



Autophagie dans l'anorexie mentale

Pierre-Emmanuel RAUTOU
Inserm U970, PARCC@HEGP, Paris
Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy

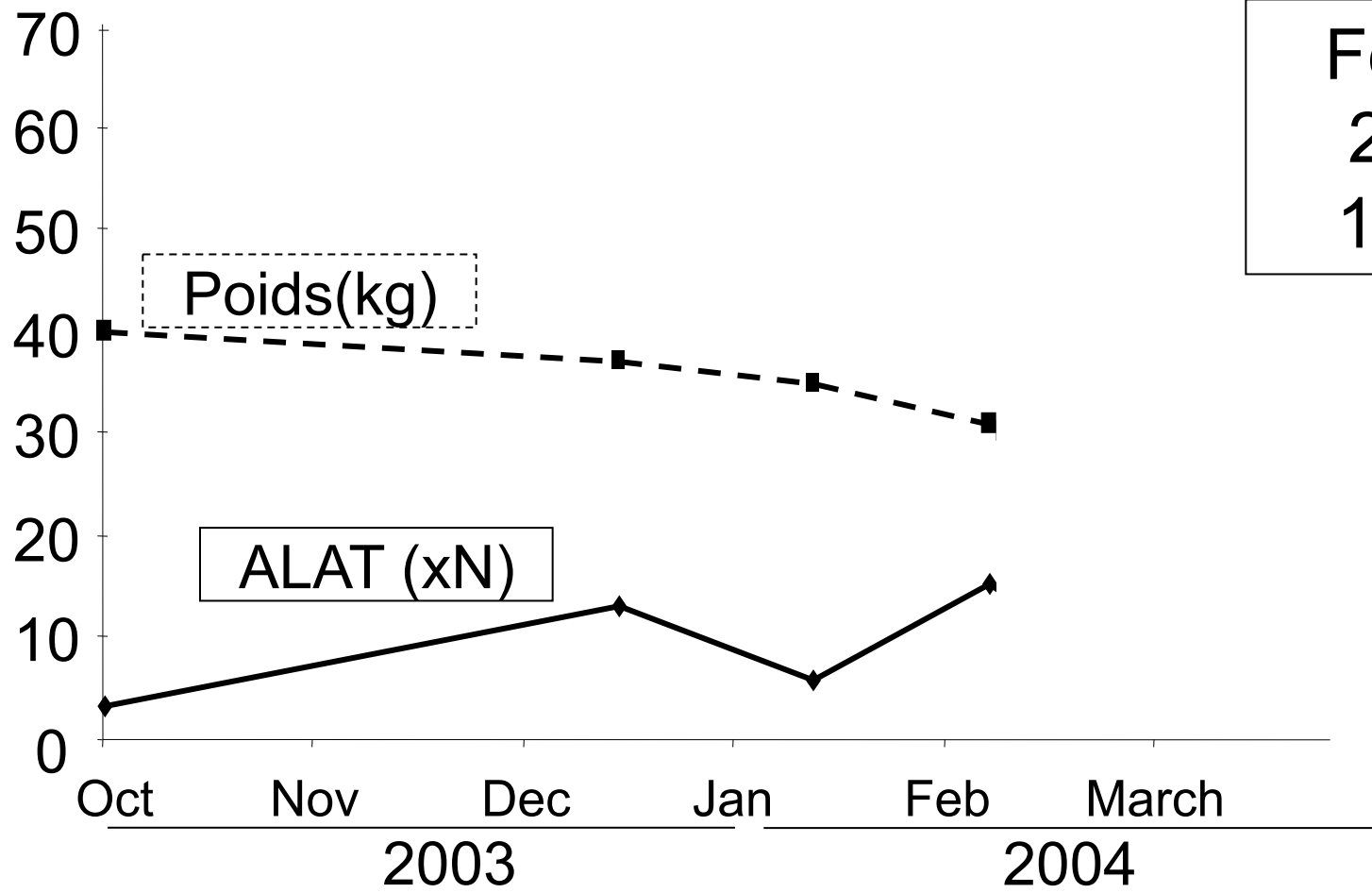


Déclaration d'intérêts en rapport avec la présentation

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

Autophagie dans l'anorexie mentale





Femme
24 ans
1,58 m

Poids(kg)

ALAT (xN)

Hypertransaminasémies : Fréquence

| Auteur, Année | IMC (kg/m ²) | Hypertransaminasémie |
|---------------------|--------------------------|-----------------------|
| Cravario, 1974 | 14,4 | 4% (N=27) |
| Kanis, 1974 | 15 | 0% (N=24) |
| Milner, 1985 | - | 45% (N=42) |
| Mira, 1987 | 15,9 | 9% (N=22) |
| Palla, 1988 | - | 33% (N=24) |
| Umeki, 1988 | - | 59% (N=27) |
| Hall, 1989 | - | 32% (N=31) |
| Waldholtz, 1990 | - | 0% (N=13) |
| Sherman, 1994 | - | 26% (N=19) |
| Mickley 1996 | - | 7% (N=282) |
| Ozawa, 1998 | 13,2 | 29% (N=101) |
| Milazzo, 2003 | 15 | 26% (N=107) |
| Miller, 2005 | 16,8 | 12% (N=214) |
| Tsukamoto, 2008 | 15,2 | 52% (N=25) |
| Hanachi, 2013 | 12,0 | 56% (N=126) |
| Cumul études | 14,7 | 23% (247/1084) |

Hypertransaminasémies : Causes

- Abus d'alcool ou de substances toxiques
- Médicaments hépatotoxiques
 - Traitements de l'anorexie ou des troubles associés (antidépresseurs)
 - Automédication (paracétamol)
Hépatotoxicité majorée par la dénutrition, le jeûne
- Origine en partie extrahépatique
... marginal

Yager, NEJM 2005
Miller, Arch Intern Med 2005

Hypertransaminasémies

Facteurs associés :

Univariée :

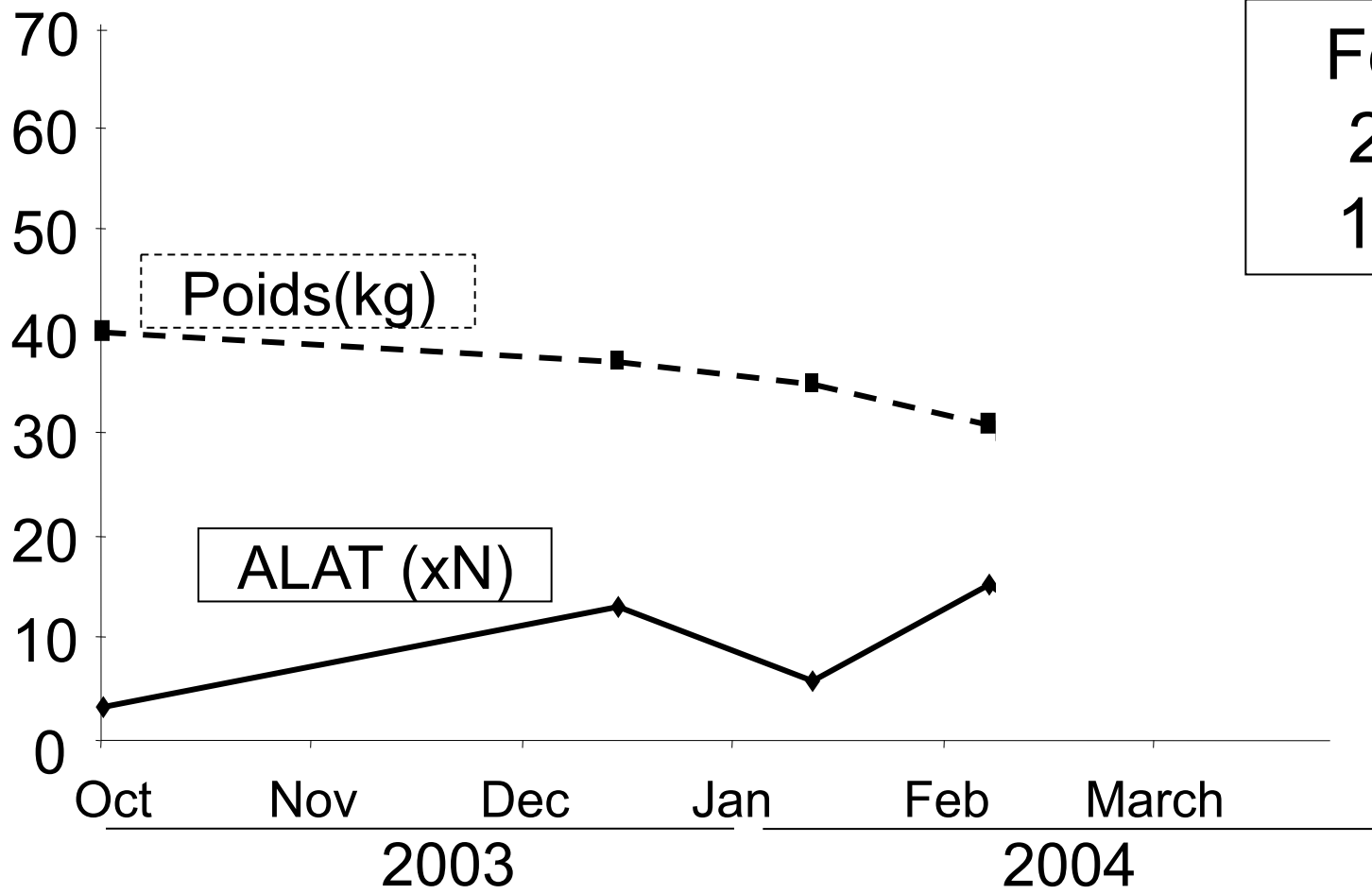
- IMC bas
- sexe masculin
- âge jeune



Multivariée :

- IMC bas

Ozawa, Intern Med 1998
Tsukamoto, Intern Med 2008
Hanachi, Clin Nutr 2013



Femme
24 ans
1,58 m

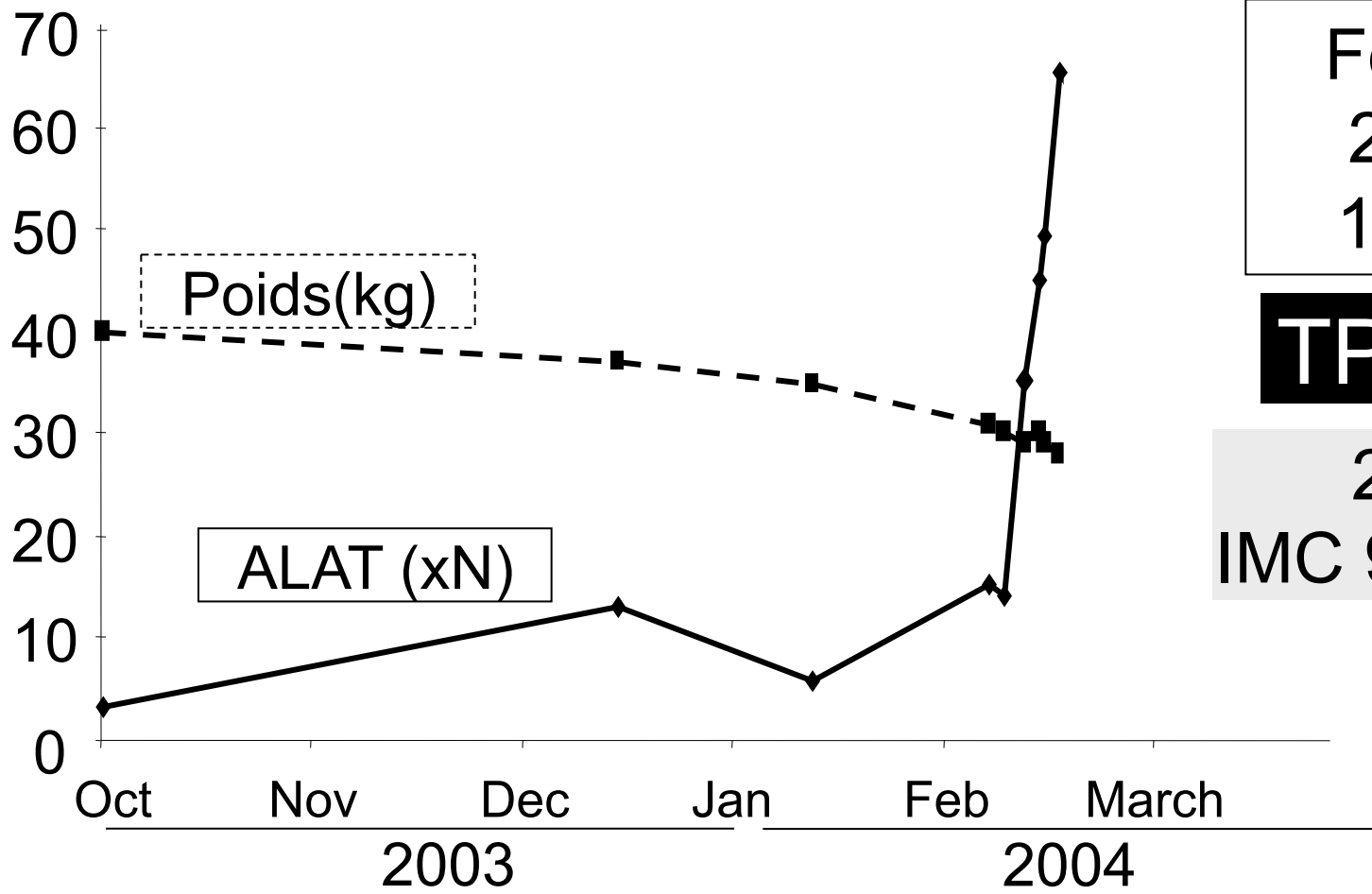
Poids(kg)

ALAT (xN)

Autres perturbations des tests hépatiques

- Cholestase :
 - ↑ PAL et γ -GT :
 - modérées < 10 % des cas
 - corrélées au taux de transaminases (moins à l'IMC)
 - Ictère : peu fréquent et modéré (< 50 $\mu\text{mol/L}$)

Miller, Arch Intern Med 2005
Hanachi, Clin Nutr. 2013



Femme
24 ans
1,58 m

TP 47%

24 kg
IMC 9,6 kg/m²

Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale

- 11 malades (9 F, 2H, 24 ans) avec anorexie mentale sévère (DSM IV), hospitalisés de 1995 à 2007 pour insuffisance hépatique aiguë : TP < 50%
- Autres causes de maladie aiguë du foie : écartées
- Evaluation :
 - Cardiaque et hémodynamique : ECG, échographie (7/11) ± cathétérisme cardiaque (6/12)
 - Histologique (de J1 à J9, transjugulaire dans 10/11 cas)

Insuffisance hépatique aigue de l'anorexie mentale

- IMC moyen : 11,4 kg/m² (9,6-13)
- Hypoglycémie profonde (< 1.5 mmol/L), coma (5/11)

| Patients | ASAT (N) | ALAT (N) | TP (%) | FV (%) | Bili (μmol/L) |
|----------|----------|----------|--------|--------|---------------|
| 1 | 32 | 24 | 50 | 52 | 25 |
| 2 | 84 | 48 | 30 | 50 | 11 |
| 3 | 101 | 181 | 29 | 33 | 46 |
| 4 | 106 | 73 | 44 | 55 | 35 |
| 5 | 71 | 83 | 39 | 28 | 59 |
| 6 | 62 | 41 | 31 | 30 | 22 |
| 7 | 46 | 21 | 30 | 69 | 18 |
| 8 | 18 | 10 | 19 | 10 | 4 |
| 9 | 95 | 80 | 47 | 72 | 14 |
| 10 | 31 | 63 | 40 | 63 | 22 |
| 11 | 87 | 70 | 30 | 63 | 12 |
| Médiane | 71 N | 63 N | 31 % | 52 % | 26 μmol/L |

Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale

| Patients | K+ (mmol/L) | Elévation de la créatininémie |
|----------|-------------|-------------------------------|
| 1 | 3,4 | ND |
| 2 | 2,9 | 1,9 |
| 3 | 3,1 | 1,4 |
| 4 | 2,8 | 2,5 |
| 5 | 3,2 | 1,9 |
| 6 | 2,7 | 2,1 |
| 7 | 3,8 | 2,4 |
| 8 | 3,3 | 1,9 |
| 9 | 2,8 | 3,3 |
| 10 | 3,5 | 2,5 |
| 11 | 3,3 | 1,3 |
| Moyenne | 3,2 | 1,9 fois la créat de base |

Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale

- TA basse : 70 mmHg de PAM (56-90)
- Retentissement ECG de l'hypokaliémie (QT long) chez 8/10
- Dysfonction systolique écho \pm KT :
 - Fraction d'éjection \leq 50% chez 4/7,
 - Index cardiaque bas (\leq 2L.min⁻¹.m⁻²) chez 5/6

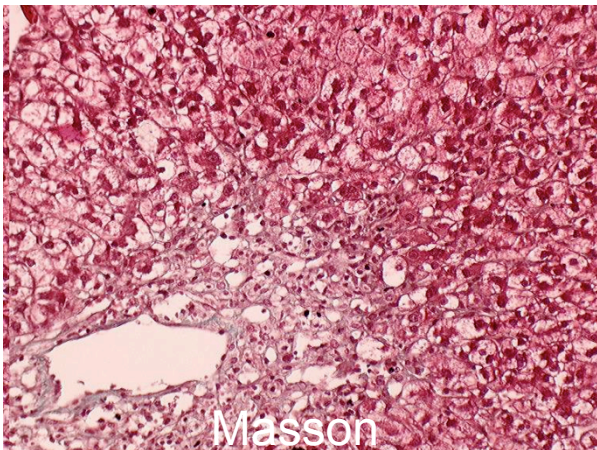
⇒ Bas débit fréquent

+ Cardiomyopathie carentielle ?

+ Troubles du rythme favorisés par hypokaliémie ?

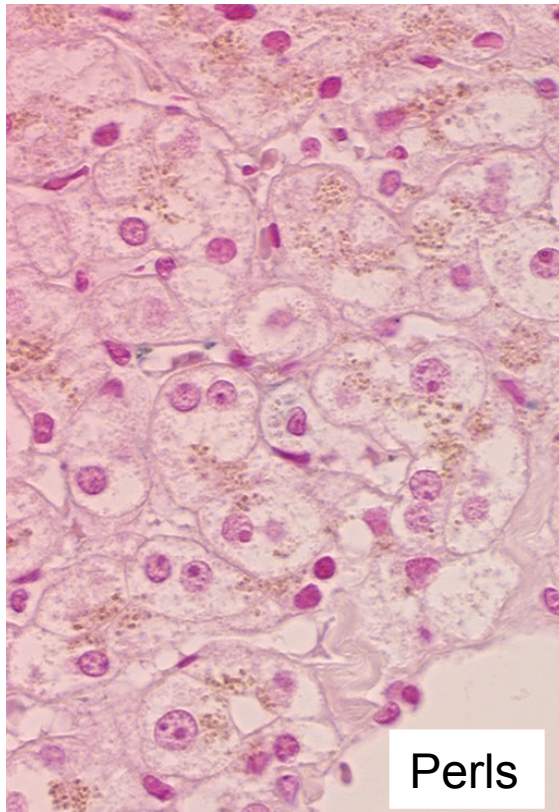
Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale

- Lésions centrolobulaires chez 7/11 patients :
 - nécrose hépatocytaire (1/11)
 - ou atrophie des travées (4/11)
 - ou fibrose modérée (4/11)

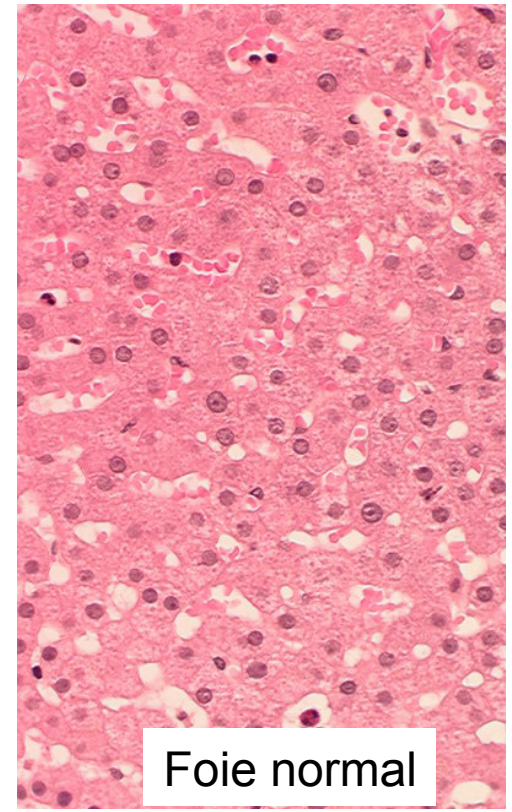
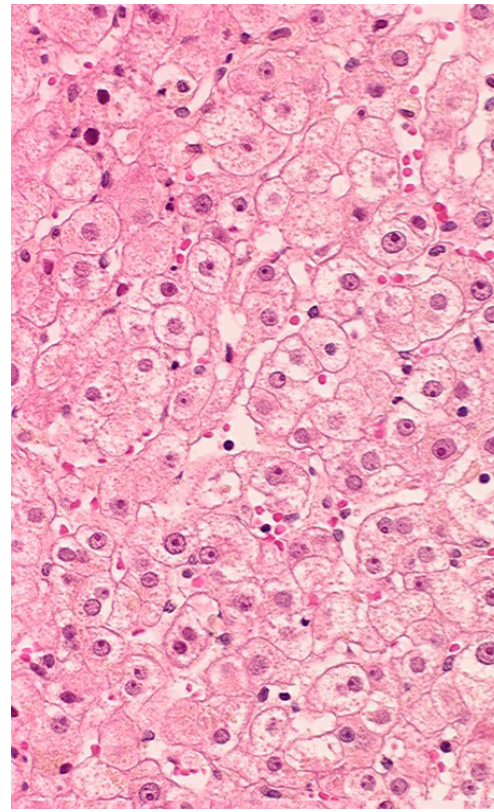


Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale

Dépôts de lipofuschine

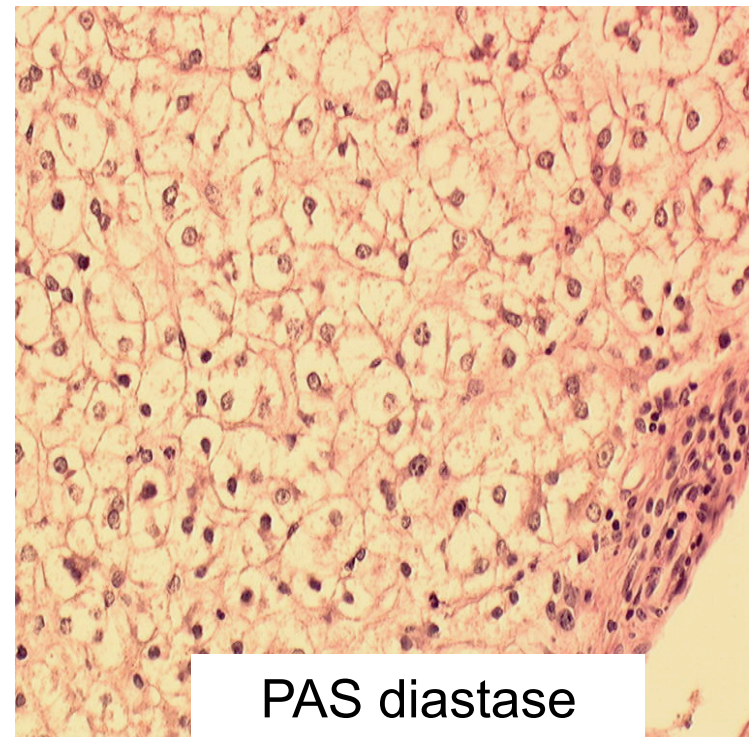
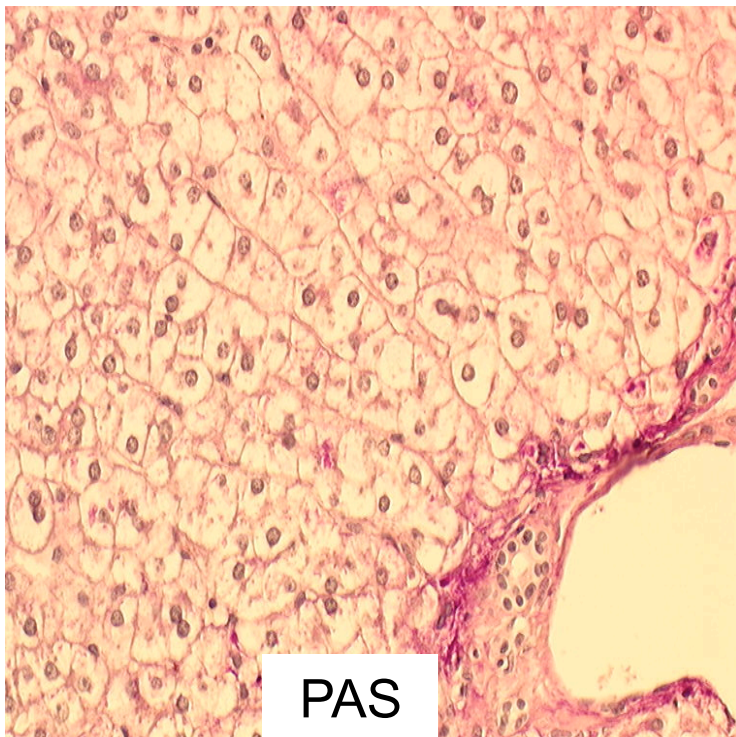


Clarification hépatocytaire



Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale

Clarification hépatocyttaire : déplétion en glycogène (constante au début, puis s'atténue)



Insuffisance hépatique aigue de l'anorexie mentale vs. « foie de choc »

| | Foie de choc | Insuffisance hépatique de l'anorexie mentale |
|------------------------------------|--------------|--|
| ↑ brutale des transaminases (>20N) | + | + |
| ASAT > ALAT | + | + |
| Bilirubinémie basse | + | + |
| Dysfonction rénale | + | + |
| Amélioration rapide | + | + |
| Anomalies échocardiographiques | +/- | +/- |

Insuffisance hépatique aigue de l'anorexie mentale vs. « foie de choc »

| | Foie de choc | Insuffisance hépatique de l'anorexie mentale |
|------------------------------------|---|--|
| ↑ brutale des transaminases (>20N) | + | + |
| ASAT > ALAT | + | + |
| Bilirubinémie basse | + | + |
| Dysfonction rénale | + | + |
| Amélioration rapide | + | + |
| Anomalies échocardiographiques | +/- | +/- |
| Hypoglycémies | <div style="background-color: black; color: white; padding: 10px; text-align: center;"> Contexte : IMC effondré </div> | |
| Clarification hépatocytaire | | |
| Nécrose centrolobulaire | | |
| Congestion centrolobulaire | | |

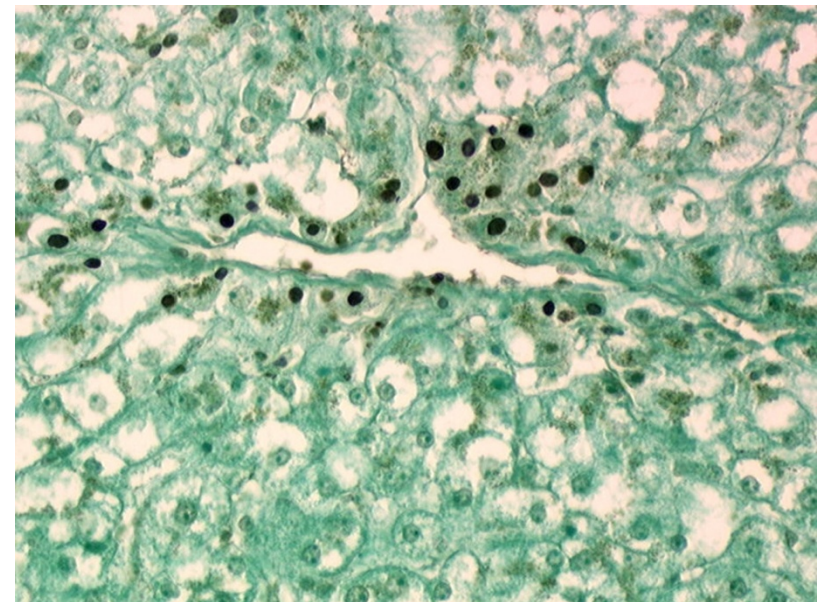
Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale : Mécanisme

Souffrance hépatocytaire franche sans
nécrose histologique
→ Apoptose ?

Insuffisance hépatique aigue de l'anorexie mentale : Mécanisme

Souffrance hépatocytaire franche sans
nécrose histologique
→ Apoptose ?

- TUNEL :
noyaux apoptotiques
centrolobulaires rares :
 - 1/11 net,
 - 2/11 discret

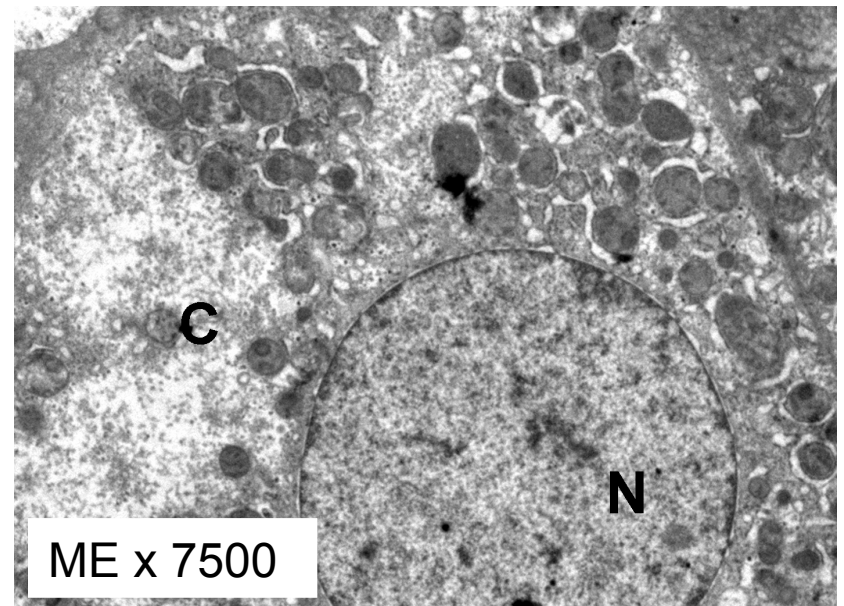


Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale : Mécanisme

Souffrance hépatocytaire franche sans
nécrose histologique

→ Apoptose ?

- Microscopie électronique
(n=3) : noyaux normaux



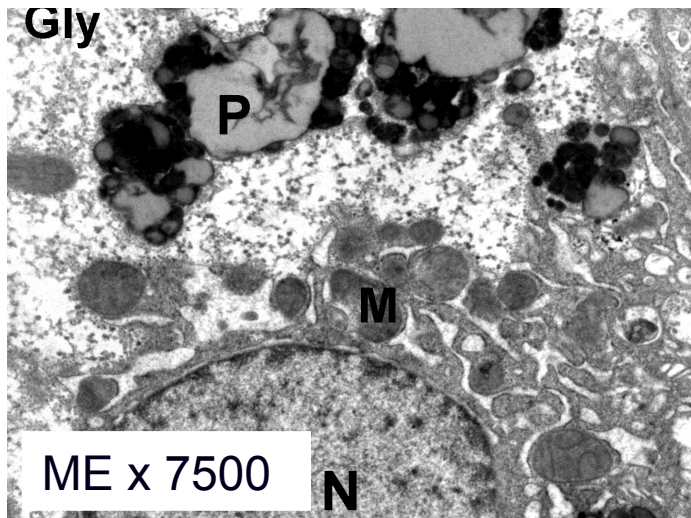
Insuffisance hépatique aigue de l'anorexie mentale

La souffrance hépatocytaire majeure n'est expliquée :

- ni par de la nécrose
- ni par de l'apoptose

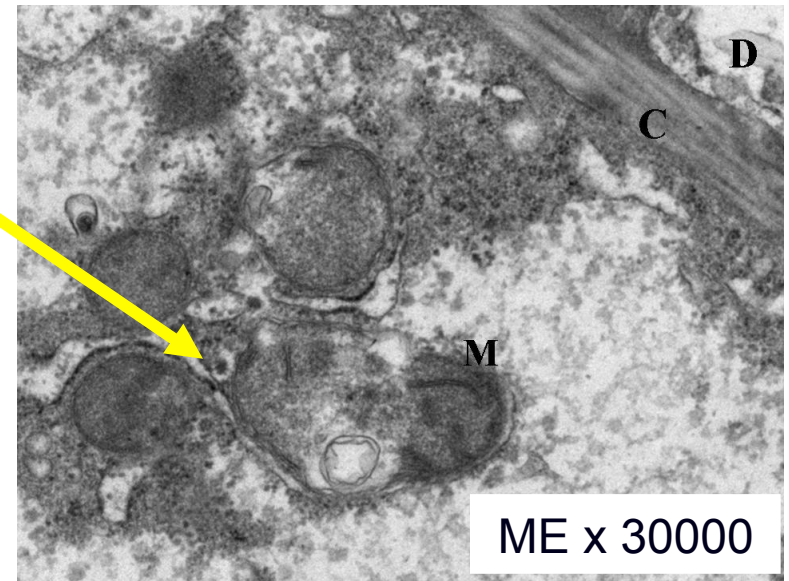
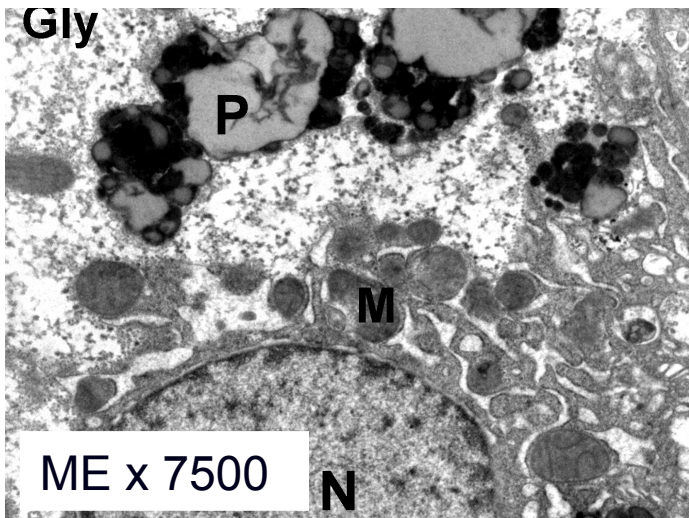
Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale

- Faible densité en organites
- Mitochondrie et RE peu altérés
- Phagolysosome taille importante



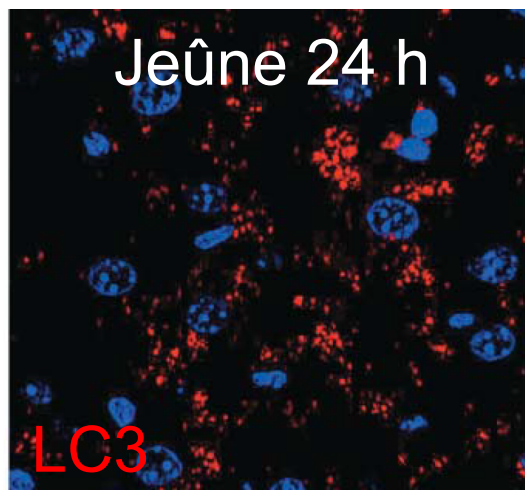
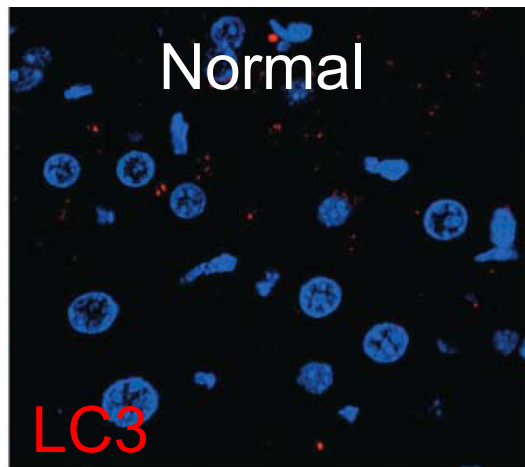
Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale

- Faible densité en organites
- Mitochondrie et RE peu altérés
- Phagolysosome taille importante
- **AUTOPHAGOSOMES**

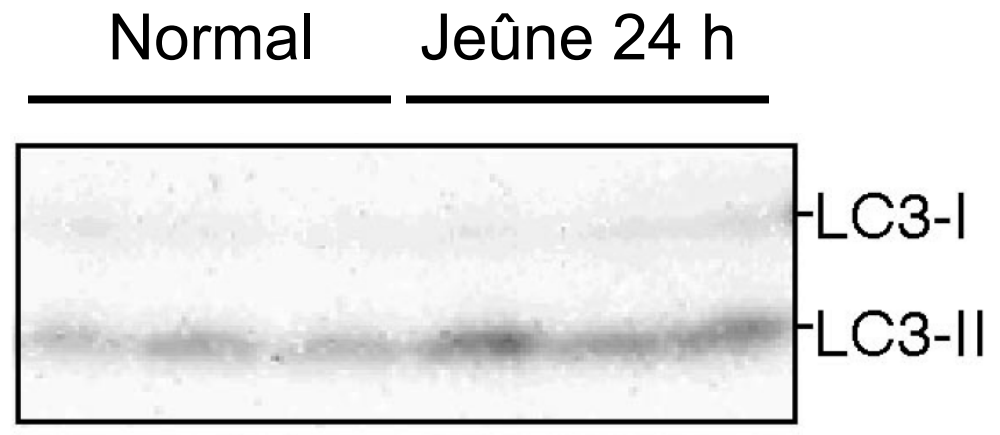


Peu ou pas de vacuoles d'autophagie chez les témoins

Le jeûne : un stimulus bien connu de l'autophagie



Foie de souris adultes



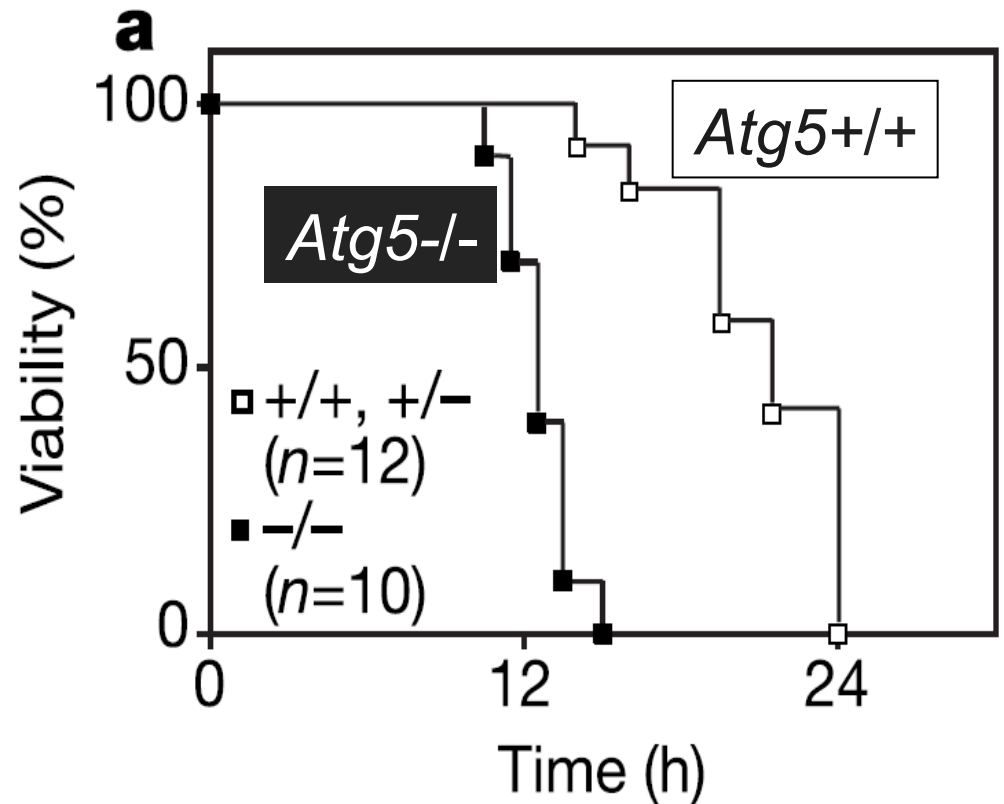
Mizushima, Mol biol cell 2004
Martinet, J histochemistry cyto 2006

Autophagie et survie/mort cellulaire

Autophagie

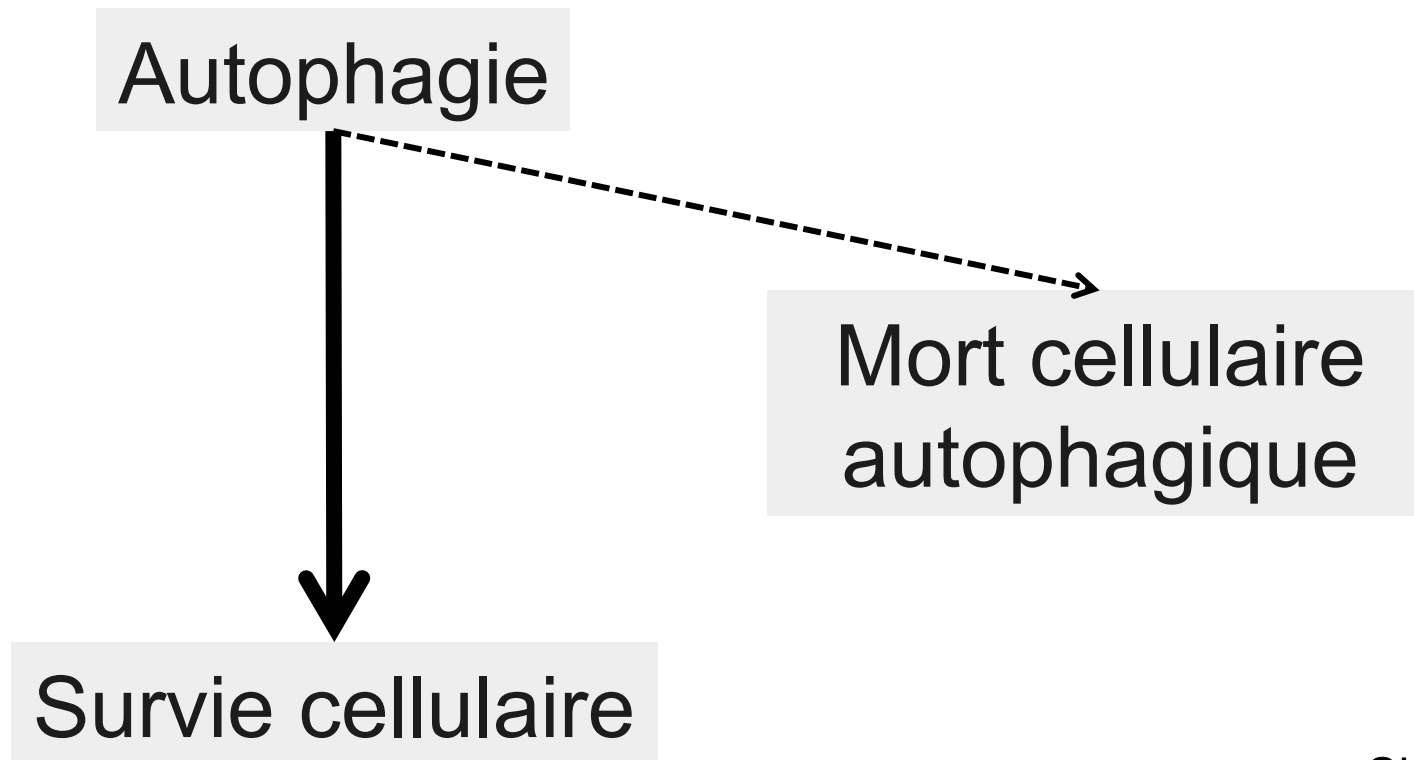


Survie cellulaire



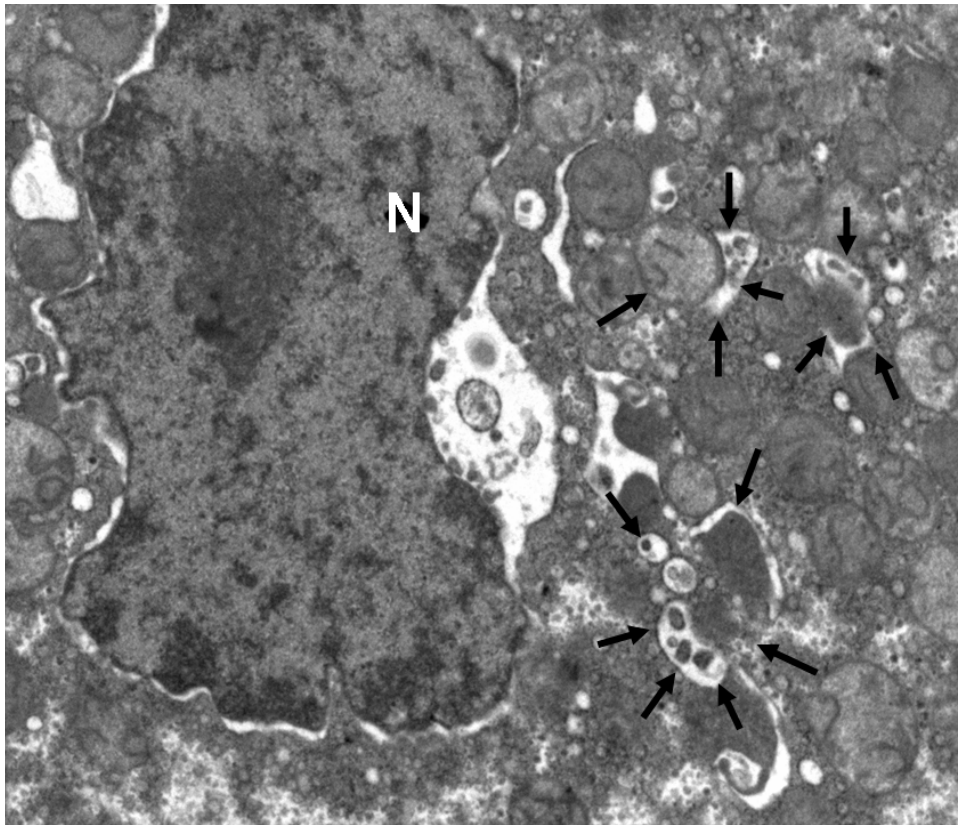
Kuma, Nature 2004

Autophagie et survie/mort cellulaire



Shen, Autophagy 2012
Baehrecke, Nat Rev Mol Cell Biol 2005

Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale : Mort cellulaire autophagique

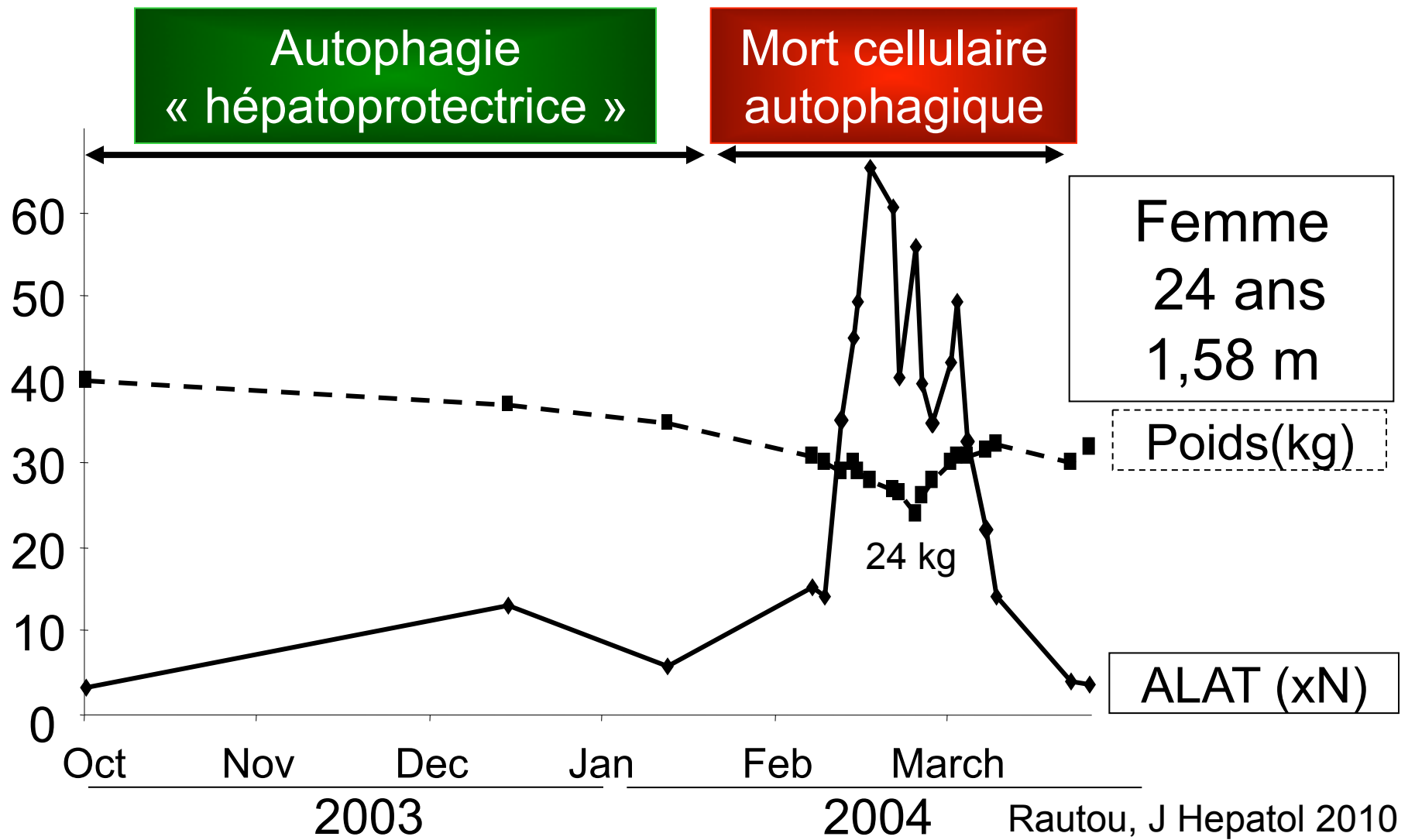


Vacuoles d'autophagie
Forme irrégulière du noyau
Chromatine désorganisée
Perméabilité de la membrane
plasmique

Yu, Science 2004

Rautou, Gastroenterology 2008

Bursch, Cell Death and Differentiation 2001



Insuffisance hépatique aiguë de l'anorexie mentale ... sans anorexie mentale ?

Autres contextes :

- Hyperemesis gravidarum
- Crohn sévère
- Perte de 70kg après by-pass
- Dénutrition majeure sur trouble psychiatrique

Conclusion

- Anomalies hépatiques et anorexie mentale : surtout hypertransaminasémies
- Hypertransaminasémies modérées :
fréquentes, d'autant plus que IMC bas
- Insuffisance hépatique aiguë rare, mais possible si
IMC $<13 \text{ kg/m}^2$
- Autophagie hépatique :
« hépatoprotectrice », puis mort cellulaire autophagique
- Autophagie extrahépatique : ?



Remerciements

INSERM U970, Paris

Chantal Boulanger

Cécile Devue

Jean-Marie Renard

Anne-Clémence Vion

Alain Tedgui

INSERM U773, Clichy-Paris

Pierre Bedossa

Dominique Cazals-Hatem

Nathalie Colnot

François Durand

Claire Francoz

Didier Lebrec

Richard Moreau

Valérie Paradis

Dominique Valla