

FOIE ET SURCHARGE PONDERALE



Hépato-gastroentérologie

Antoine Béclère

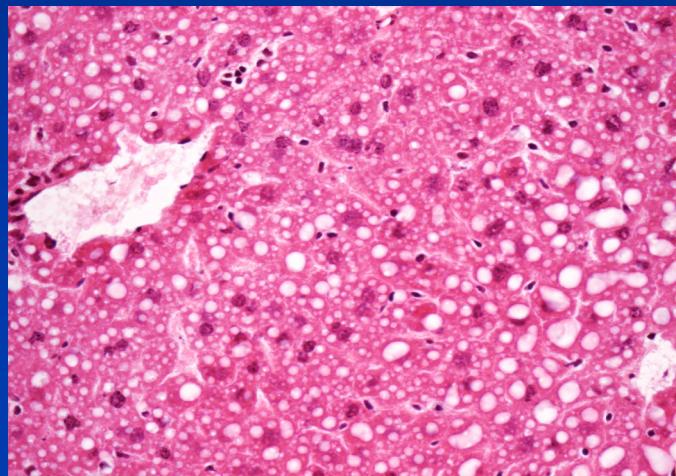
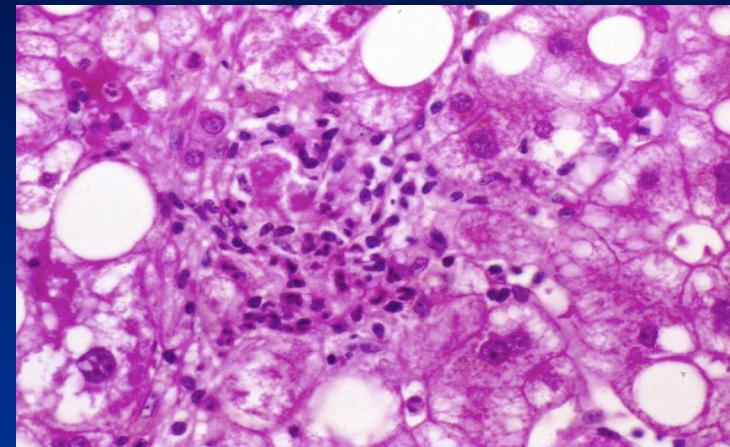
Clamart

Institut Paris-Sud des
Cytokines (IFR 13)

Clamart

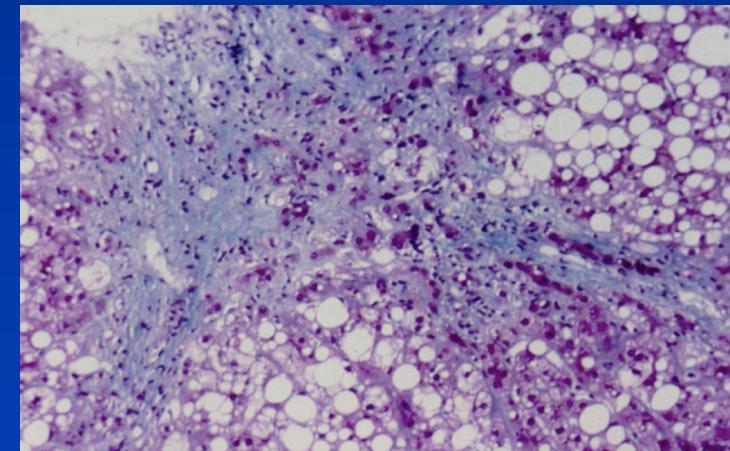
Gabriel Perlemuter – Sylvie Naveau

ANATOMOPATHOLOGIE



?

20 %

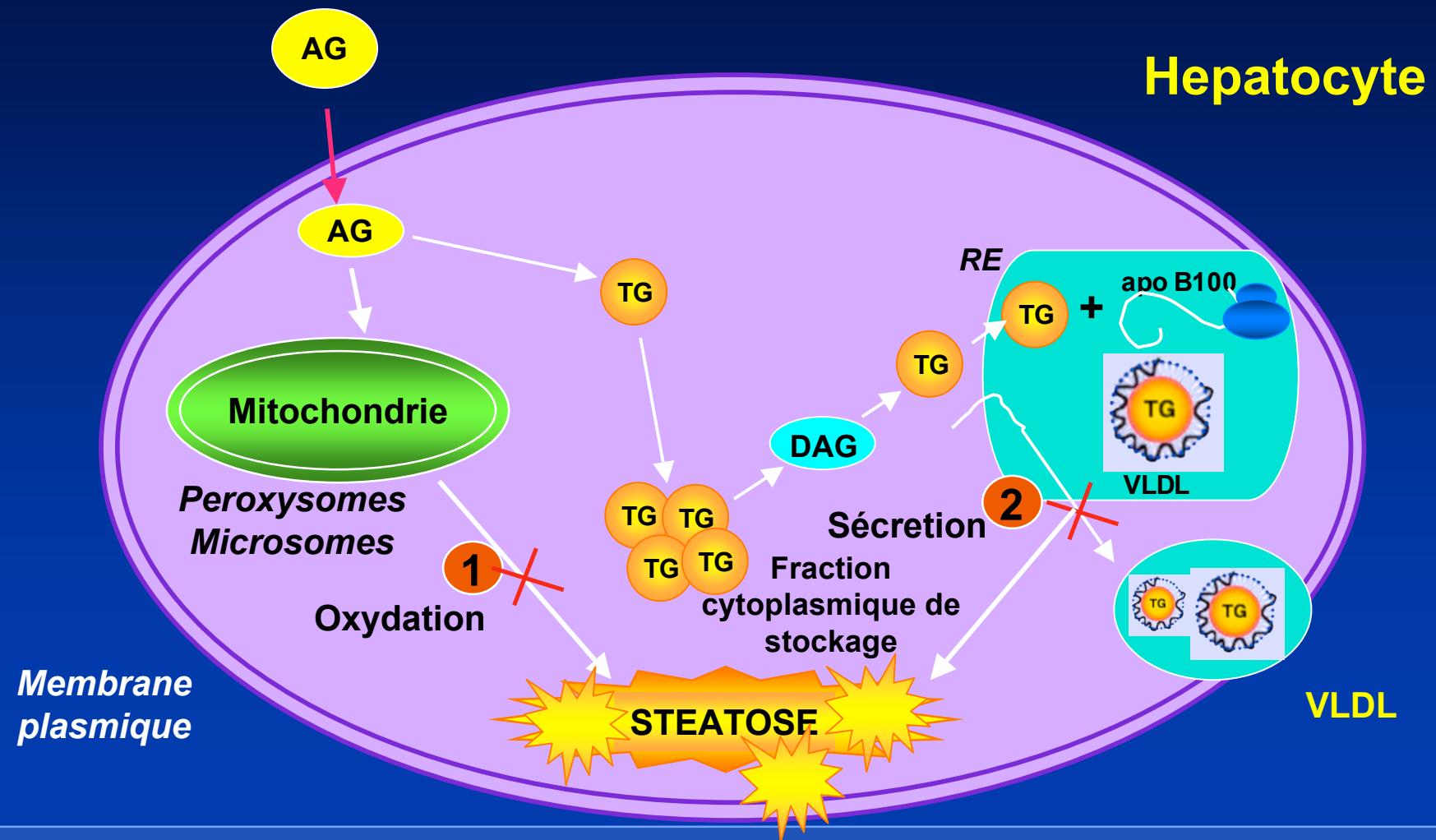


INSULINO RESISTANCE ET NASH

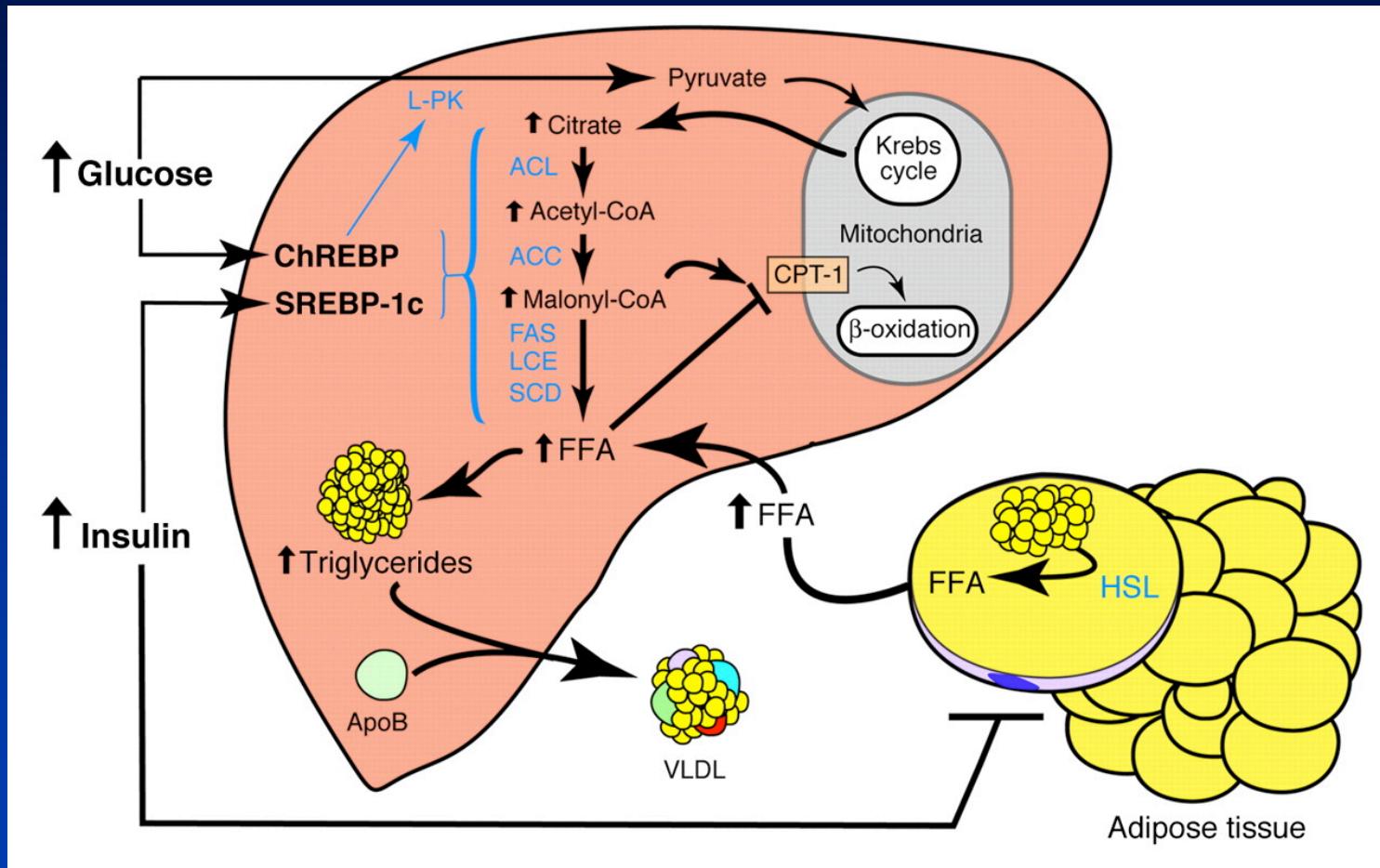
- **Hyperinsulinémie et stéatose**
 - Même en l'absence de surcharge pondérale
- **Résistance à l'activité lipolytique de l'insuline**
- **Corrélation entre l'élévation des ALAT et l'insulinémie**
- **Diminution parallèle des anomalies métaboliques et hépatiques après gastroplastie**

Luyckx FH et al. *Diabetes Metab* 2000;26:98-106

MECANISMES DE LA STEATOSE



Insulino-résistance et stéatose



Browning *JCI* 2004

LIVER LESIONS IN FATTY LIVER DISEASE

Obesity/diabetes

50–70%

20–30%

2–5%

?%

Normal liver



Fatty change



Steatohepatitis/fibrosis



Cirrhosis



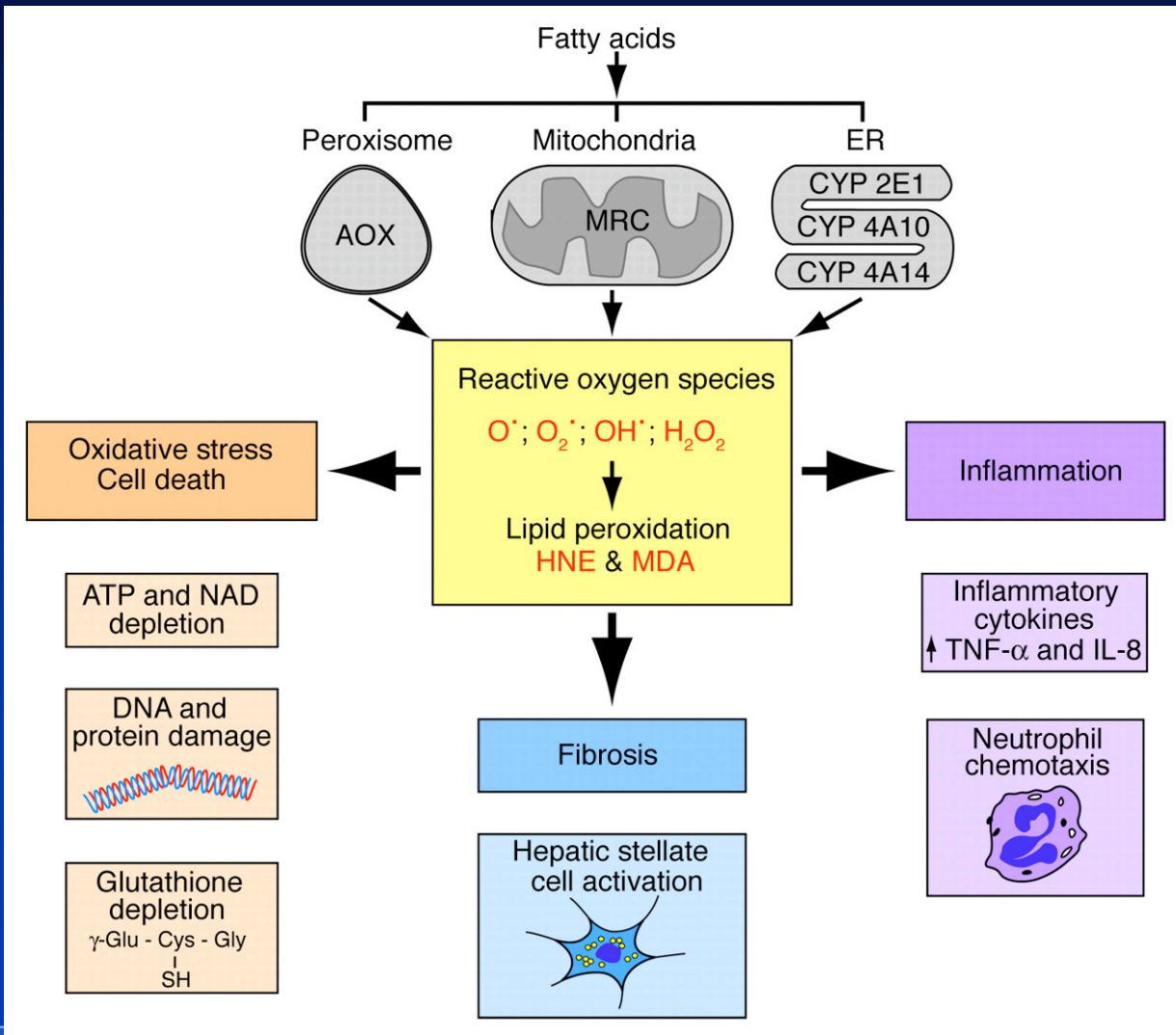
Hepatocellular carcinoma

**FIRST HIT
INSULIN RESISTANCE**

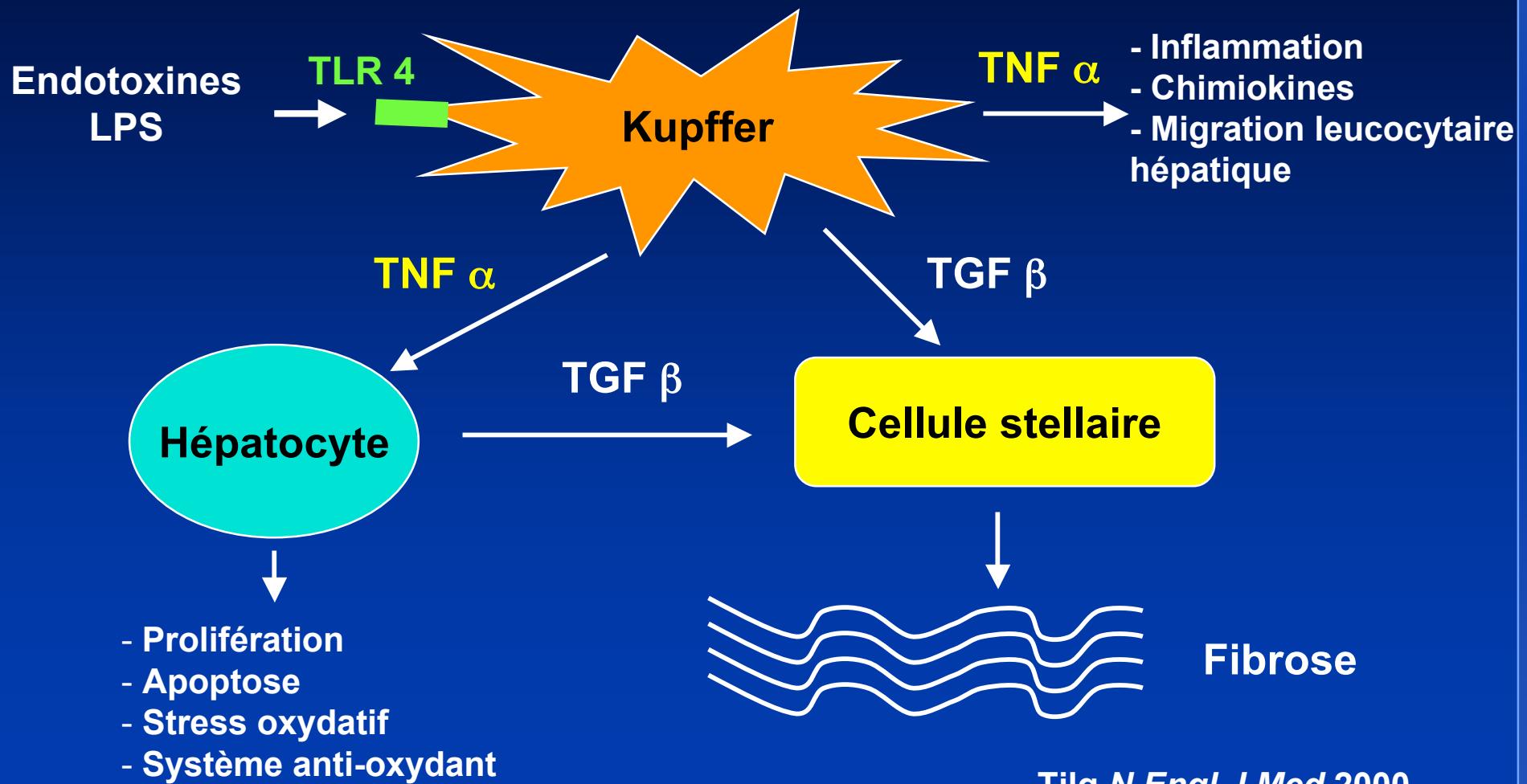
SECOND HIT

(Reid 2001 [1], Neuschwander-Tet and Caldwell 2003 [2])

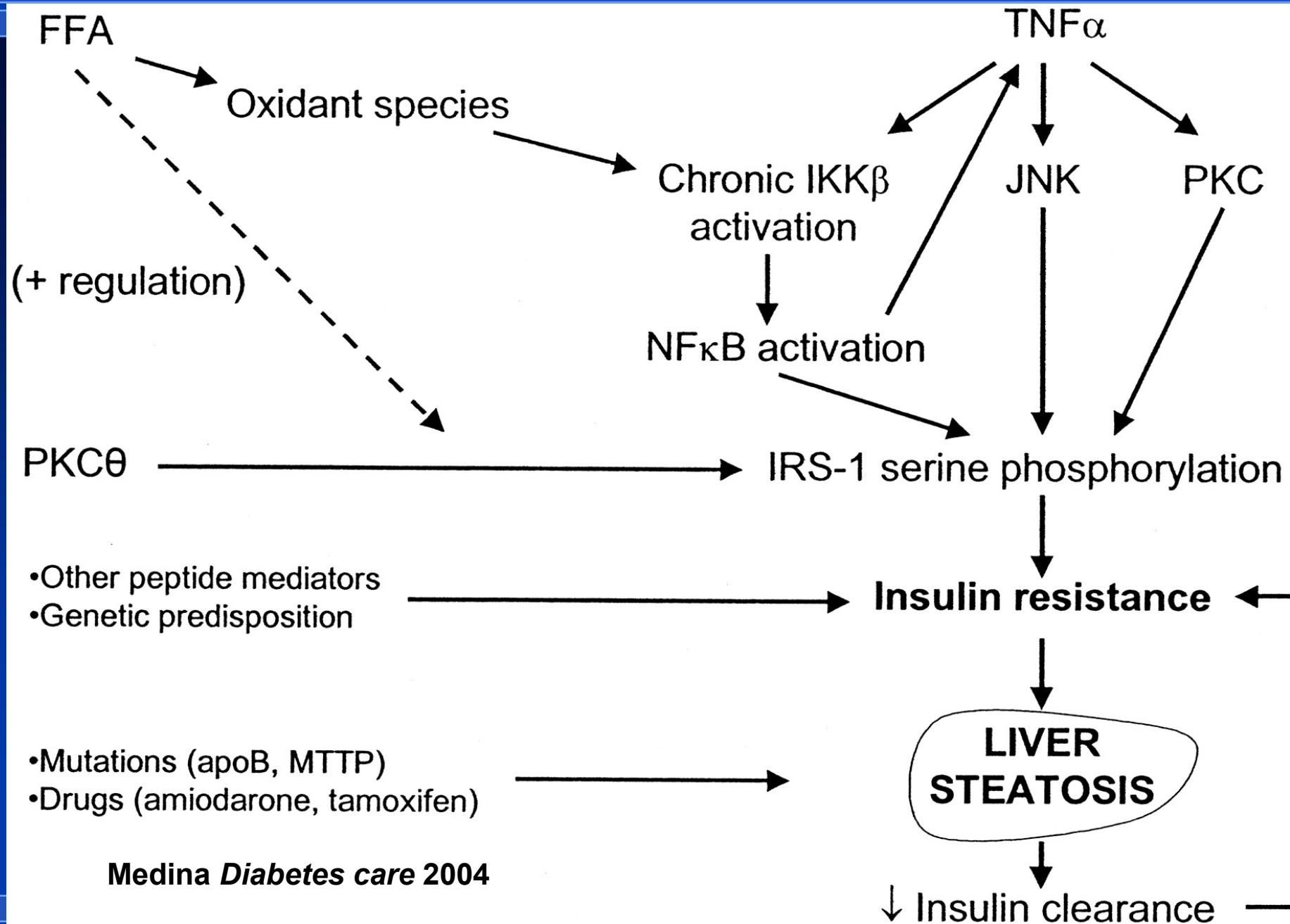
Stress oxydant



RÔLE CENTRAL DES CYTOKINES DANS LA STEATOHEPATITE LIÉE À L'OBÉSITE



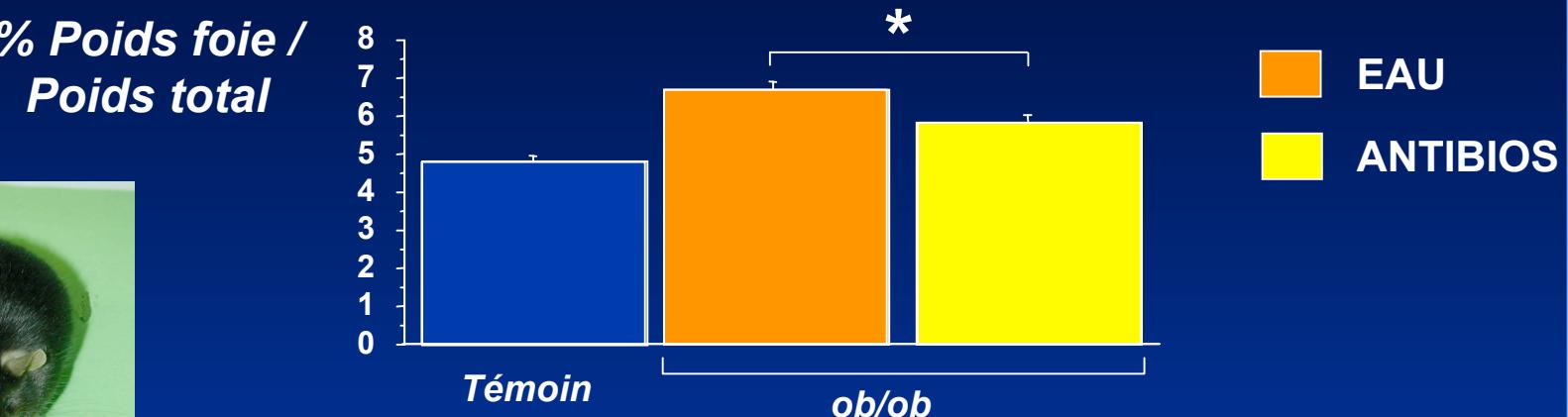
Tilg *N Engl J Med* 2000



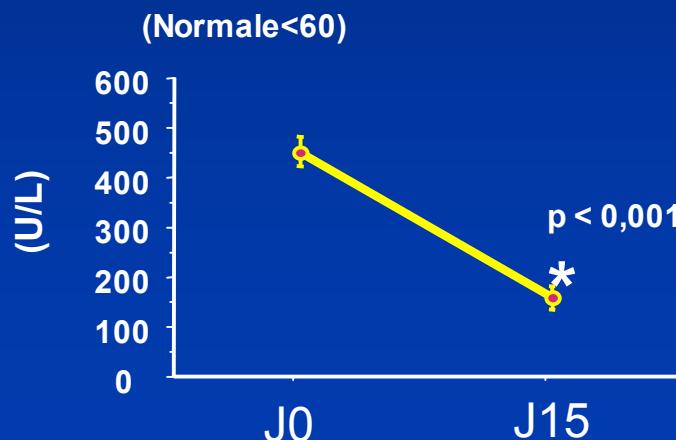
Le traitement antibiotique améliore l'état du foie



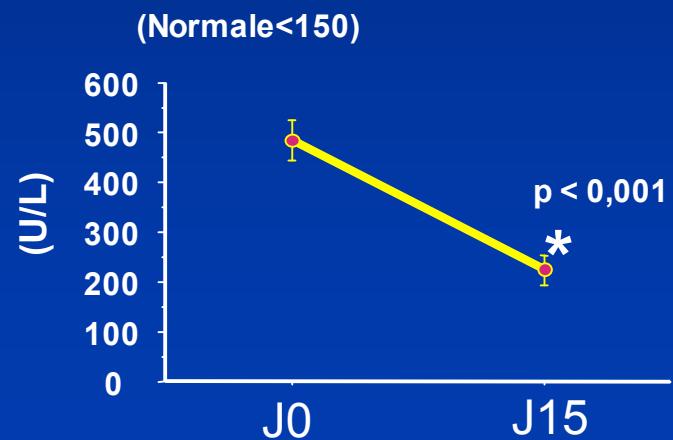
*% Poids foie /
Poids total*



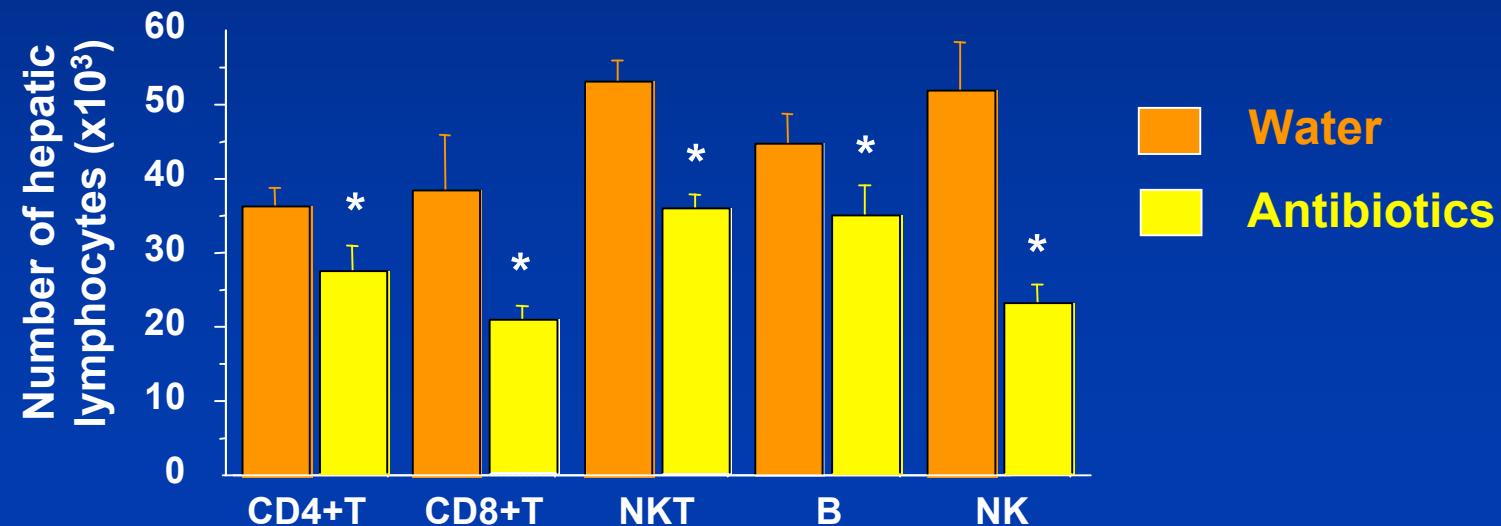
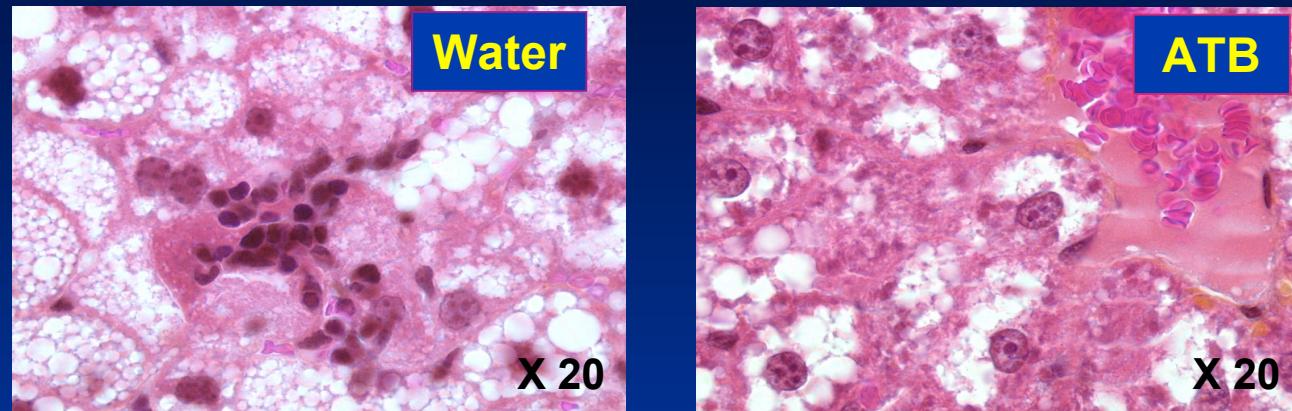
ALAT



ASAT



Le traitement antibiotique diminue l'inflammation hépatique



PERTE DE POIDS

- Diminue l'insulinorésistance
 - 10 % du poids du corps : normalisation des transaminases
 - pour 1 % de poids perdu, amélioration de 8 % des ALAT
- Améliore probablement l'histologie hépatique
- Progressive : 0,5 à 1 kg / semaine
- Perte trop rapide
 - Jeûne, restriction calorique trop sévère
 - Aggravation « paradoxale » des lésions du foie
 - Mobilisation des réserves en AG toxiques pour le foie
- Activité physique
 - 30 minutes de marche par jour
- Eviter l'alcool

Andersen *J Hepatol* 1991 Palmer *Gastroenterology* 1990

PERTE DE POIDS

- **Médicaments**

- **Orlistat (Xénical)**
- **Sibutamine (Sibutral)**

- **Chirurgie**

- **Gastroplastie (anneau)**
- **Bypass gastrique**



Pourraient être utile
2 études non
randomisées sur
l'élévation des ALAT

Clarck *Obes Res* 2005

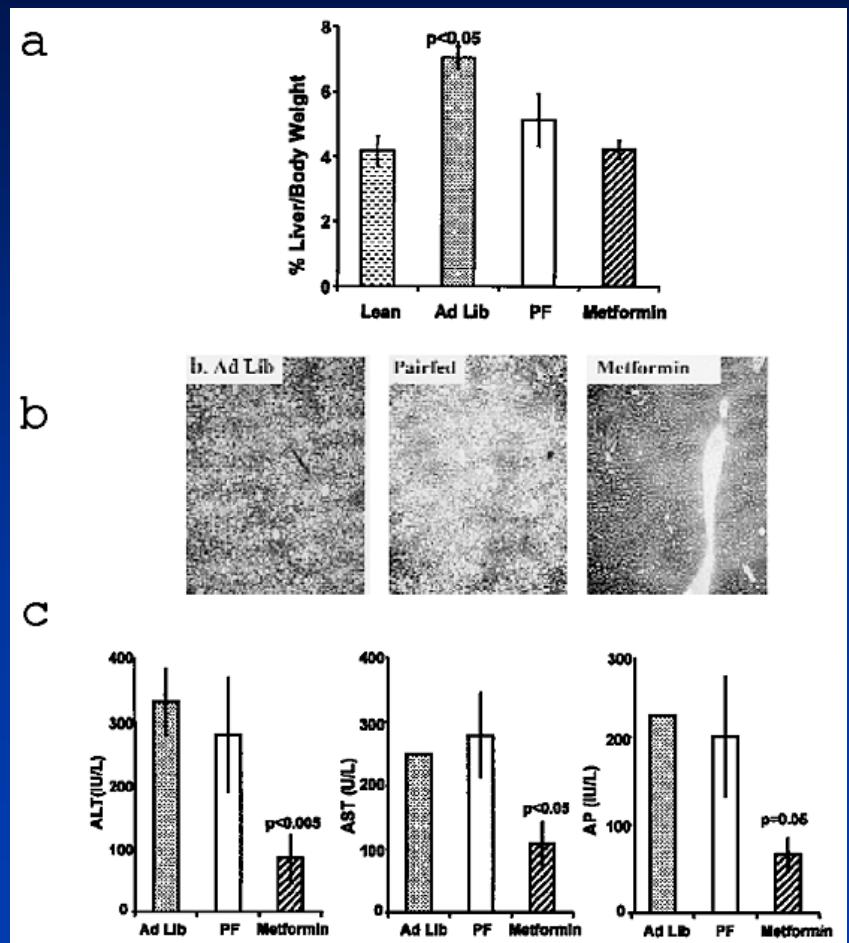
Harrison *Aliment Pharmacol Ther* 2004

Mattar *Ann Surg* 2005

SENSIBILISATION A L'INSULINE

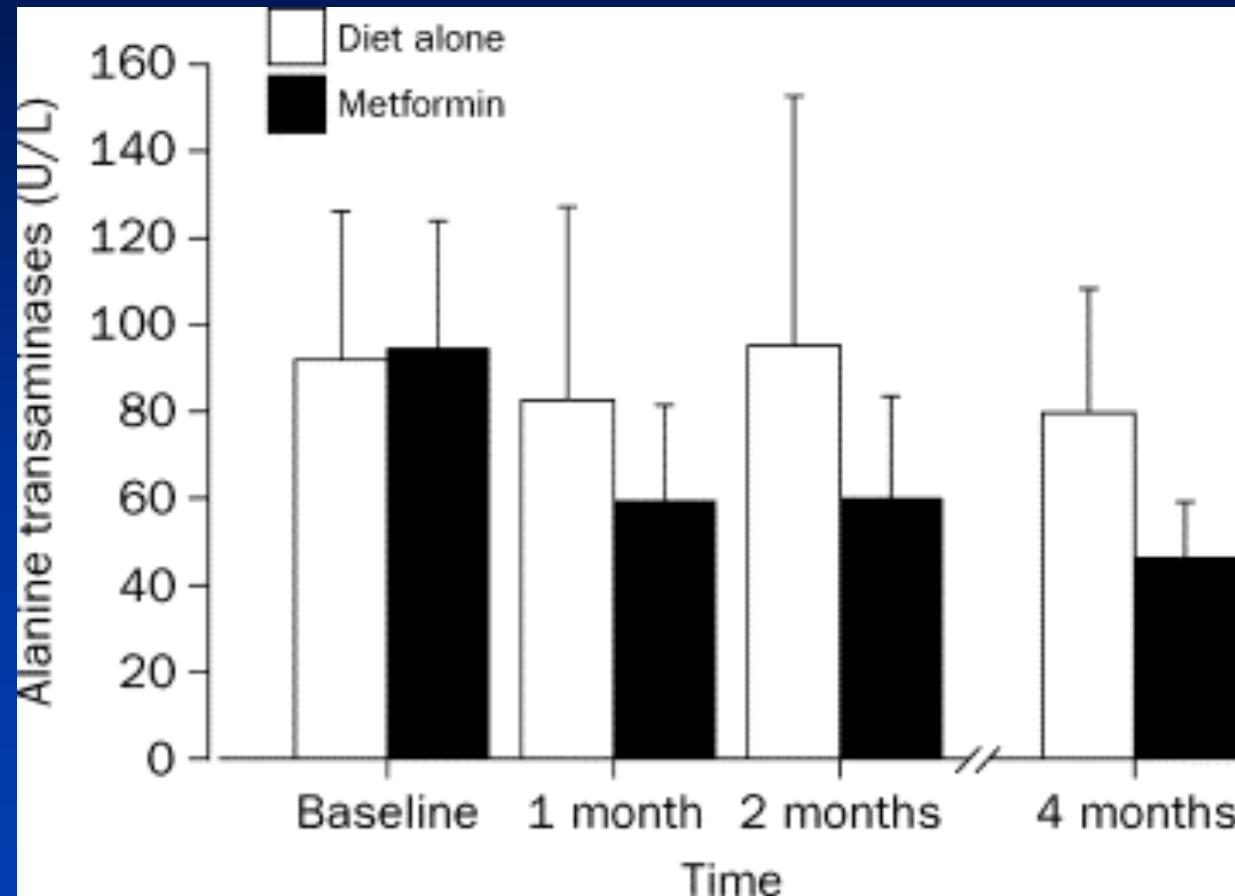
- Metformine
- Glitazones
 - Troglitazone : hépatite fulminante
 - Rosiglitazone (*Avandia*)
 - Pioglitazone (*Actos*)

METFORMINE ET NASH - souris



Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice
Hui Zhi Lin et al. *Nature Medicine*

METFORMINE ET NASH - homme



Marchenisi et al.
Lancet 2001

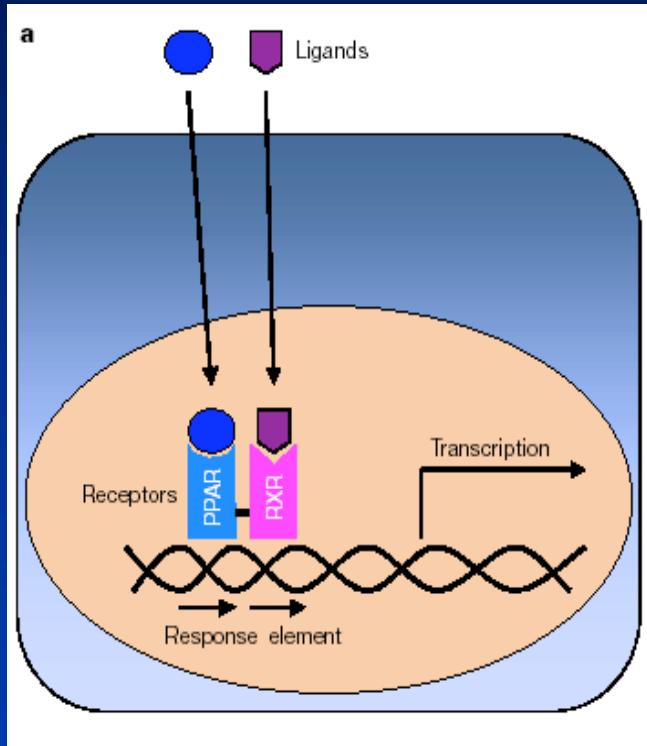
PPAR α , γ

- PPAR γ

- Exprimé dans le tissu adipeux
- Rôle dans la différenciation adipocytaire
- Inhibe la voie NF κ B
- Diminue chez le rat après consommation d'alcool

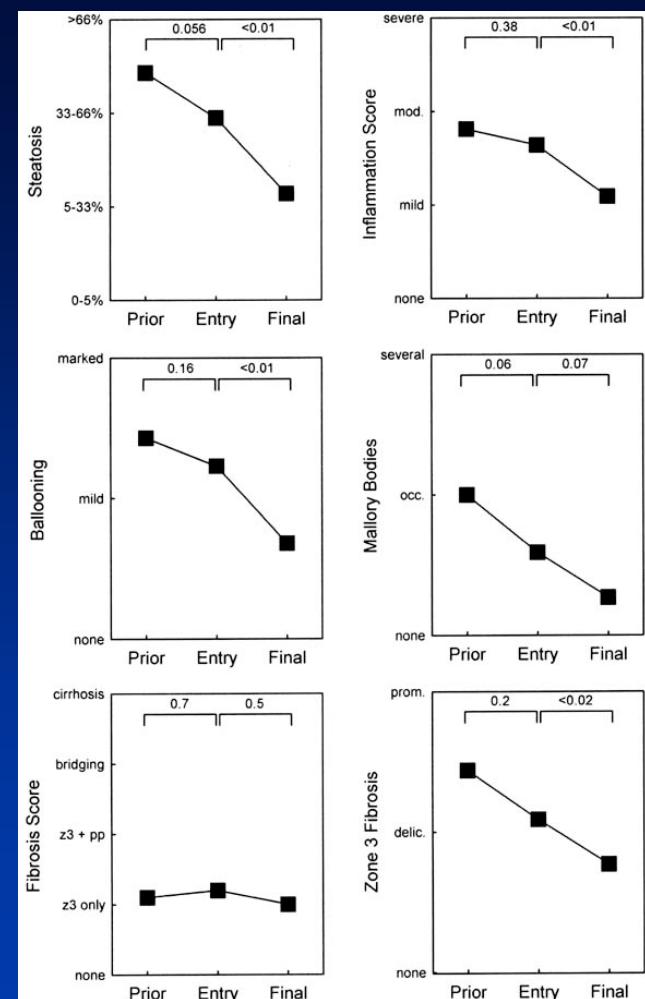
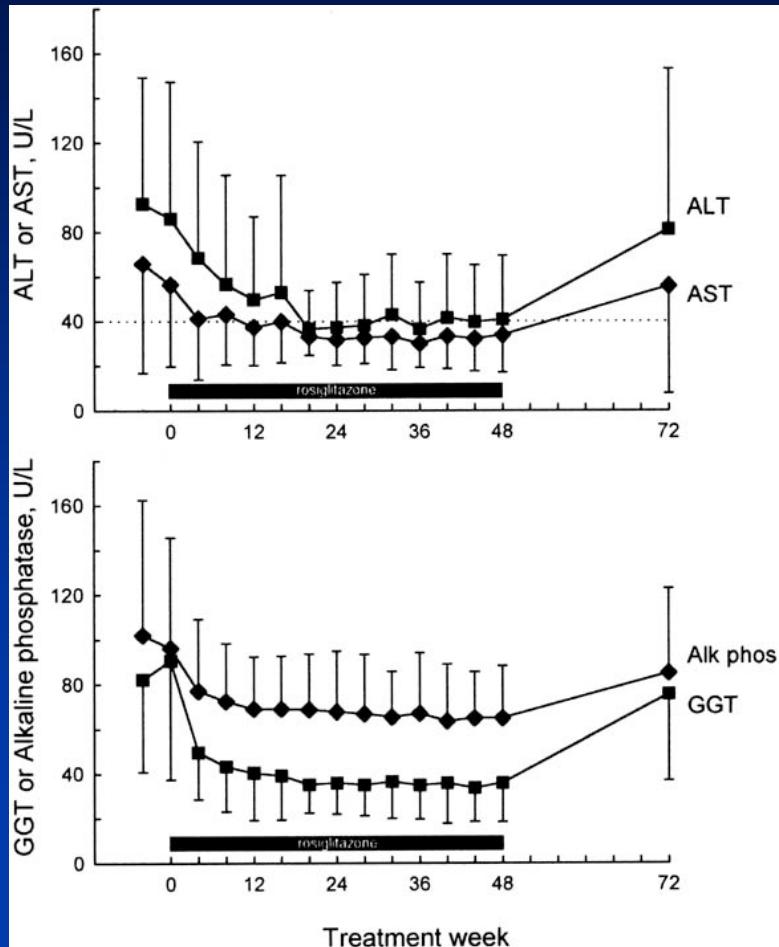
- PPAR α

- Exprimé dans le foie
- Rôle dans la β -oxydation
- Inhibe la voie NF κ B
- Diminue dans le foie chez la souris après consommation d'alcool



AGONISTES PPAR Gamma

Rosiglitazone (*Avandia*)



Neuschwander-Tetri BA *Hepatology* 2003

SENSIBILISATION A L'INSULINE

Médic	Pat	Etude	Durée	Trans	Histo	
Troigli	10	Ouvert	3-6	+	+	2001
Piogli	8	Ouvert	2-12	+	NF	2001
Metfor	14	Ouvert	4	+	NF	2001
Metfor	25	Ouvert	6	+	NF	2002
Rosi	25	Ouvert	12	+	+	2003
Probio	10	Ouvert	2	+	NF	2002
Piogli+Vit E	21	Random	6	+	+	2003
Piogli	9	Ouvert	9	+	+	2003

TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT

- **Fibrates**

- **Gemfibrozil : amélioration des transaminases**
 - **600 mg/j 1 mois**

Basaranoglu J Hepatol 1999

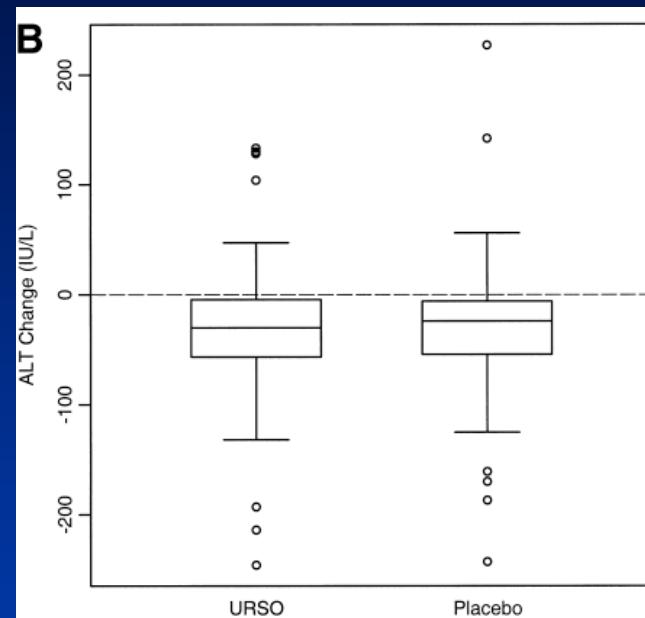
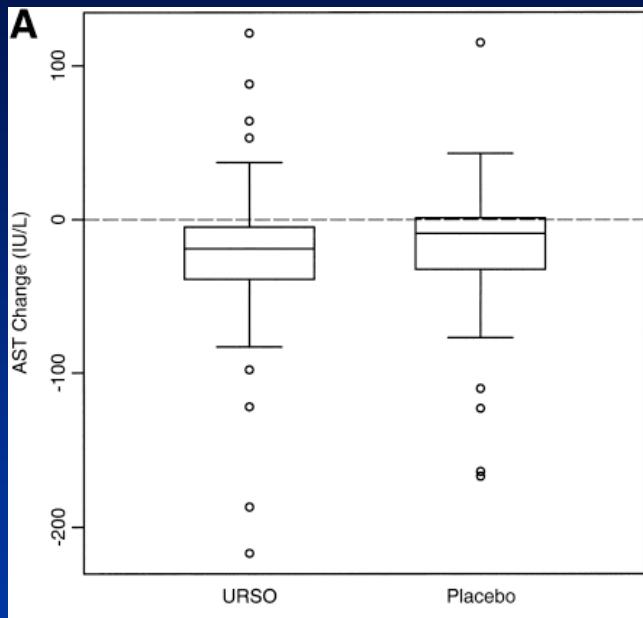
- **Statines**

- **Atorvastatine : étude pilote ; amélioration biologique et histologique**
 - Horlander Abstr 2001

- **Atorvastatine ou UDCA**

- **Amélioration transaminase et augmentation de la densité du foie si atorvastatine**
 - Kiyici Can J Gastroenterol 2003

UDCA



UDCA

- 13 – 15 mg/kg/j
- 2 ans
- Plus de 100 patients
- Histo non modifiée

Lindor Hepatology 2004

AUTRES TRAITEMENTS

- **Limiter la peroxydation**

- Anti-oxydants
 - Vitamine E
 - Précurseurs du glutathion
- Fibrates ?

- **Limiter l'action des cytokines**

- Metronidazole
- Probiotiques
- Metformine

ANTIOXYDANTS

■ Vitamine E (alpha-tocophérol)

Enfant; 11 patients

400 à 1200 UI/j

amélioration transaminases et TGF β sérique

Adulte

Vitamine E + C; 22 patients

Amélioration non significative de la fibrose

Aussi dans le groupe placebo

Vitamine E + pioglitazone

- **Vitamine E 400 UI/j**
- **Vitamine E + pioglitazone 30 mg/j**
- **10 patients par groupe**
 - Amélioration biologique et histologique avec la pioglitazone

Sanyal Clin gastroenterol Hepatol 2004

Hépato-gastroentérologie

Antoine Béclère

Gabriel Perlemuter

Sylvie Naveau



INSERM AVENIR

Institut Paris-Sud sur les cytokines

Amélie Bigorgne

Sophie Rousset

Laurence Delbos

Anne-Marie Cassard-Doulcier

Dominique Emilie

Gabriel Perlemuter