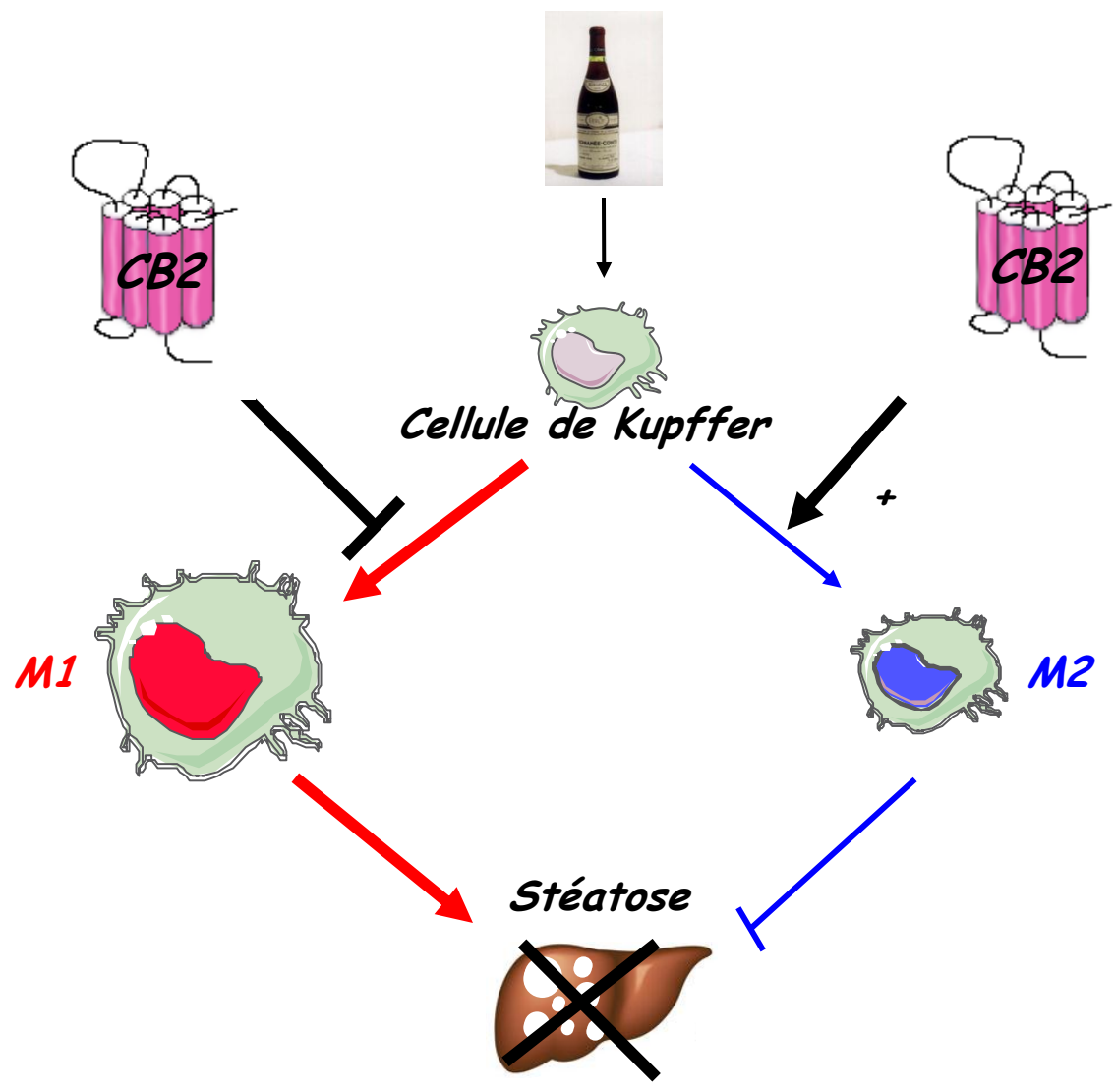
LPS/JWH133





Bruxelles  
Le Square  
10 - 12 avenue 2014  
www.kcfl.fr

# L'activation du récepteur CB2 protège de la stéatose alcoolique via des interactions paracrines entre les KC et les hépatocytes







## Conclusion

*La maladie alcoolique du foie est la première cause d'hépatopathies chroniques en France.*

*La maladie alcoolique du foie regroupe un large spectre de lésions histologiques allant de la stéatose, à l'hépatite, la fibrose et son stade ultime, la cirrhose.*

*La physiopathologie de la maladie alcoolique du foie est étroitement dépendante d'un stress oxydant induit par le métabolisme de l'alcool et d'une inflammation hépatique.*



## Conclusion

*L'activation des cellules de Kupffer joue un rôle central dans la pathogénie de la maladie alcoolique du foie.*

*Les stratégies limitant la polarisation pro-inflammatoire M1 des cellules de Kupffer et/ou favorisant la polarisation anti-inflammatoire M2 pourraient protéger de la maladie alcoolique du foie.*

*L'activation du récepteur des cannabinoïdes CB2 exerce des effets bénéfiques dans la maladie alcoolique du foie en régulant la polarisation des cellules de Kupffer, suggérant que les agonistes du récepteur CB2 pourraient ouvrir de nouvelles perspectives dans la prise en charge de la maladie alcoolique du foie.*

***Inserm U955***

***Marie-Noële CHOBERT***

***Timothé DENAES***

***Jasper LODDER***

***Alexandre LOUVET***

***Sophie LOTERSZTAJN***

***Fatima TEIXEIRA-CLERC***



**FINANCEMENTS**

