Déclaration d'intérêts de Bernard FROMENTY

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

  Non

- Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion

  Non

- Intérêts financiers (actions, obligations)

  Non

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

  Non

- Réception de dons sur une association dont je suis responsable

  Non

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

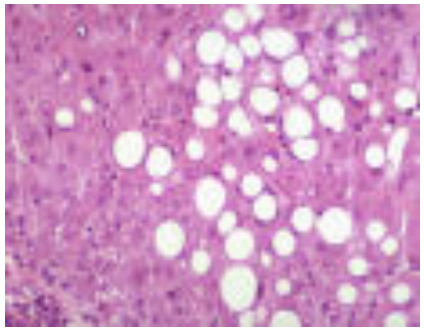
  Non

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

  Non

Journées Francophones de Nutrition
Lyon, 14 décembre 2012

Aggravation des hépatopathies liées à l'obésité par les xénobiotiques



Bernard Fromenty

INSERM UMR 991
Equipe 3 : Hépatotoxicité des xénobiotiques

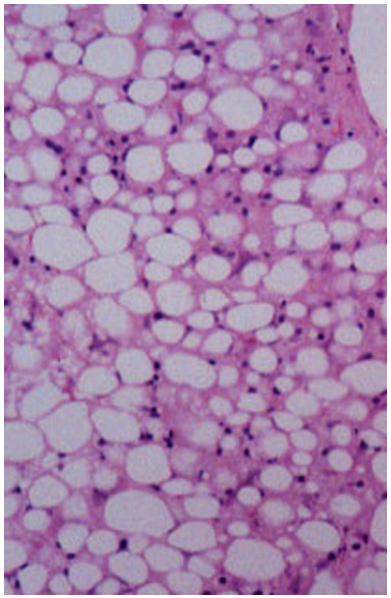
Université de Rennes 1

bernard.fromenty@inserm.fr

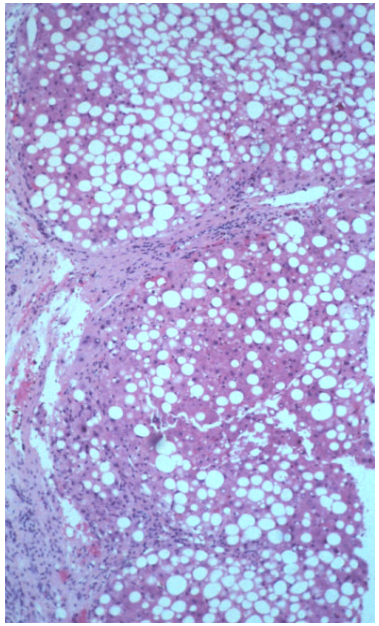
Hépatopathies liées à l'obésité

Stéatose (*fatty liver*) → **10-20%** → **NASH** (*nonalcoholic steatohepatitis*) → **10-15%** → **Cirrhose**

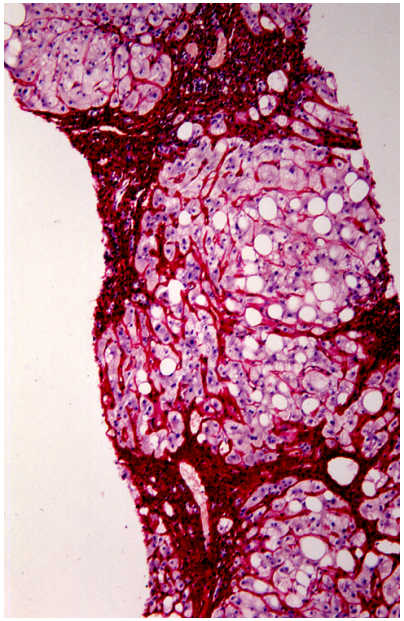
- ➡70% des adultes obèses
- ➡50% des enfants obèses



Stéatose macrovacuolaire (triglycérides)



Nécrose (+/- apoptose)
Inflammation
Fibrose +/- extensive



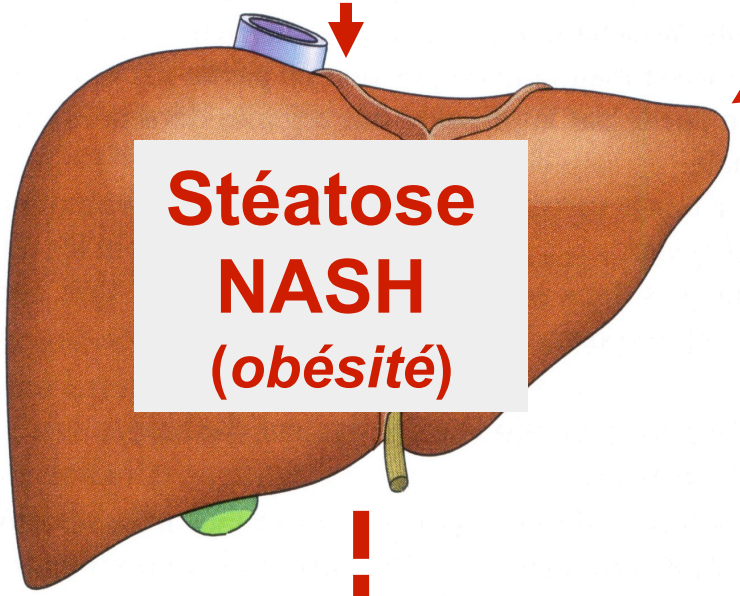
Remaniement de l'architecture des lobules

Médicaments

Alcool

Toxiques
Contaminants

Exposition chronique



Stéatose
NASH
(*obésité*)

Aggravation des lésions hépatiques

Xénobiotiques impliqués

Etudes cliniques

- Antirétroviraux (d4T, ddl)
- Corticoïdes
- Inhibiteurs de protéase (ritonavir)
- Irinotécan
- Méthotrexate
- Tamoxifène

Investigations expérimentales

- Halopéridol
- Pentoxifylline
- Phénobarbital
- Rosiglitazone
- Tétracycline

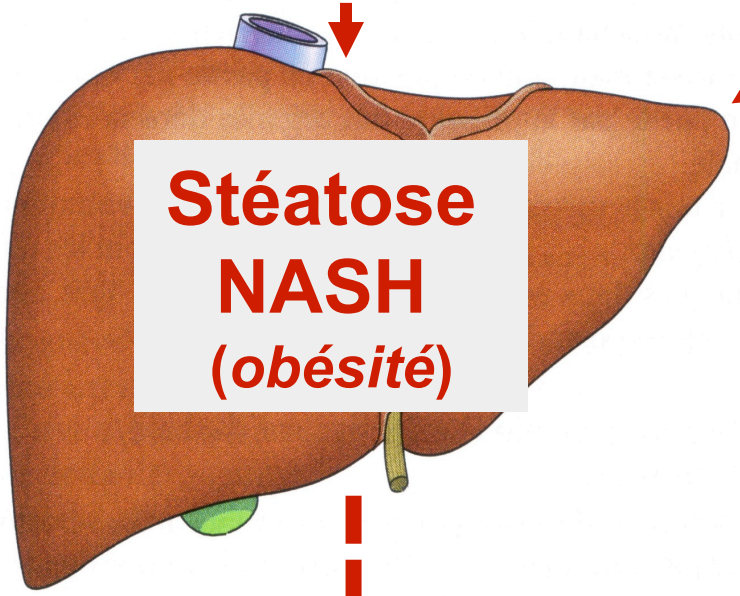
- Intoxication alcoolique

- Intoxication alcoolique
- Particules diesel

Médicaments

Alcool

Toxiques
Contaminants



Stéatose
NASH
(*obésité*)

Hépatite cytolytique aiguë
plus sévère (*vs* foie normal)

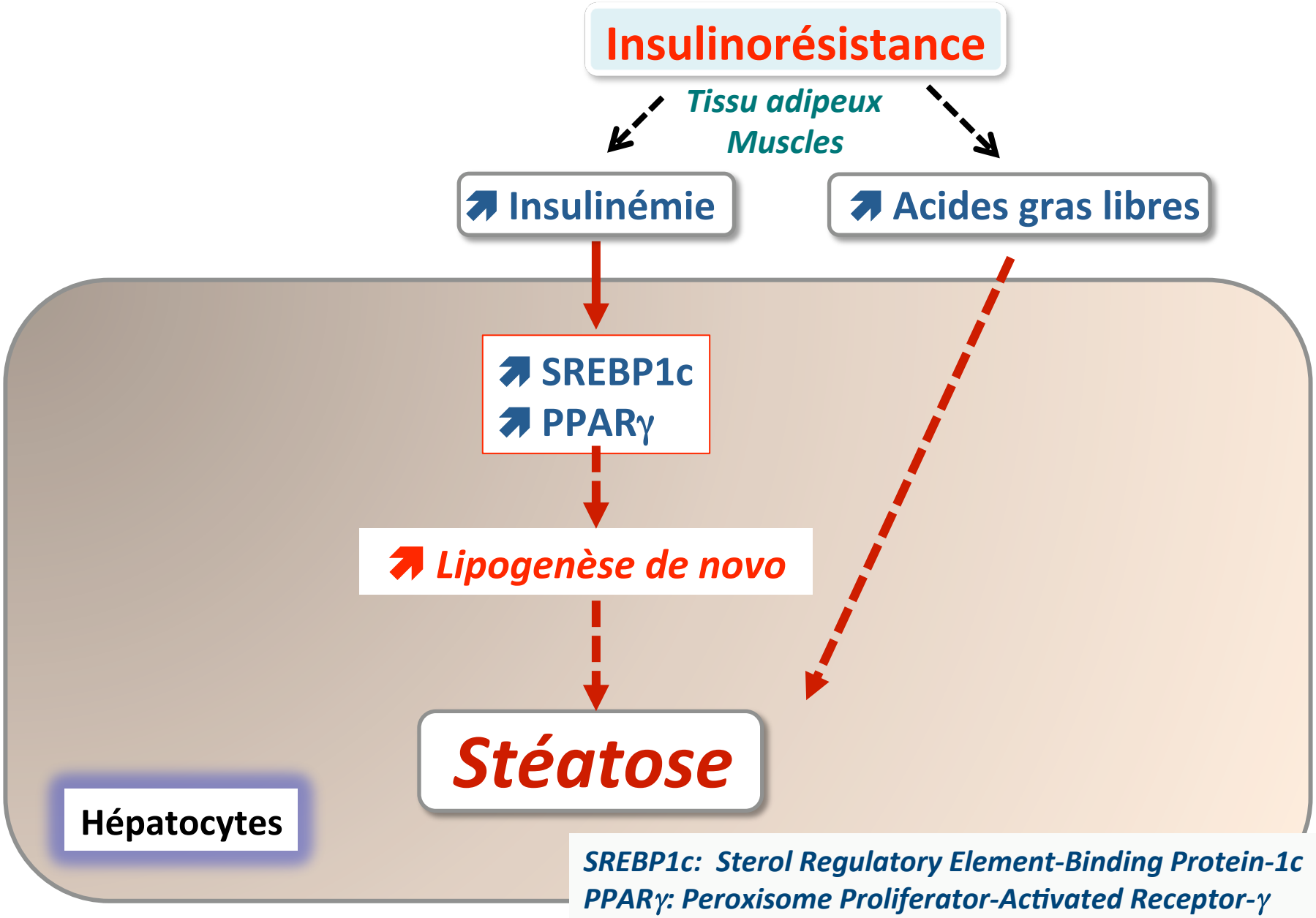
Xénobiotiques impliqués

Etudes cliniques	Investigations expérimentales
▶ Paracétamol ▶ Halothane ▶ Isoflurane ▶ Losartan ▶ Oméprazole	▶ Paracétamol
▶ Intoxication alcoolique	▶ Intoxication alcoolique ▶ Tétrachlorure de carbone ▶ Thioacétamide

1. Physiopathologie de la stéatose et de la NASH associées à l'obésité

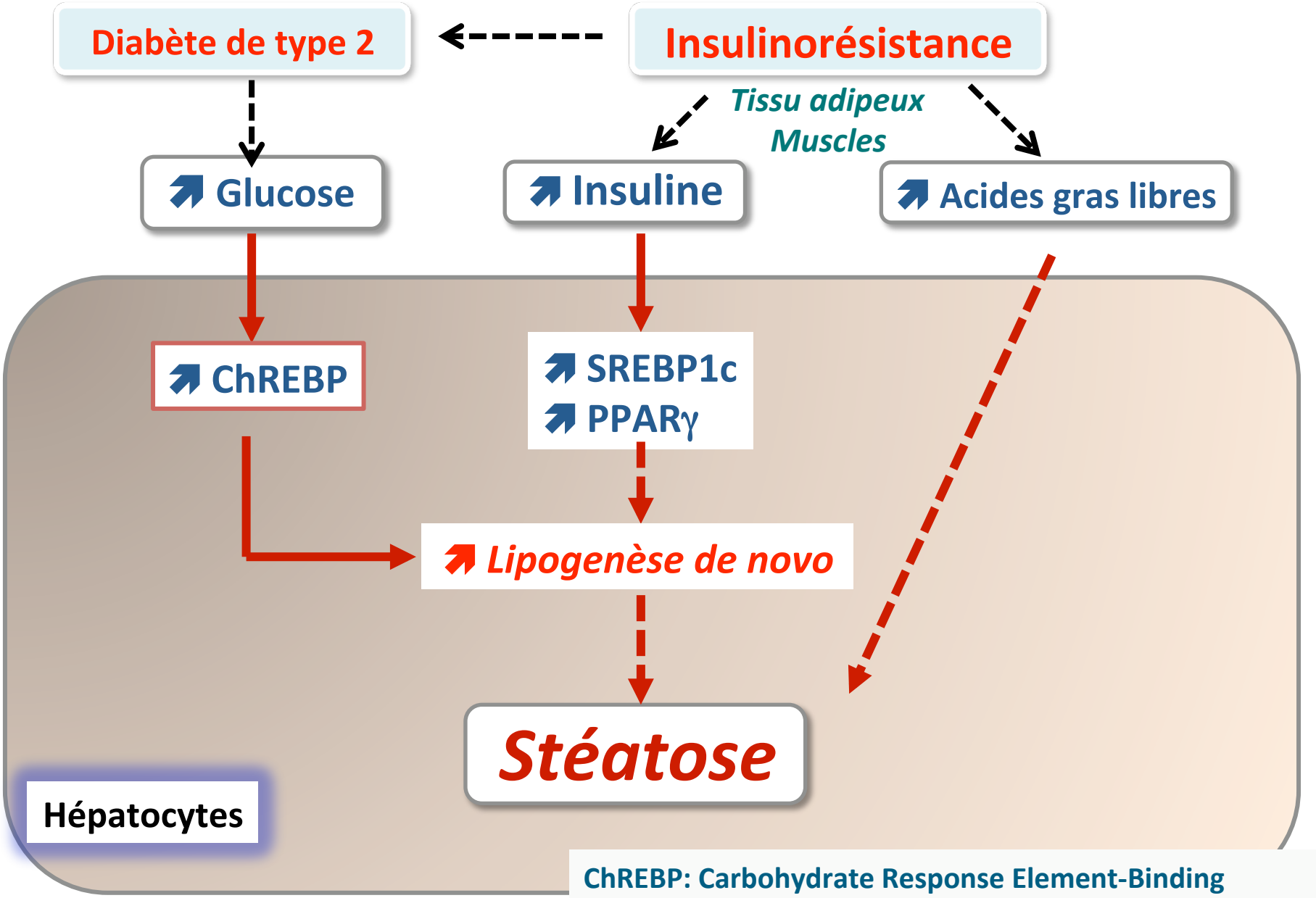
2. Mécanismes par lesquels les xénobiotiques peuvent aggraver les hépatopathies associées à l'obésité

Physiopathologie de la stéatose liée à l'obésité



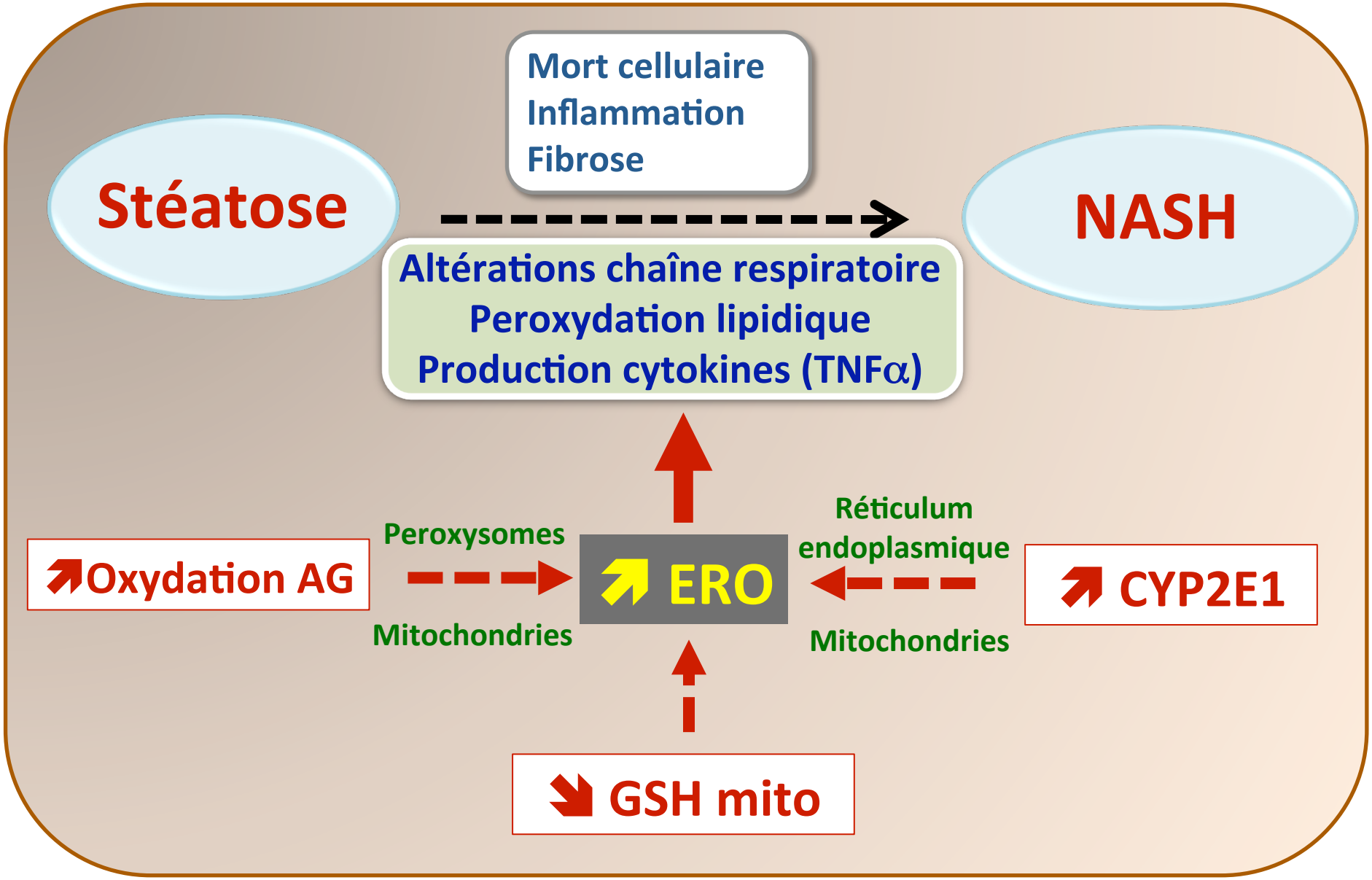
SREBP1c: Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c
PPARγ: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ

Physiopathologie de la stéatose liée à l'obésité



ChREBP: Carbohydrate Response Element-Binding Protein

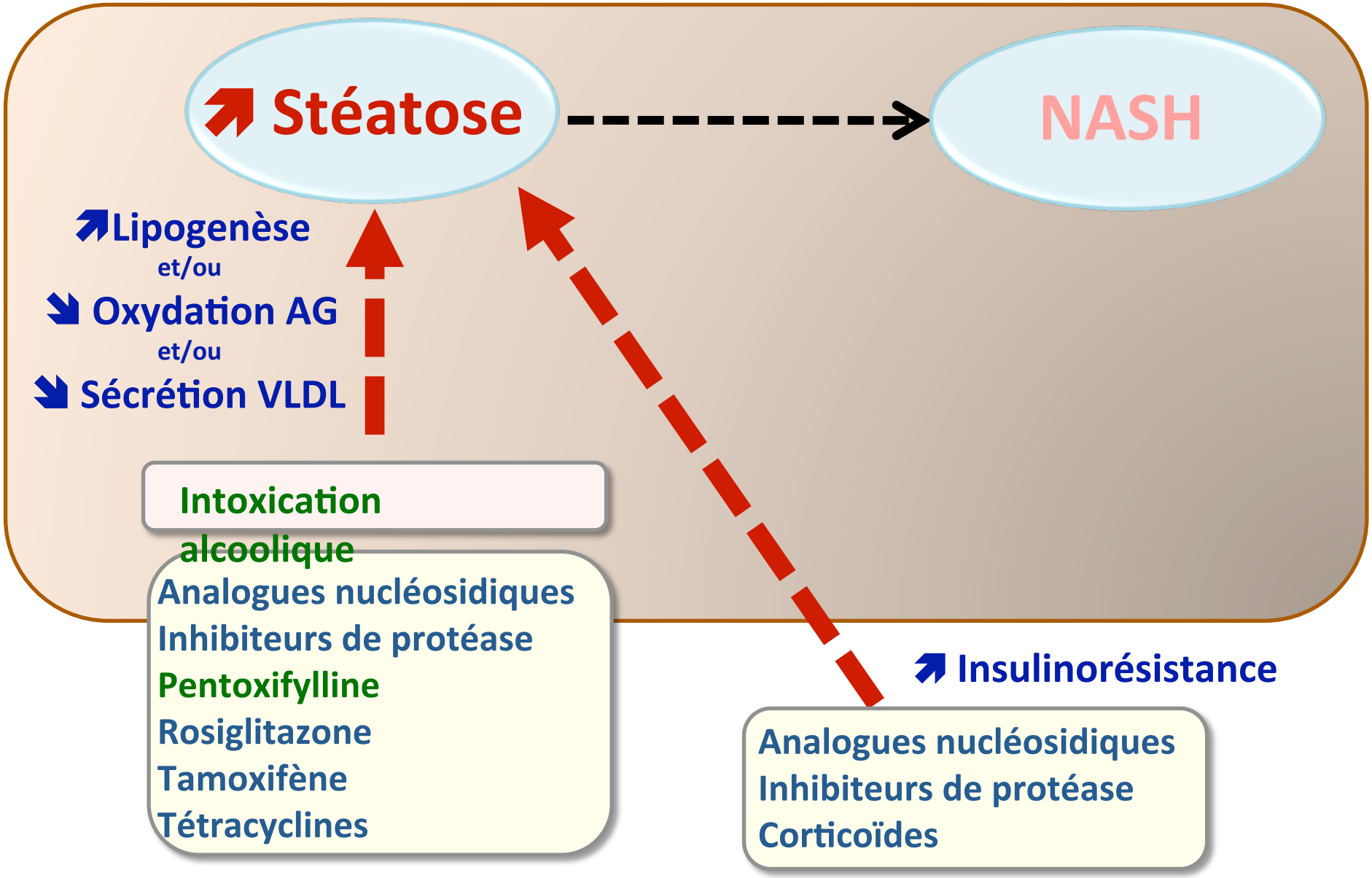
Physiopathologie de la progression de la stéatose en NASH



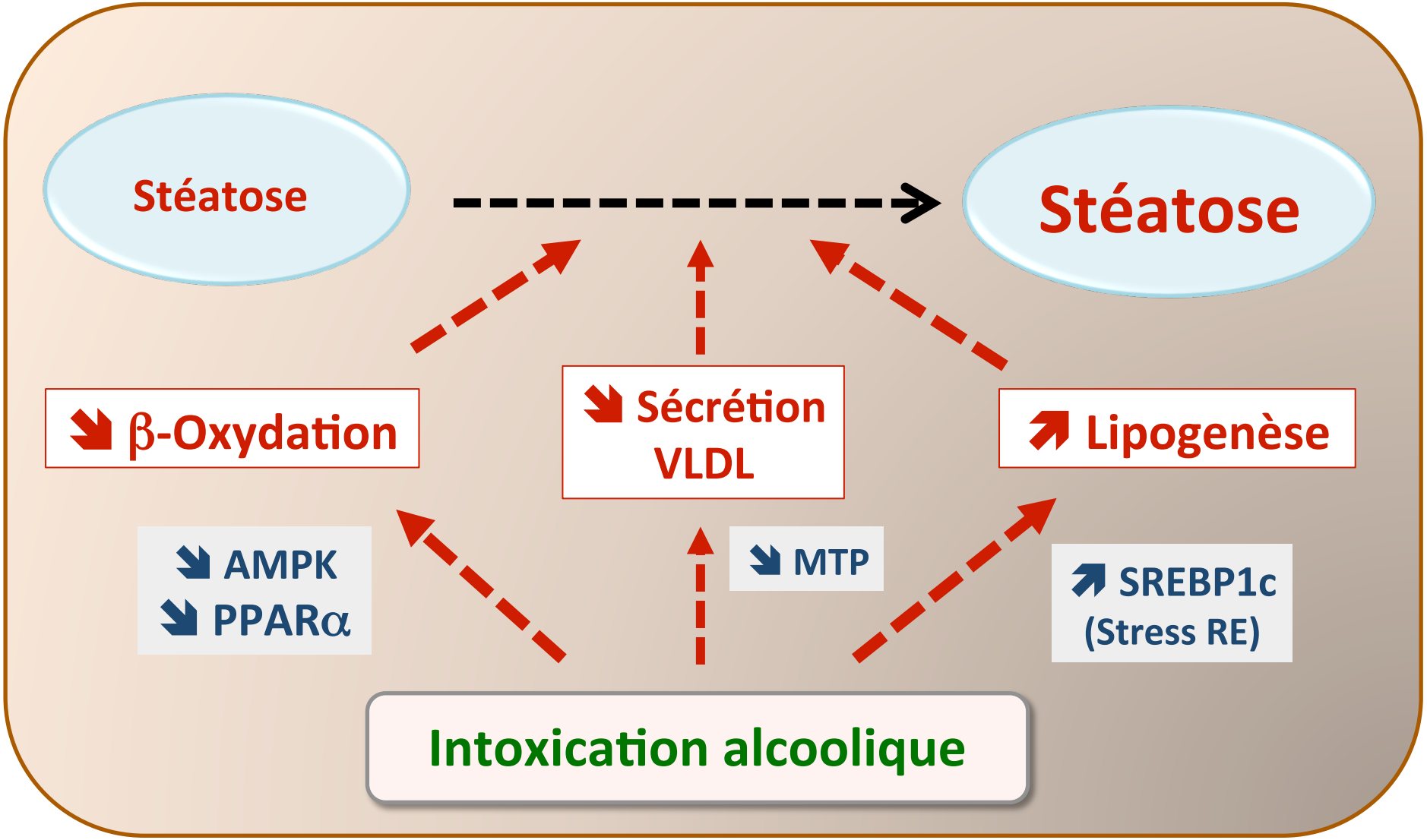
1. Physiopathologie de la stéatose et de la NASH associées à l'obésité

2. Mécanismes par lesquels les xénobiotiques peuvent aggraver les hépatopathies associées à l'obésité

Xénobiotiques et aggravation de la stéatose



Alcool et aggravation de la stéatose



AMPK : AMP- dependent protein kinase; MTP: Microsomal triglyceride transfer protein
RE: Réticulum endoplasmique; PPARα: peroxisome proliferator-activated receptor α

Pentoxifylline (PTX) et aggravation de la stéatose chez la souris ob/ob

Médicament anti-ischémique et anti-TNFα testé dans le traitement de la NASH. Cependant, certaines investigations cliniques et expérimentales suggèrent que la PTX pourrait aggraver la stéatose

Souris *wild-type* (*WT*)

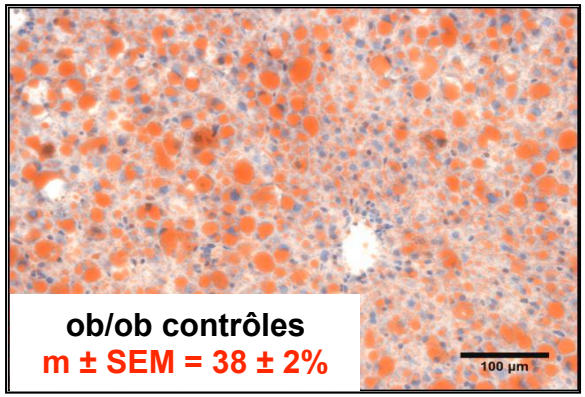
Souris ob/ob (ob/ob)

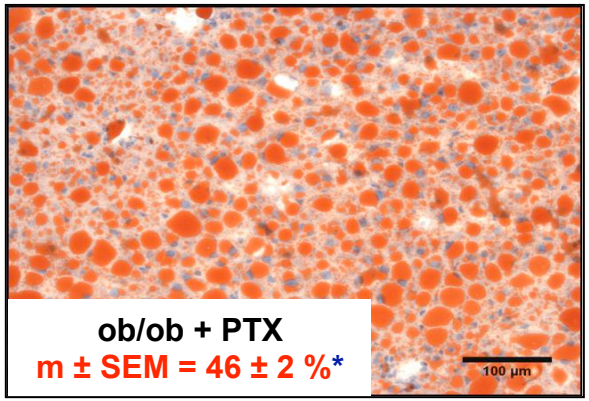
- ✓Obésité morbide
- ✓Diabète de type 2
- ✓ Stéatose massive
- ✓Nécroinflammation modérée

➔ **Traitement par la PTX 21 jours à la dose de 100 mg/kg/j**

PTX et aggravation de la stéatose chez la souris ob/ob

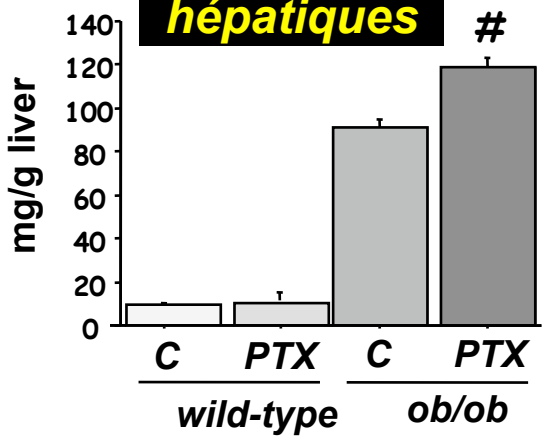
Lipides hépatiques (huile rouge)



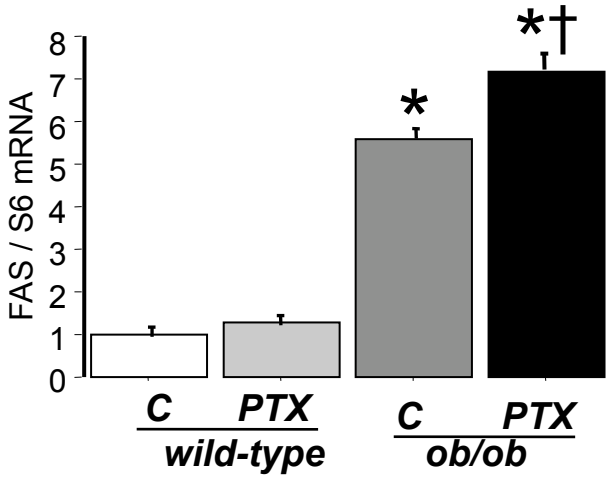


avec ↗ des ALAT (plasma)

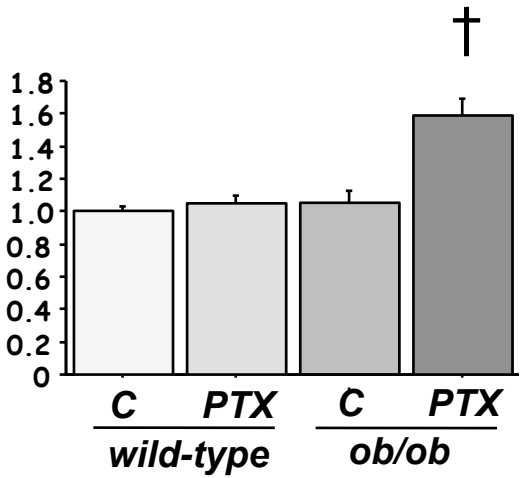
Triglycerides hépatiques



Expression hépatique de la Fatty Acid Synthase



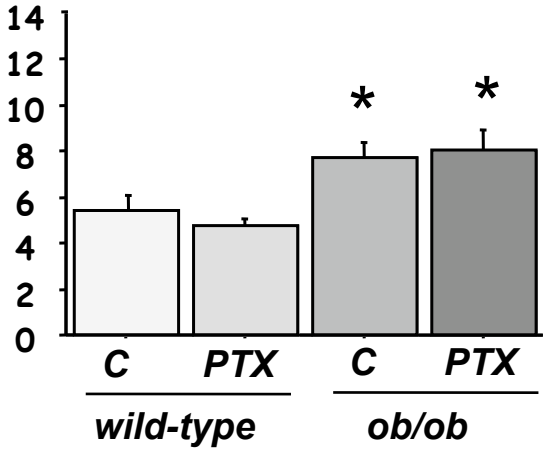
Activité hépatique de ChREBP



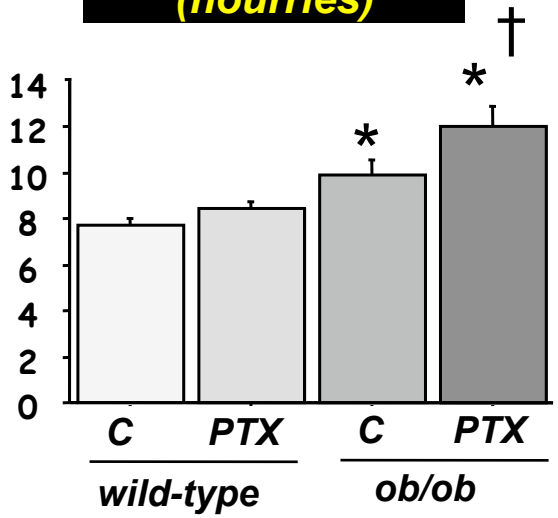
Mais pas d'activation de SREBP1c dans le groupe ob/ob +PTX !

La PTX perturbe l'absorption intestinale du glucose

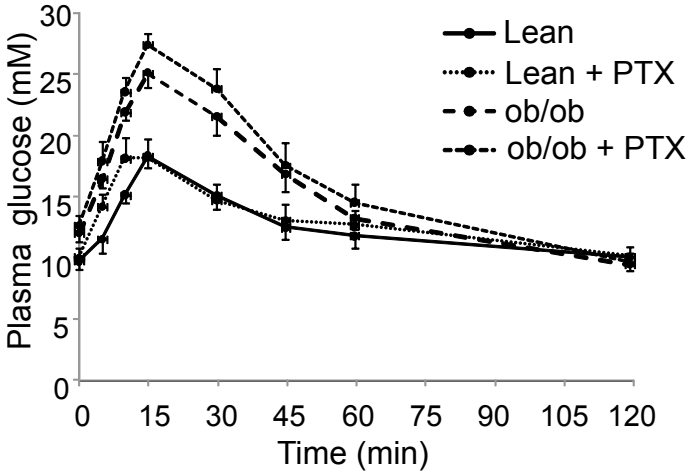
Glucose plasma (à jeun)



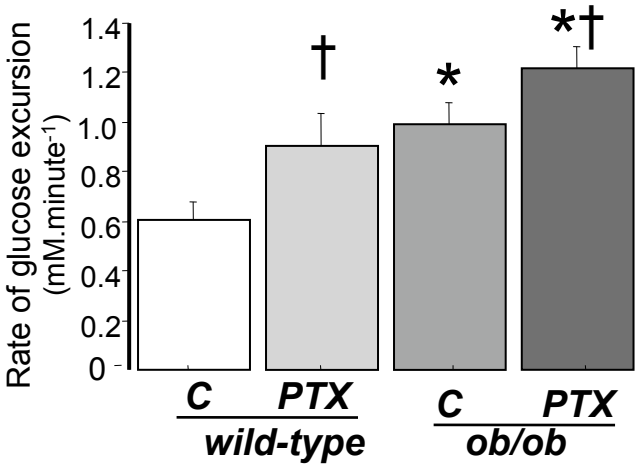
Glucose plasma (nourries)



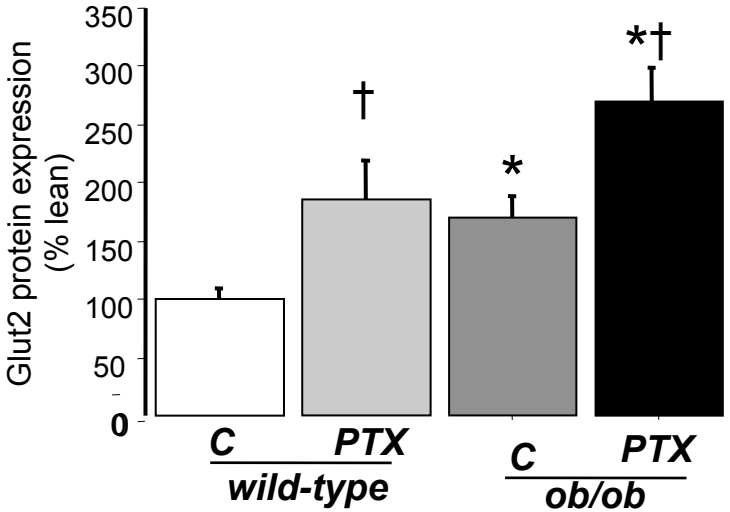
Test de tolérance au glucose (p.o)



Vitesse initiale d'augmentation de la glycémie (10 minutes)



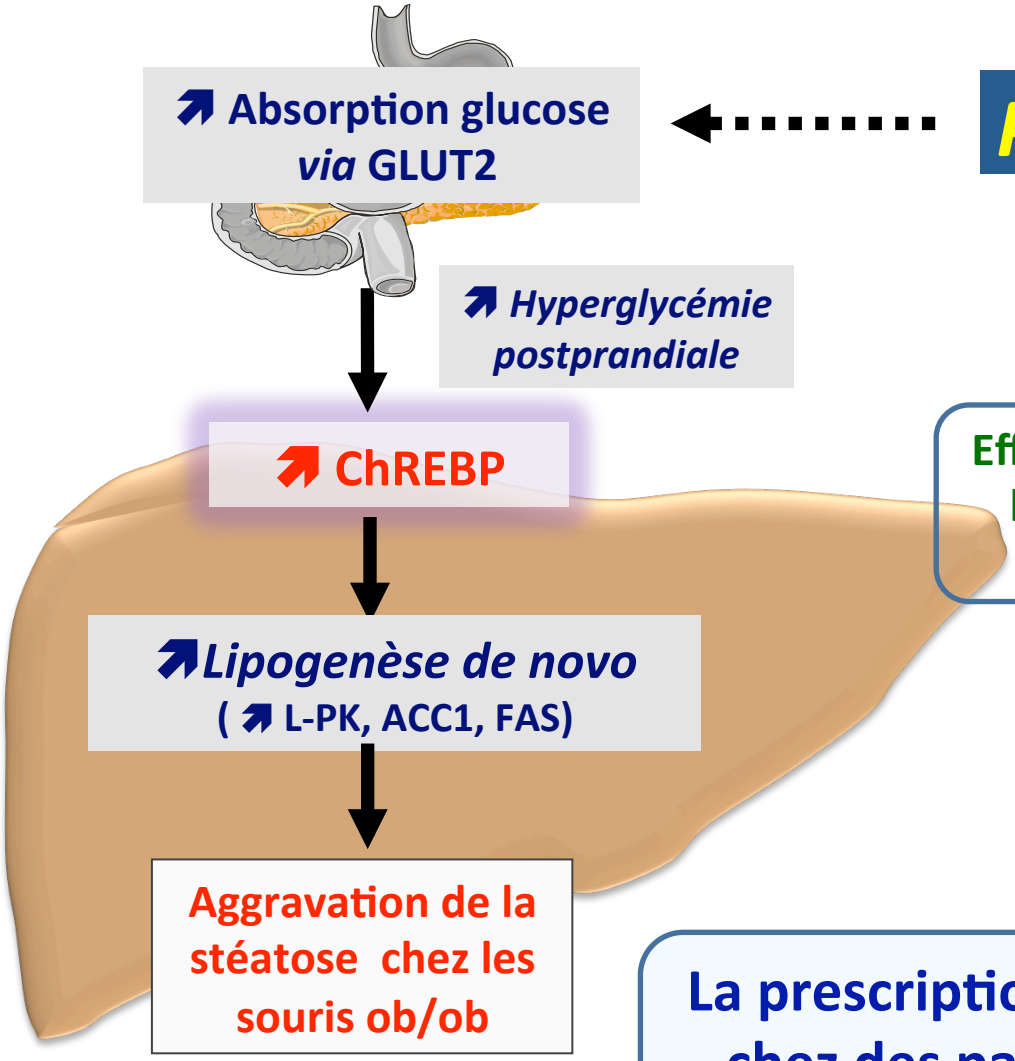
Expression de la protéine GLUT2 (jéjunum)



Pas de modification de l'expression de SGLT1 !

PTX et aggravation de la stéatose chez la souris ob/ob

Massart *et al.*, Br. J. Pharmacol. 2012

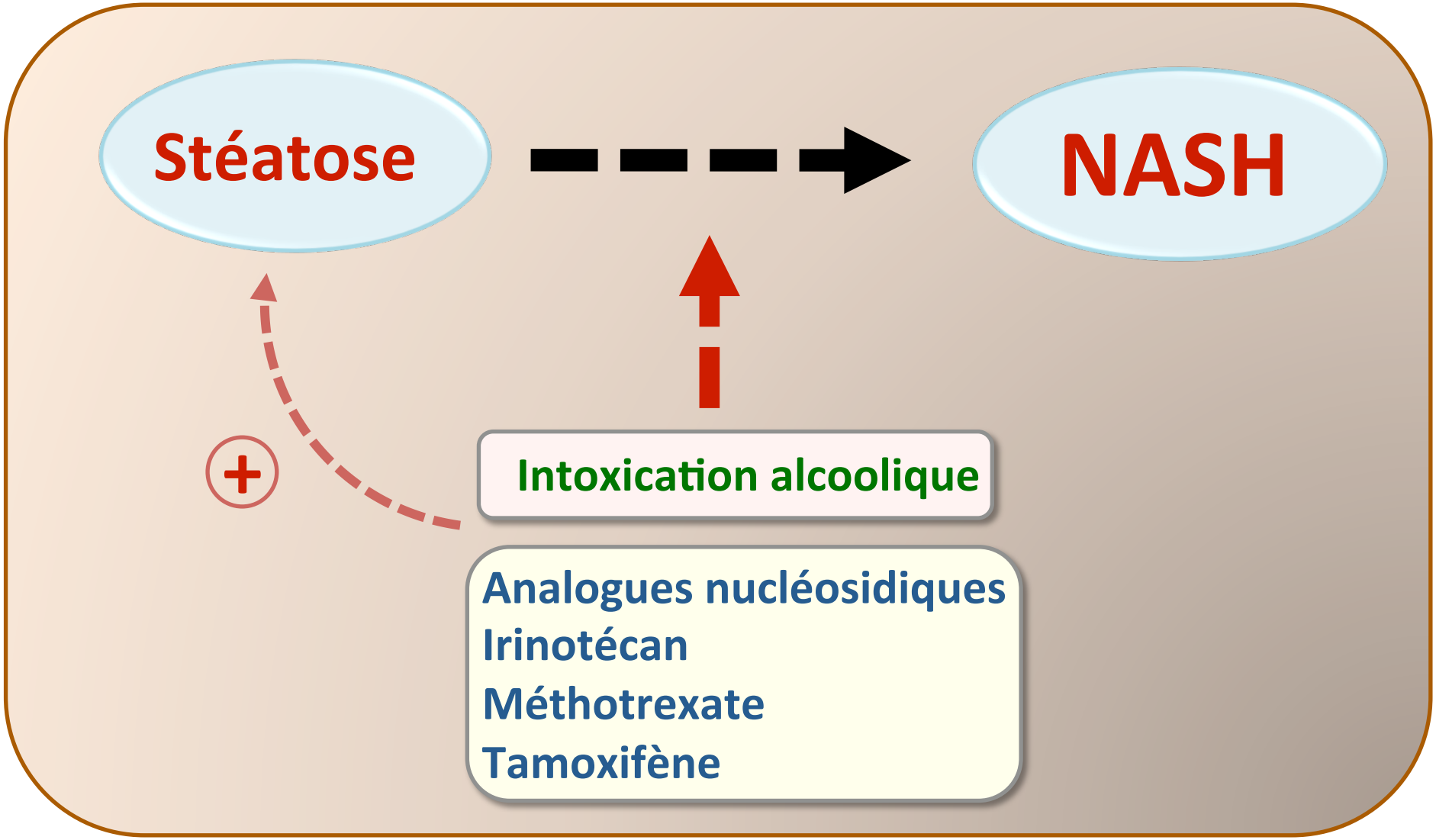


Pentoxifylline

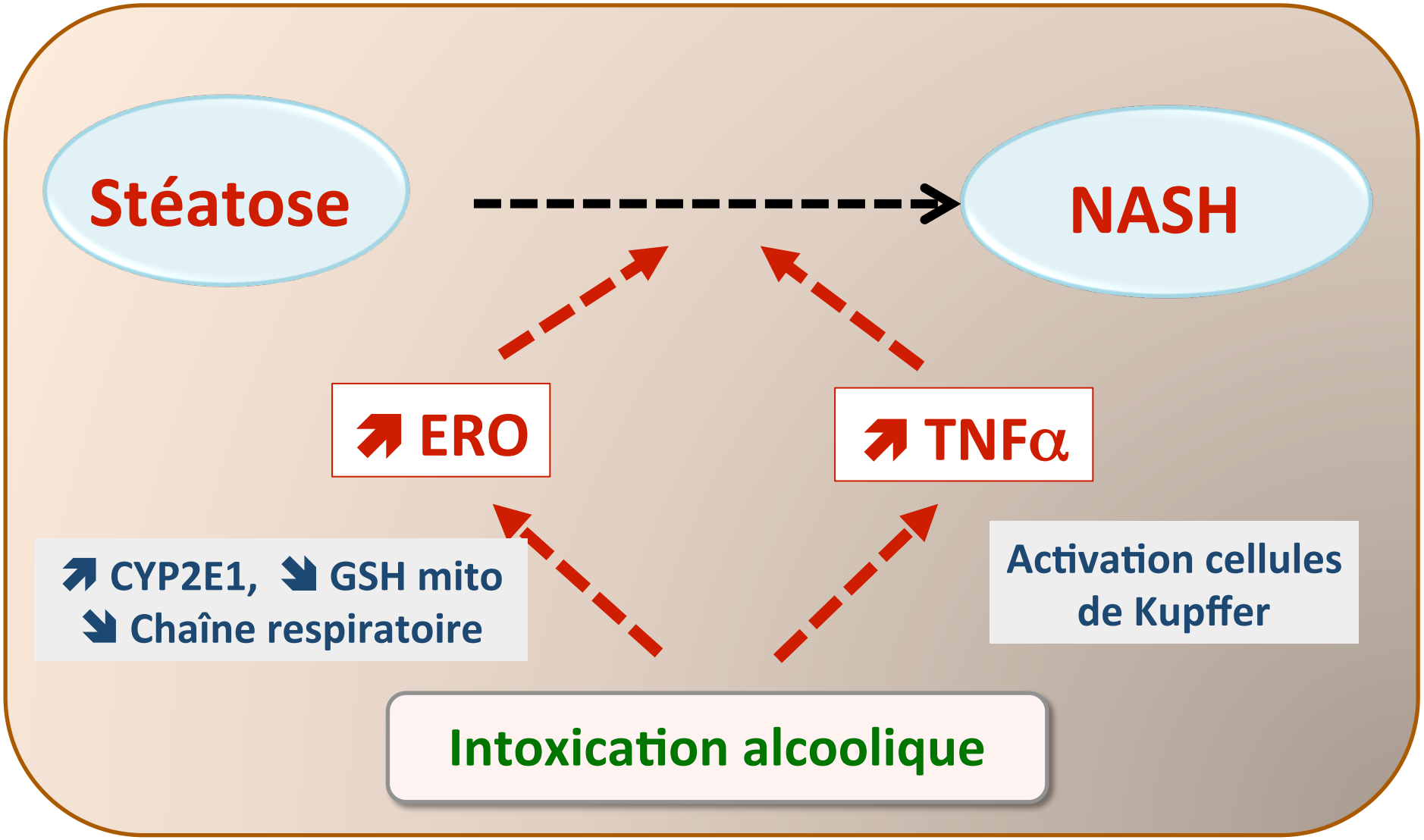
Effets hépatiques délétères de la PTX chez les souris ob/ob <u>malgré ses propriétés anti-TNFα</u>

La prescription de la PTX devrait être évitée chez des patients obèses présentant une hyperglycémie préexistante

Xénobiotiques et progression accélérée de la stéatose en NASH

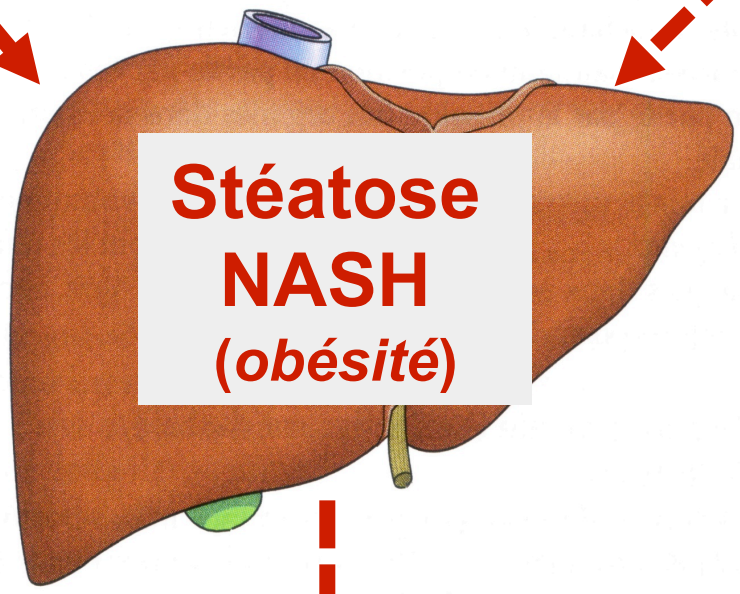


Alcool et progression accélérée de la stéatose en NASH



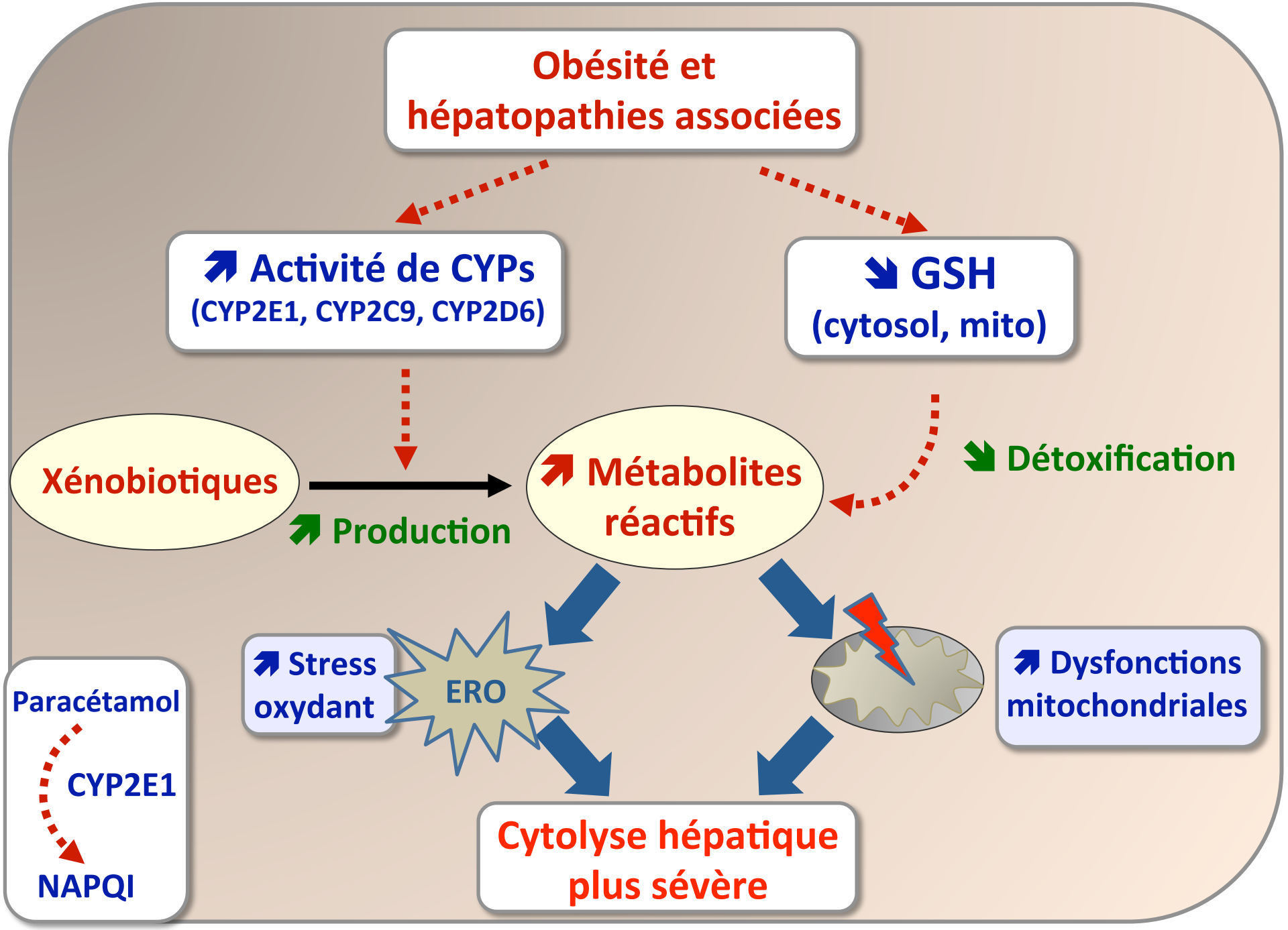
Paracétamol (surdosage)
Halothane /Isoflurane
Losartan
Oméprazole

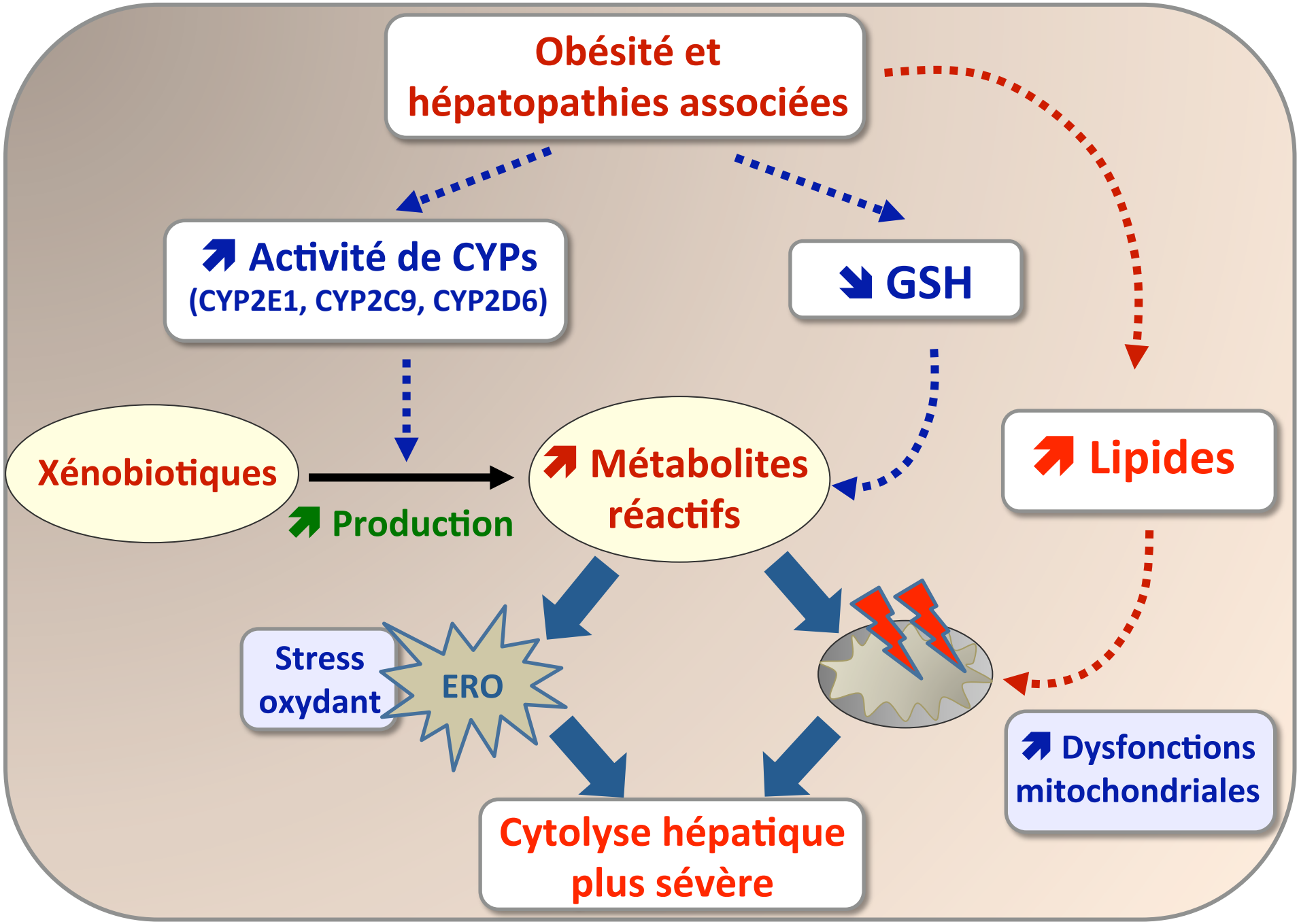
Intoxication alcoolique
Tétrachlorure de carbone
Thioacétamide



Stéatose
NASH
(*obésité*)

Hépatite cytolytique aiguë plus sévère (*vs* foie normal)


Obésité et hépatopathies associées
Activité de CYPs (CYP2E1, CYP2C9, CYP2D6)
GSH (cytosol, mito)
Xénobiotiques
Production
Métabolites réactifs
Détoxification
Stress oxydant
ERO
Dysfonctions mitochondriales
Paracétamol
CYP2E1
NAPQI
Cytolyse hépatique plus sévère

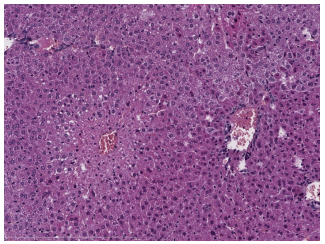

Obésité et hépatopathies associées
Activité de CYPs (CYP2E1, CYP2C9, CYP2D6)
GSH
Xénobiotiques
Production
Métabolites réactifs
Lipides
Stress oxydant
ERO
Dysfonctions mitochondriales
Cytolyse hépatique plus sévère

Intoxication au paracétamol : étude du rôle respectif de l'induction du CYP2E1 et de l'accumulation des lipides

Paramètres avant le traitement par le paracétamol

Souris wild-type

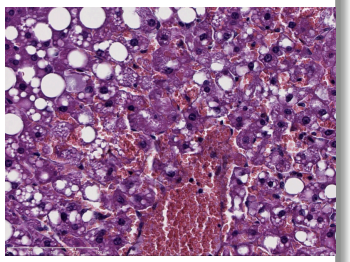
Stéatose 0



CYP2E1 ➡

Souris ob/ob

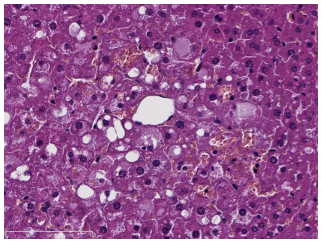
Stéatose ++



CYP2E1 ➡

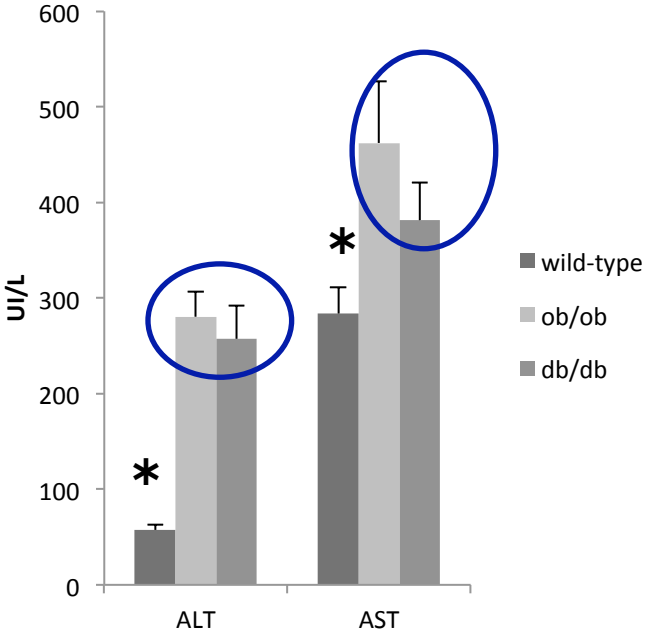
Souris db/db

Stéatose +



CYP2E1 ↗

Transaminases plasmatiques



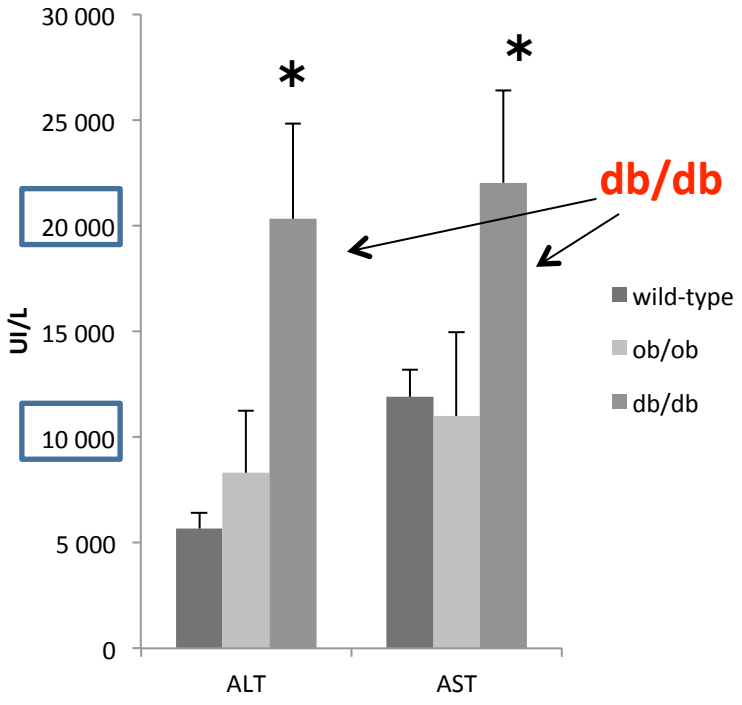
Pas de différence entre les souris ob/ob et db/db

Etude du rôle respectif du CYP2E1 et de la stéatose

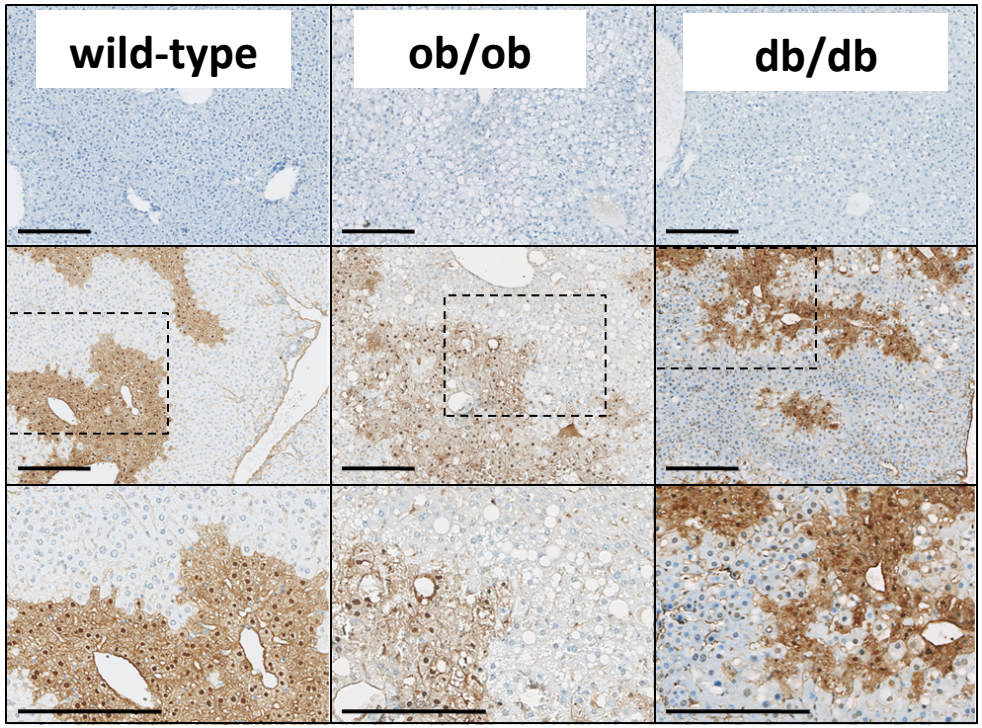
Aubert *et al.*, J. Pharmacol. Exp Ther 2012

Atteinte hépatique 8 hr après une dose de 500 mg/kg de paracétamol

Transaminases plasmatiques



Nécrose (noyau TUNEL+)



➡**L'induction du CYP2E1 (et non la stéatose) sensibilise le foie à la toxicité hépatique lors d'une intoxication au paracétamol.**

En résumé

☑ L'exposition chronique à certains xénobiotiques est capable d'aggraver les hépatopathies liées à l'obésité (stéatose et NASH).

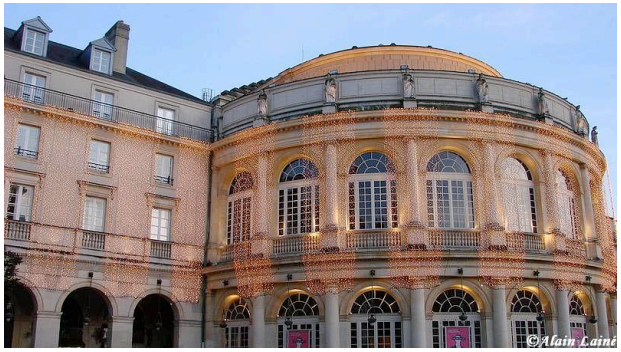
☑ Les mécanismes de cette aggravation peuvent être complexes et très variables en fonction de ces xénobiotiques.

☑ Certains xénobiotiques sont également capables d'induire une hépatite cytolytique aiguë plus sévère dans un contexte d'obésité.

☑ Les mécanismes de ces hépatites aiguës semblent impliquer l'induction préalable de certains cytochromes P450 (e.g. CYP2E1).

☑ Des investigations sont nécessaires afin d'identifier les xénobiotiques susceptibles d'être plus nocifs dans un contexte d'obésité et d'hépato-pathies associées.

Merci pour votre attention !!



Marie-Anne Robin

Karima Begriche
Julie Massart
Jacinthe Aubert