

# FOIE ET SURCHARGE PONDERALE

**Inserm**

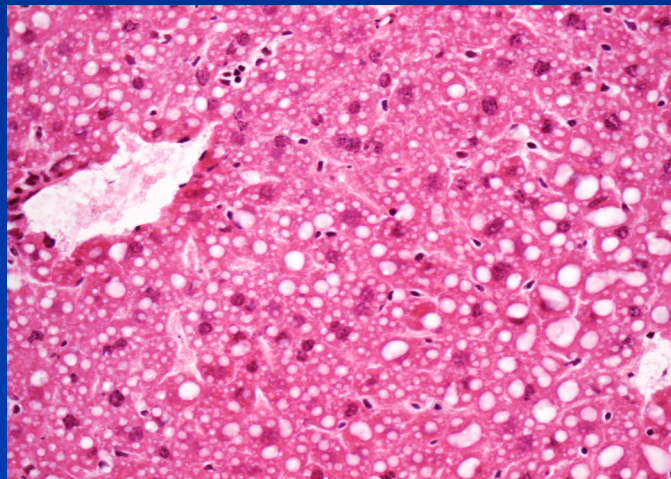
**avenir**

**Hépatogastroentérologie**  
**Antoine Béclère**  
**Clamart**

**Institut Paris-Sud des**  
**Cytokines (IFR 13)**  
**Clamart**

**Gabriel Perlemuter – Sylvie Naveau**

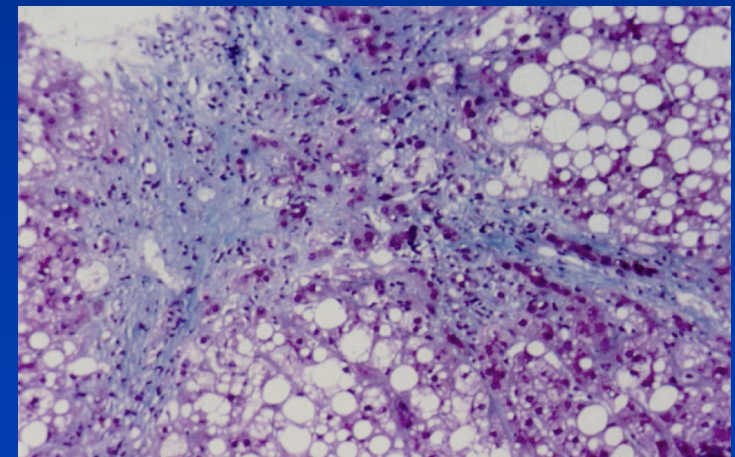
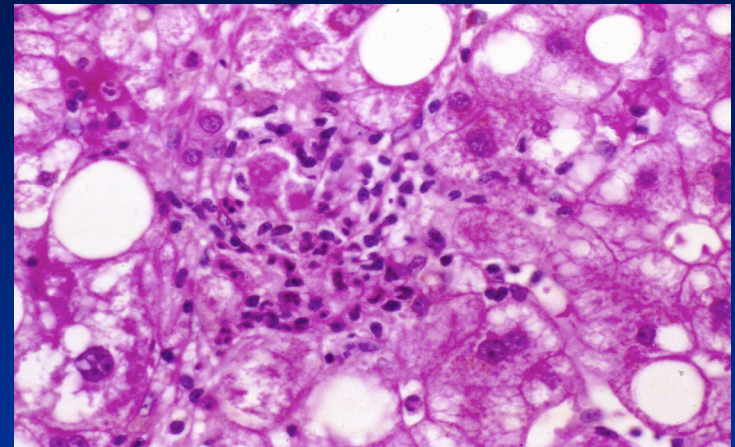
# ANATOMOPATHOLOGIE



?



20 %

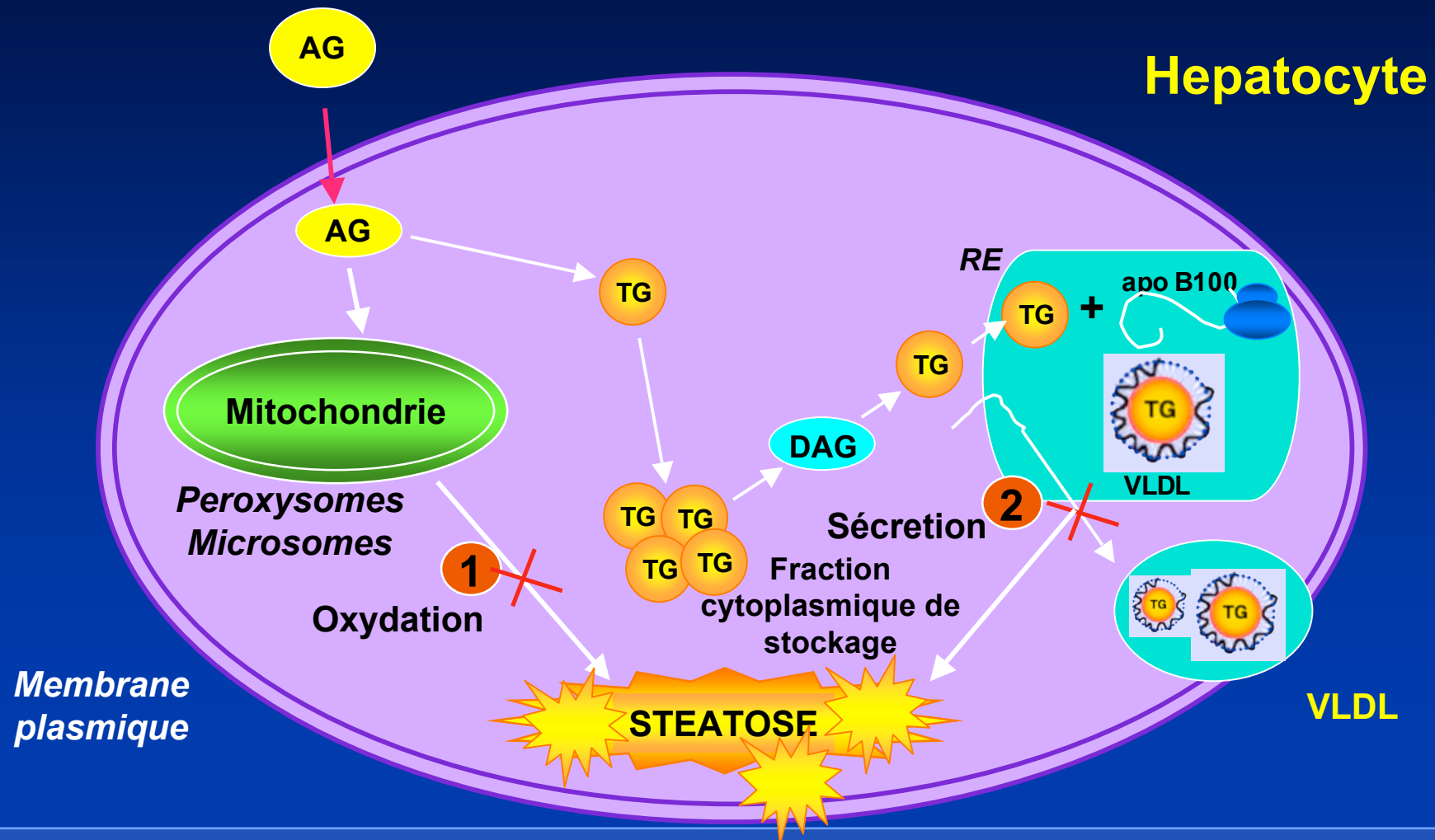


# INSULINO RESISTANCE ET NASH

- **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**

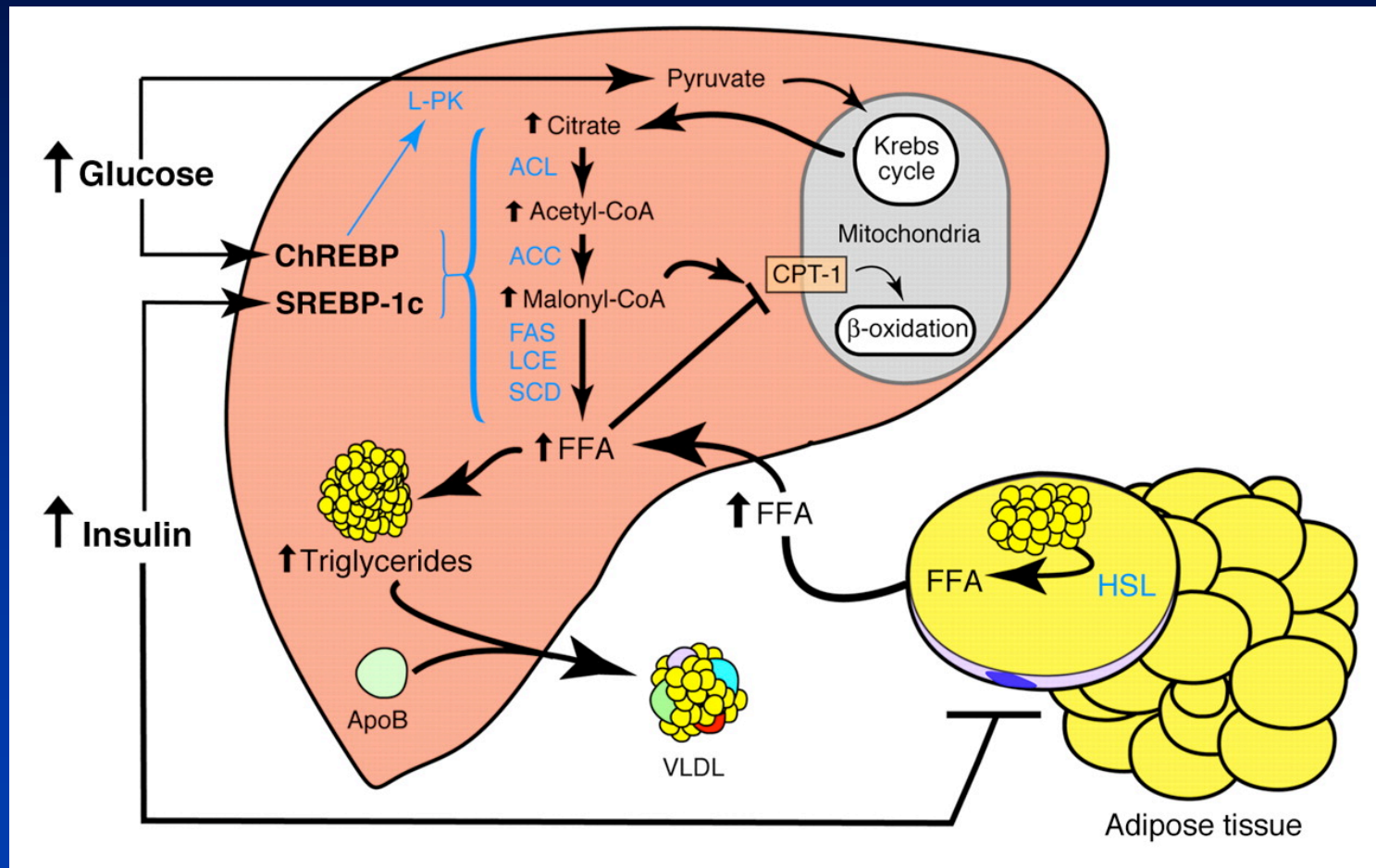
Luyckx FH et al. *Diabetes Metab* 2000;26:98-106

# MECANISMES DE LA STEATOSE





# Insulino-résistance et stéatose



## LIVER LESIONS IN FATTY LIVER DISEASE

Obesity/diabetes

50–70%

20–30%

2–5%

?%

Normal liver



Fatty change



Steatohepatitis/fibrosis



Cirrhosis



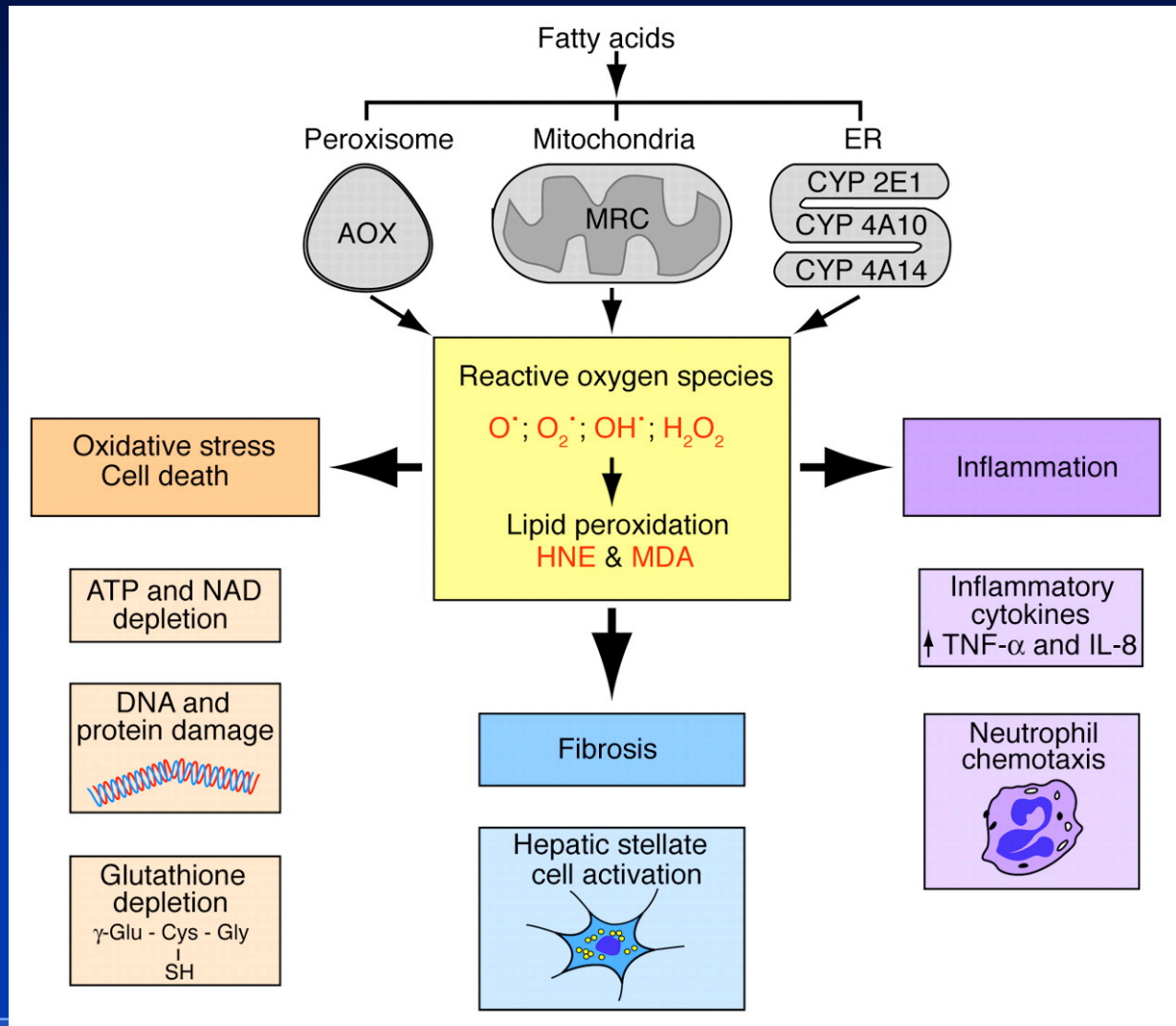
Hepatocellular carcinoma

**FIRST HIT**  
**INSULIN RESISTANCE**

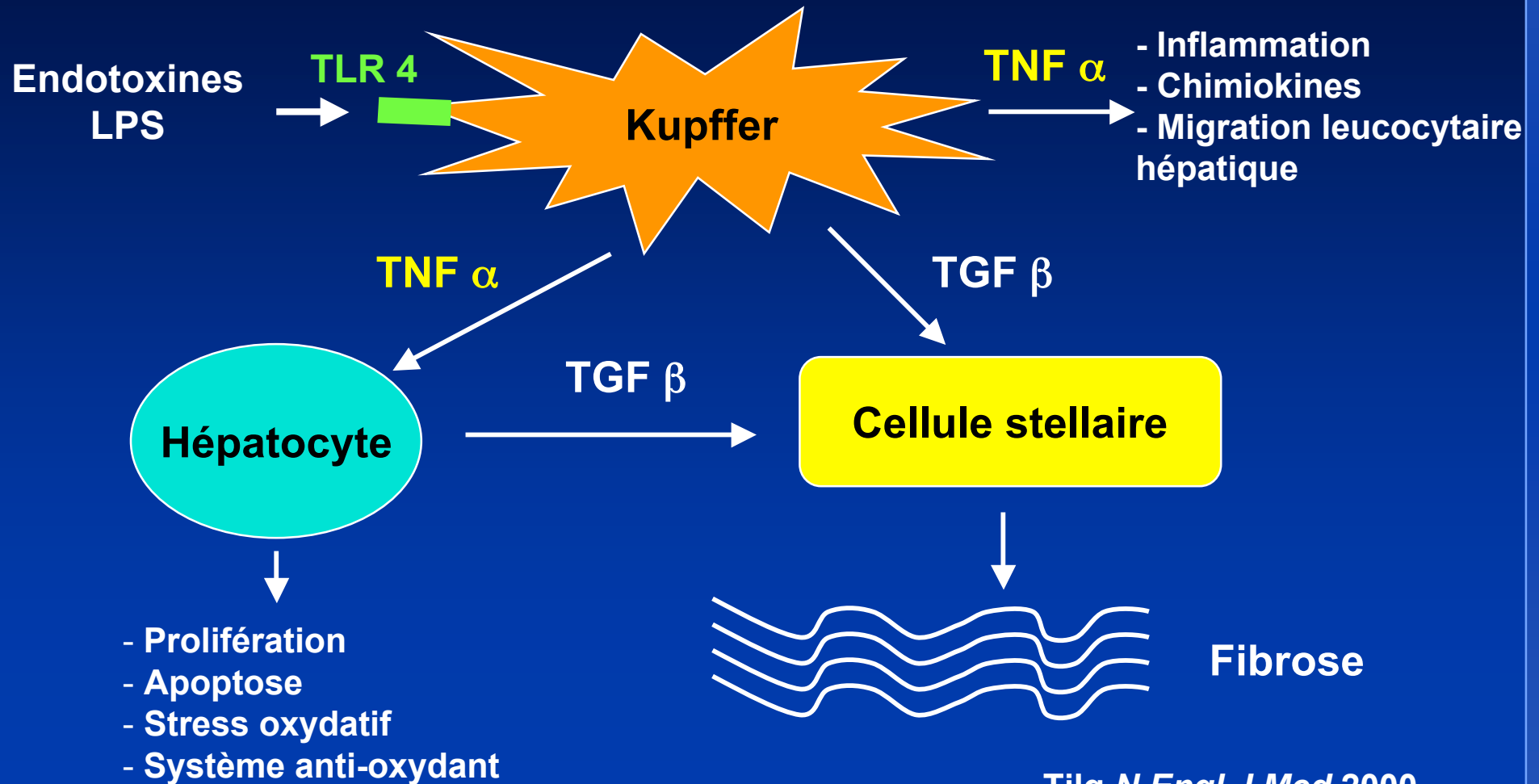
**SECOND HIT**

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

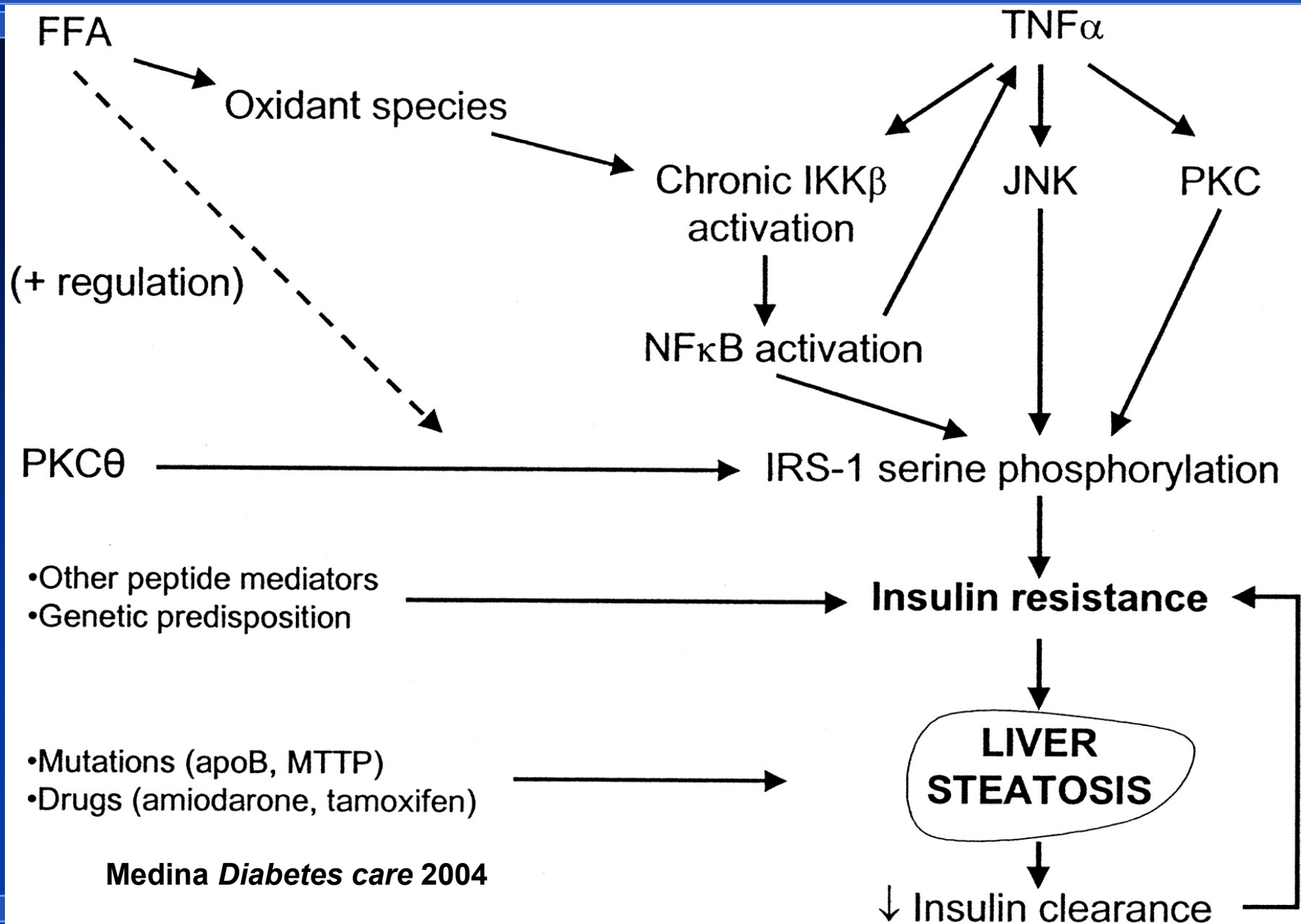
# Stress oxydant



# RÔLE CENTRAL DES CYTOKINES DANS LA STEATOHEPATITE LIEE A L'OBESITE



Tilg *N Engl J Med* 2000



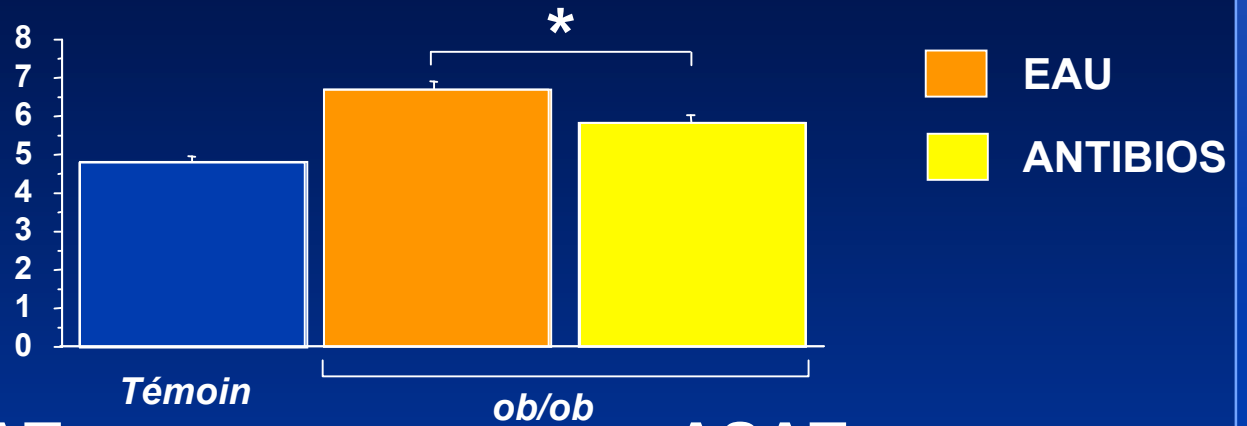
Medina *Diabetes care* 2004



# Le traitement antibiotique améliore l'état du foie

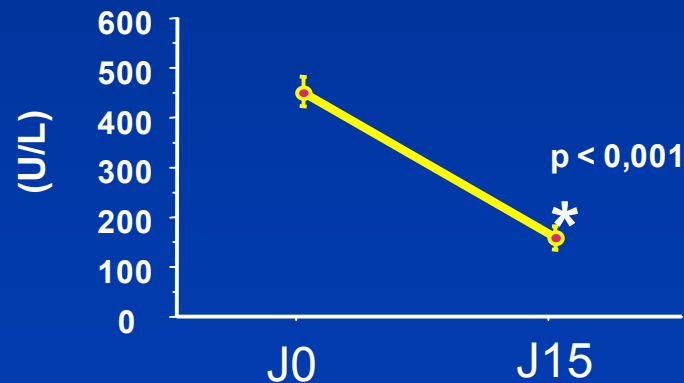


% Poids foie /  
Poids total



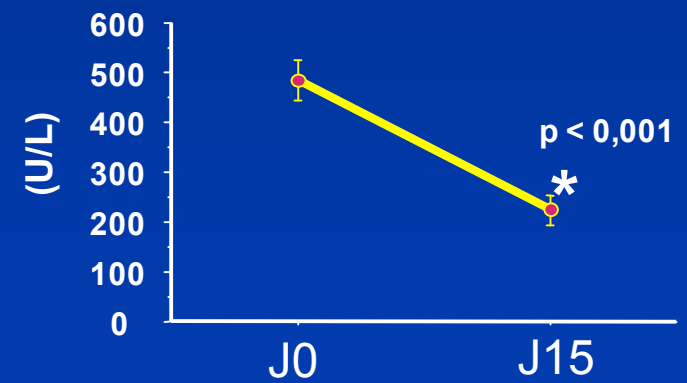
ALAT

(Normale < 60)

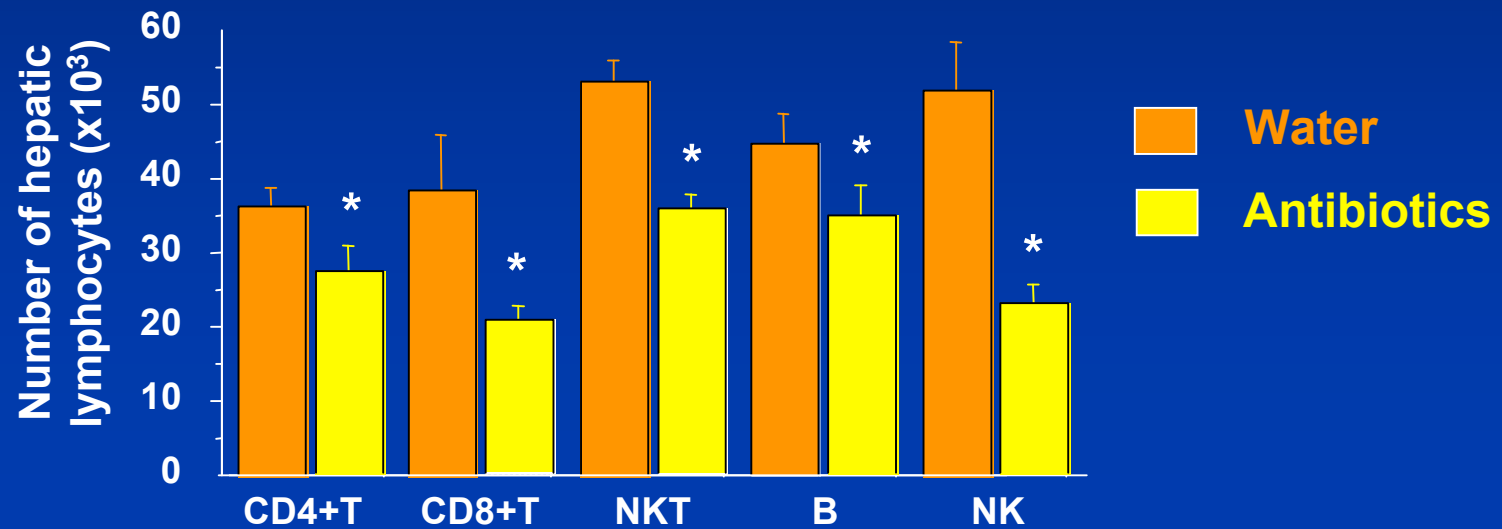
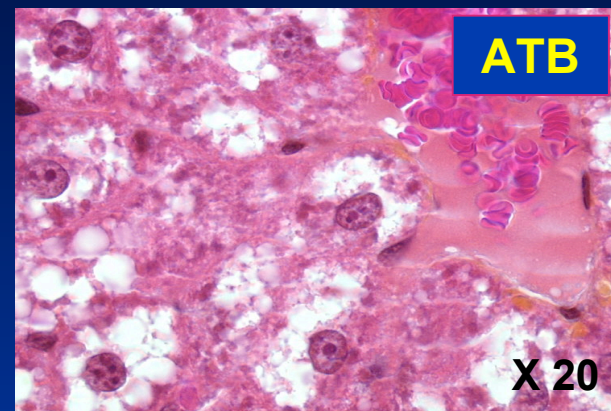
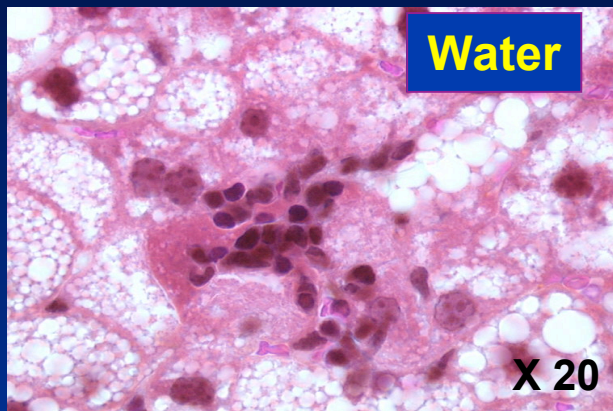


ASAT

(Normale < 150)



## 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 (*Sibutrol*)



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

- **Chirurgie**

- Gastroplastie (anneau)
- Bypass gastrique

Clarck *Obes Res* 2005

Mattar *Ann Surg* 2005

Harrison *Aliment Pharmacol Ther* 2004

# SENSIBILISATION A L'INSULINE

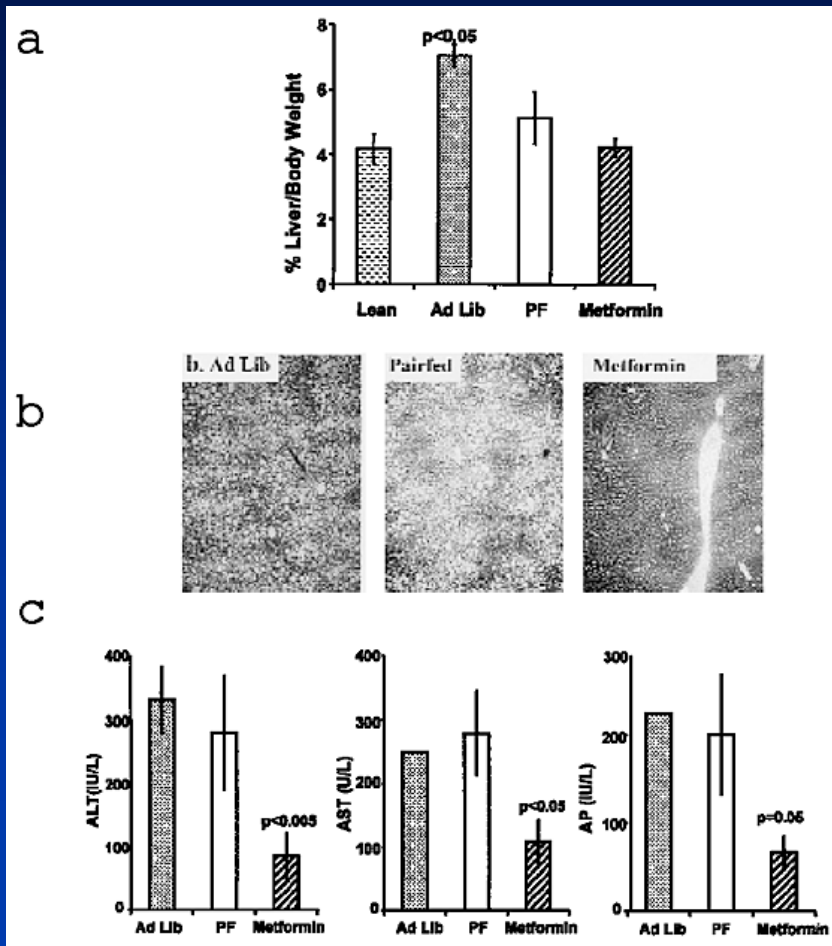
- **Metformine**

- **Glitazones**

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



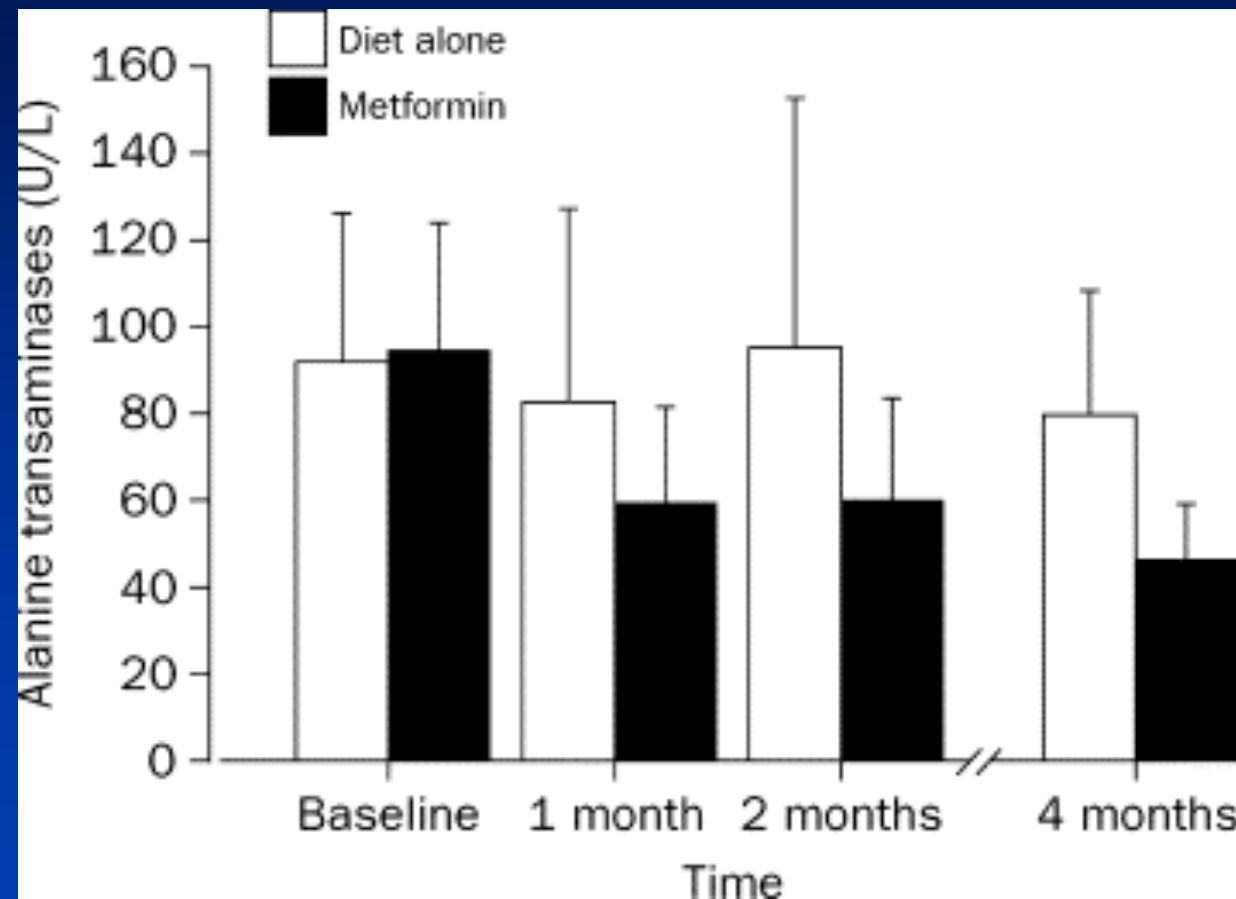
# METFORMINE ET NASH - souris



**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*

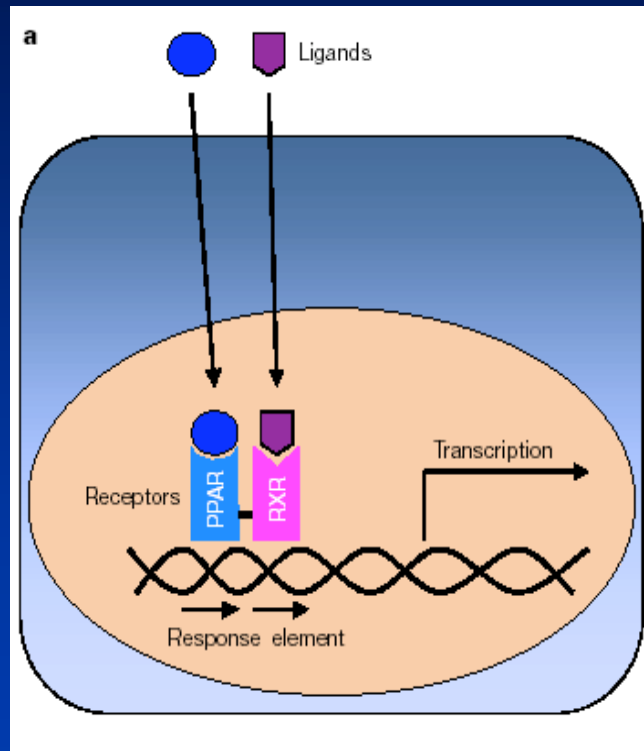
# PPAR $\alpha$ , $\gamma$

## ● PPAR $\gamma$

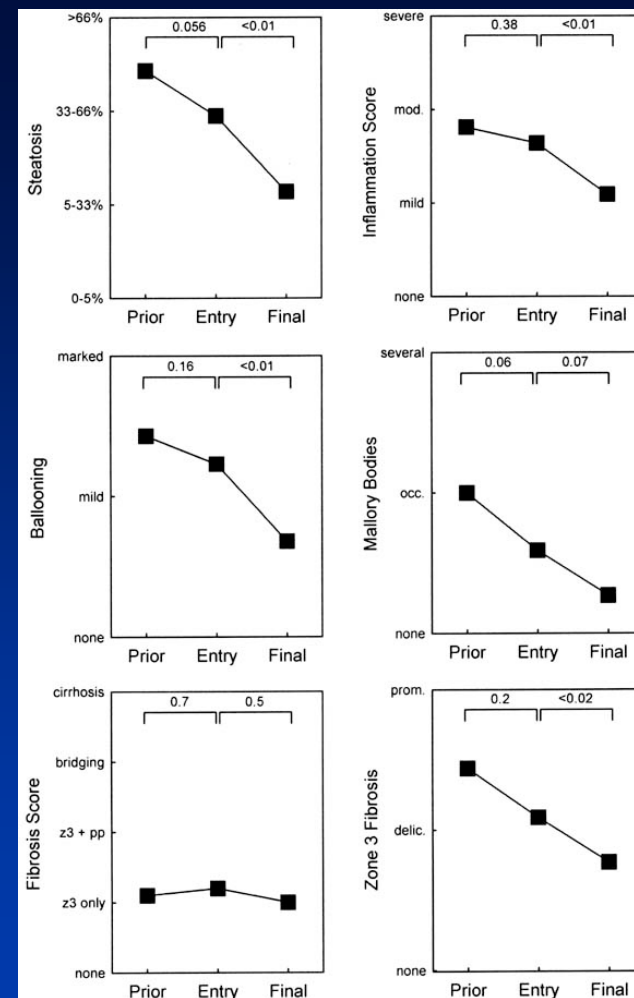
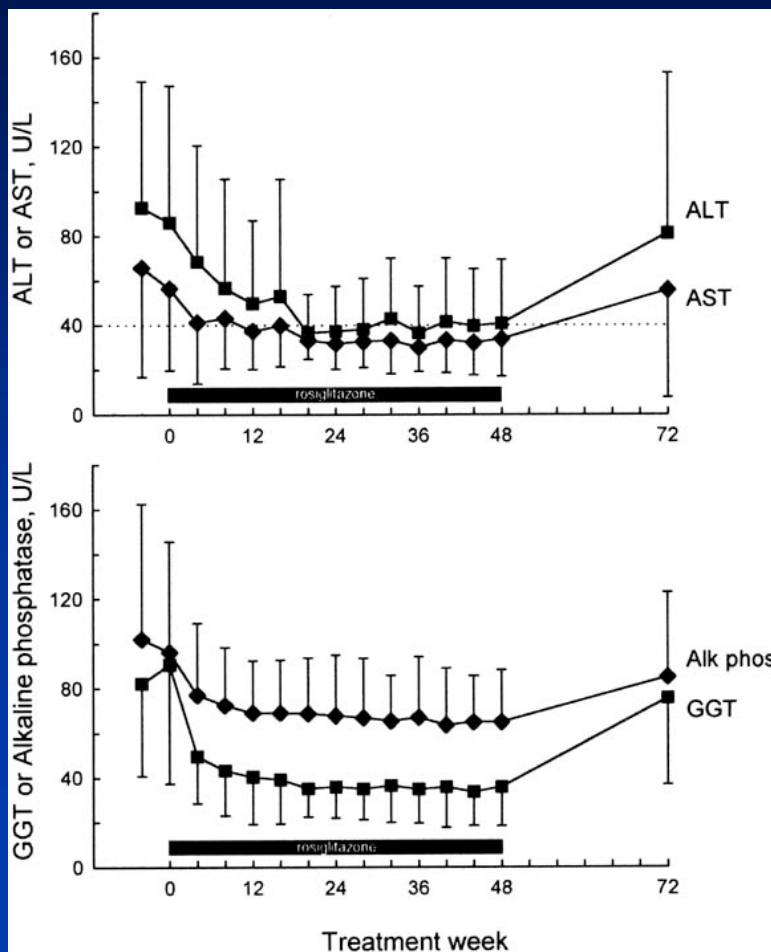
- Exprimé dans le tissu adipeux
- Rôle dans la différenciation adipocytaire
- Inhibe la voie NF $\kappa$ B
- Diminue chez le rat après consommation d'alcool

## ● PPAR $\alpha$

- Exprimé dans le foie
- Rôle dans la  $\beta$ -oxydation
- Inhibe la voie NF $\kappa$ 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	
Trogli	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 HYPOLIPEMIANT

## ● Fibrates

- Gemfibrozil : amélioration des transaminases

- 600 mg/j 1 mois

Basaranoglu J Hepatol 1999

## ● Statines

- Atorvastatine : étude pilote ; amélioration biologique et histologique

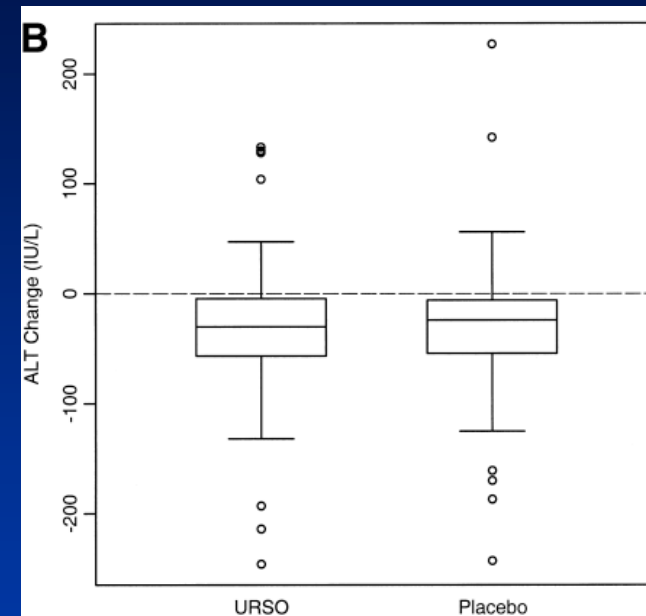
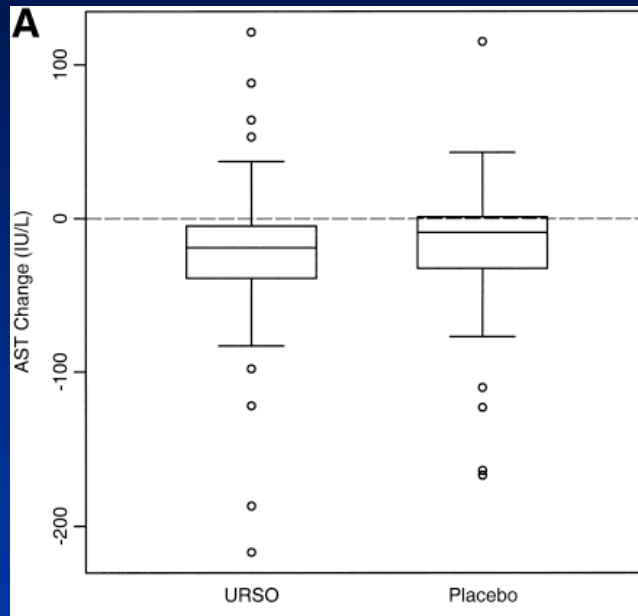
- Horlander Abstr 2001

## ● 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 $\beta$  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





**Hépatogastroentérologie**

**Antoine Béclère**

**Gabriel Perlemuter**

**Sylvie Naveau**

**INSERM AVENIR**

**Institut Paris-Sud sur les cytokines**

**Amélie Bigorgne**

**Sophie Rousset**

**Laurence Delbos**

**Anne-Marie Cassard-Doulier**

**Dominique Emilie**

**Gabriel Perlemuter**