

SFNCM - Journées de Printemps
Rennes, couvent des jacobins
2 juin 2022

Toxicité hépatique des médicaments et de l'alcool chez l'obèse: Rôle des nutriments

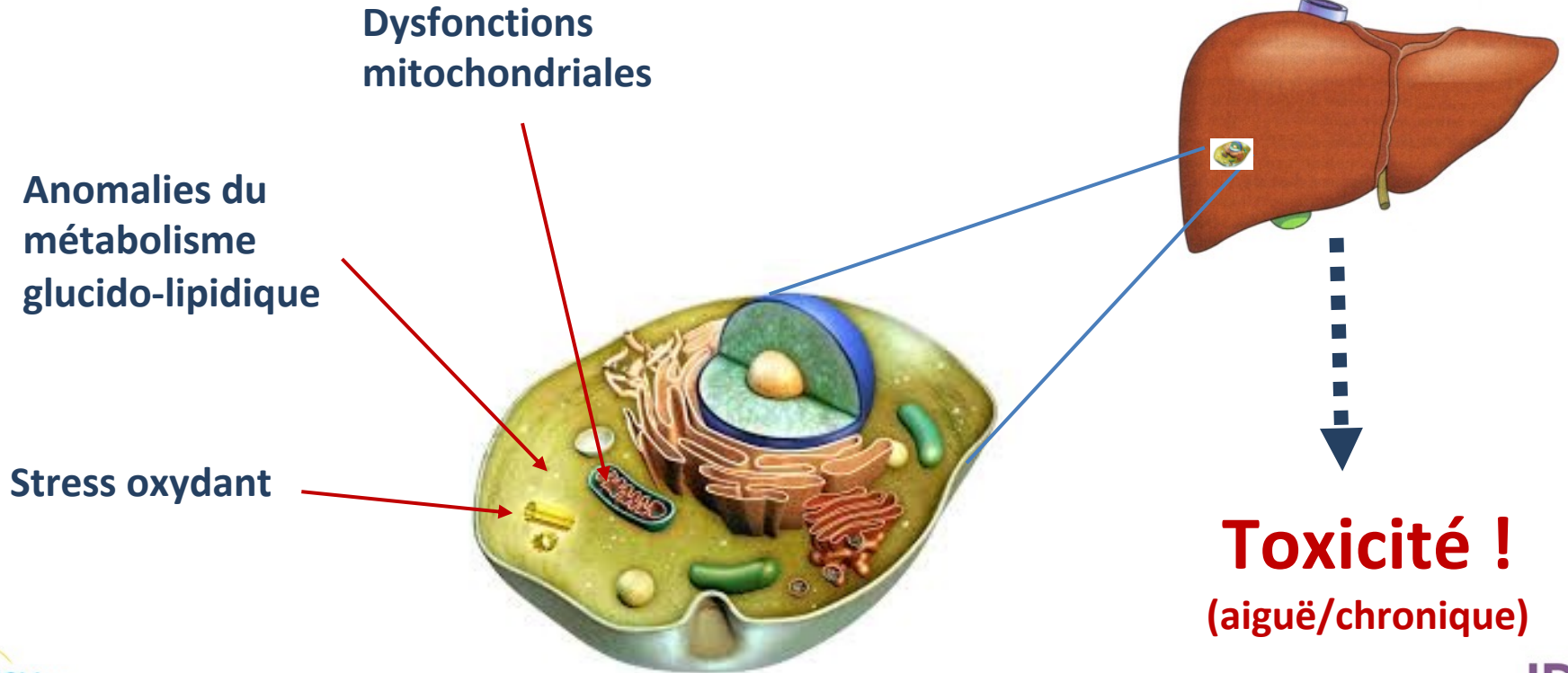
Bernard Fromenty

INSERM U1241 (NuMeCan)
Equipe EXPRES

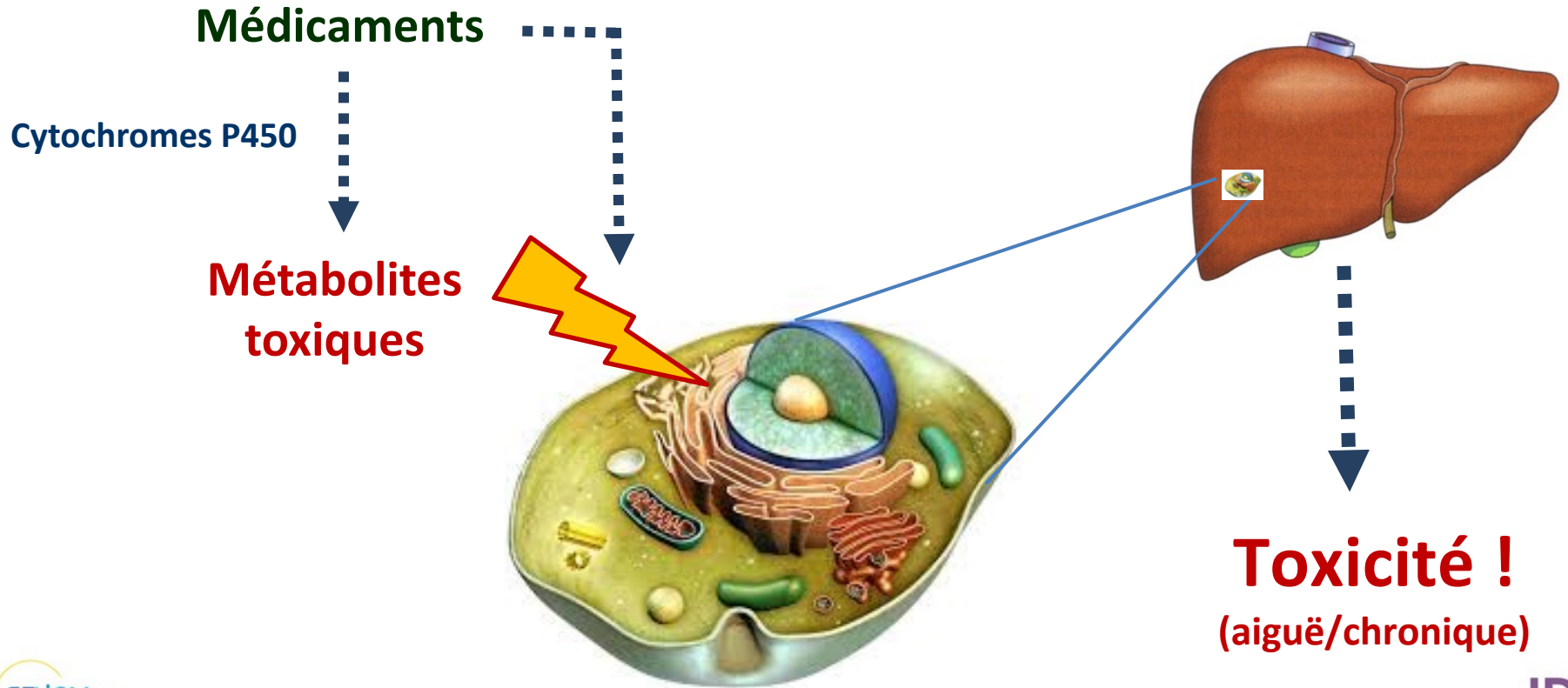
bernard.fromenty@inserm.fr



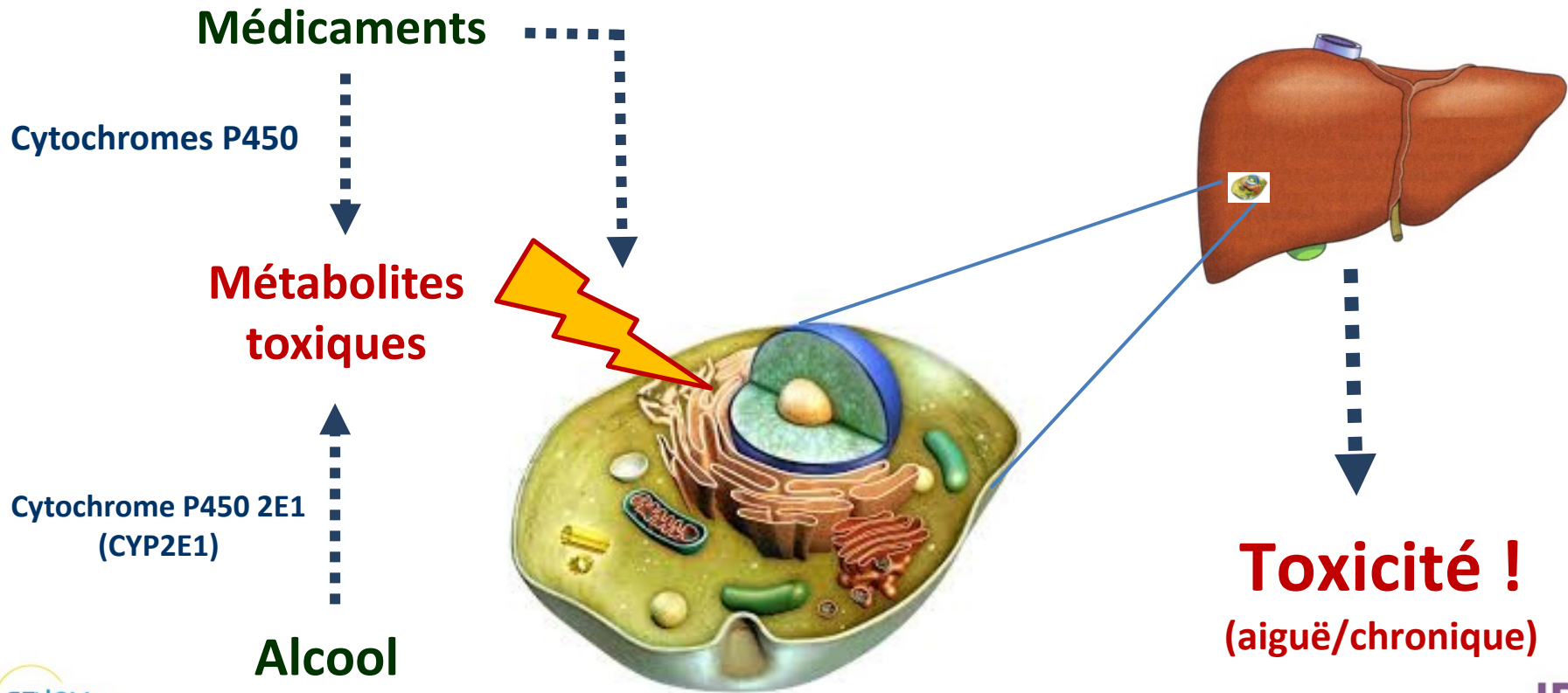
Toxicité hépatique des médicaments et de l'alcool



Toxicité hépatique des médicaments et de l'alcool

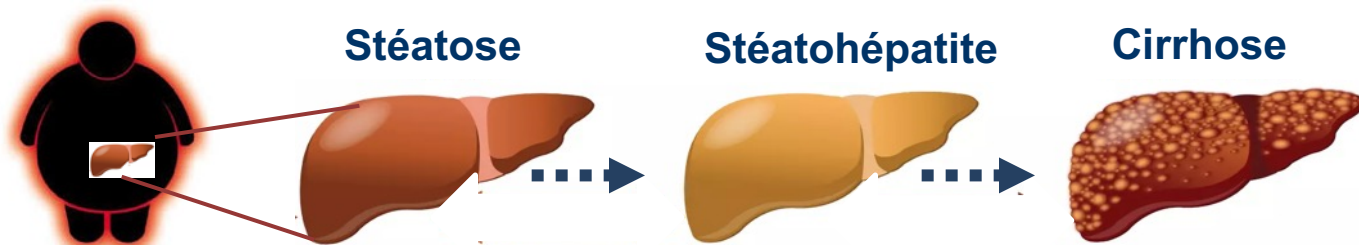


Toxicité hépatique des médicaments et de l'alcool

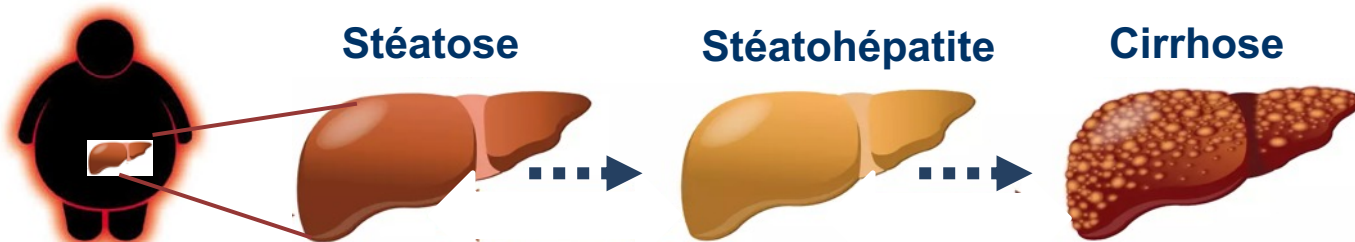


Toxicité hépatique des médicaments et de l'alcool chez les sujets obèses

- ☑ Le foie du sujet obèse **est plus sensible à la toxicité** de certains médicaments et à celle de l'alcool.
- ☑ Cette toxicité accrue semble provenir de **différentes perturbations métaboliques** survenant au cours des stéatopathies métaboliques liées à l'obésité (maladies du foie gras, NAFLD)



Perturbations métaboliques au niveau hépatique chez les sujets obèses



- ☑ Dysfonctions mitochondriales et stress oxydant
- ☑ Altérations du métabolisme glucido-lipidique
- ☑ Altérations du métabolisme des xénobiotiques
 - Augmentation de l'activité du cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)
 - Diminution de l'activité du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

Hépatotoxicité des médicaments et obésité

Médicaments

- **Paracétamol**
- Halothane
- Isoflurane
- Oméprazole
- Losartan
- **Troglitazone**
- Azithromycine...



Hépatotoxicité accrue

Toxicité hépatique du paracétamol et obésité

Investigations cliniques

➔ Le risque d'hépatotoxicité après un surdosage au paracétamol (> 4 g/j) est significativement plus élevé chez les sujets obèses présentant une stéatopathie métabolique

- Nguyen *et al.*, Hepatology 2008
- Myers *et al.*, Hepatology 2009
- Chomchai *et al.*, Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018

Investigations expérimentales (rongeurs)

➔ L'hépatotoxicité induite par de fortes doses de paracétamol est plus sévère chez les rongeurs obèses comparée aux rongeurs non obèses

- Corcoran *et al.* J Pharmacol Exp Ther 1987
- Donthamsetty *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 1987
- Kon *et al.* Am J Physiology 2010
- Kucera *et al.* J Gastroenterol Hepatol 2012
- Aubert *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 2012

Toxicité hépatique du paracétamol et obésité

Investigations cliniques

➔ Le risque d'hépatotoxicité après un surdosage au paracétamol (> 4 g/j) est significativement plus élevé chez les sujets obèses présentant une stéatopathie métabolique

et al. Hepatology 2008

et al. Hepatology 2009

et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018

Mécanisme ?

Investigations expérimentales

➔ L'hépatotoxicité induite par de fortes doses de paracétamol est plus sévère chez les rongeurs obèses comparée aux rongeurs non obèses

- Corcoran *et al.* J Pharmacol Exp Ther 1987
- Donthamsetty *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 1987
- Kon *et al.* Am J Physiology 2010
- Kucera *et al.* J Gastroenterol Hepatol 2012
- Aubert *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 2012

Hépatotoxicité accrue du paracétamol et obésité: mécanisme

(Aubert *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 2012; Michaut *et al.*, Toxicol Appl Pharmacol 2016)

Foie normal



Paracétamol



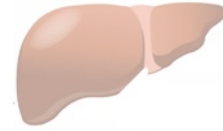
CYP2E1

Métabolite toxique
(NAPQI*)



Hépatotoxicité

Foie stéatosé



Paracétamol



↗ CYP2E1

**↗ Métabolite toxique
(NAPQI)**



Hépatotoxicité accrue

*N-acétyl-*p*-benzoquinone imine

Hépatotoxicité accrue du paracétamol et obésité: mécanisme

(Aubert *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 2012; Michaut *et al.*, Toxicol Appl Pharmacol 2016)

Foie normal



Paracétamol



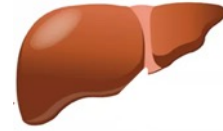
CYP2E1

Métabolite toxique
(NAPQI)



Hépatotoxicité

Foie stéatosé



Paracétamol



↗ CYP2E1

↗ Métabolite toxique
(NAPQI)



Hépatotoxicité accrue

Hépatotoxicité des médicaments et obésité

Médicaments

- **Paracétamol**
- Halothane
- Isoflurane
- Oméprazole
- Losartan
- **Troglitazone**
- Azithromycine...



Hépatotoxicité accrue

Toxicité hépatique de la troglitazone et obésité



- ☑ La troglitazone (Rezulin®) est un médicament **antidiabétique** prescrit principalement chez les sujets obèses
- ☑ **Retiré du marché** dans les années 2000 pour cause d'hépatotoxicité majeure, liée principalement à une cytolyse hépatique massive
- ☑ Pas d'alerte de toxicité majeure pendant les études de toxicologie préclinique et les essais cliniques

- Yokoi, Handb Exp Pharmacol 2010
- Allard *et al.*, Adv Pharmacol. 2019
- Fromenty, Food Chem Toxicol 2020

Modélisation expérimentale de la toxicité de la troglitazone chez l'obèse

- ☑ La troglitazone est significativement plus cytotoxique sur des cellules hépatiques (HepaRG) surchargées en acides stéarique et oléique

➤ Le Guillou *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 2018

- ☑ Cette cytotoxicité en présence d'une surcharge d'acide gras est encore plus marquée dans un modèle d'organoïde hépatique (modèle 3D) constitué par des hépatocytes, des macrophages et cellules étoilées

➤ Ferron PJ *et al.*, manuscript en cours de rédaction

- ☑ La troglitazone présente une toxicité mitochondriale accrue au niveau hépatique dans un modèle de rat obèse et diabétique

➤ Segawa *et al.*, J Toxicol Sci 2018

Modélisation expérimentale de la toxicité de la troglitazone chez l'obèse

- ✓ La troglitazone est significativement plus cytotoxique sur des cellules hépatiques (HepaRG) surchargées en acides stéarique et oléique

➤ Le Guillou *et al.*, *Exp Ther* 2018

- ✓ Cette cytotoxicité en présence d'acide gras est encore plus marquée dans un modèle (modèle 3D) constitué par des hépatocytes, des macrophages

Mécanisme ?

➤ Ferron PJ *et al.*, manuscript en cours de rédaction

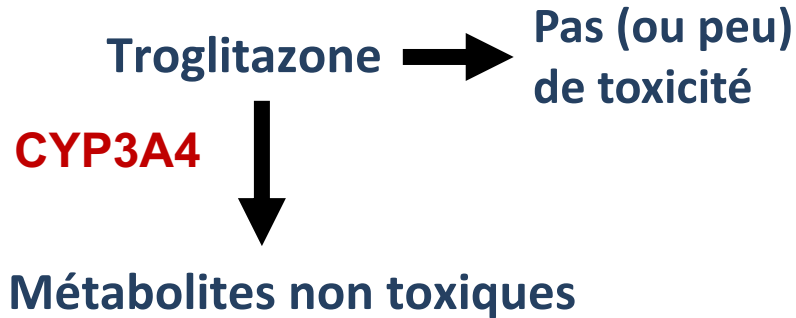
- ✓ La troglitazone présente une toxicité mitochondriale accrue au niveau hépatique dans un modèle de rat obèse et diabétique

➤ Segawa *et al.*, *J Toxicol Sci* 2018

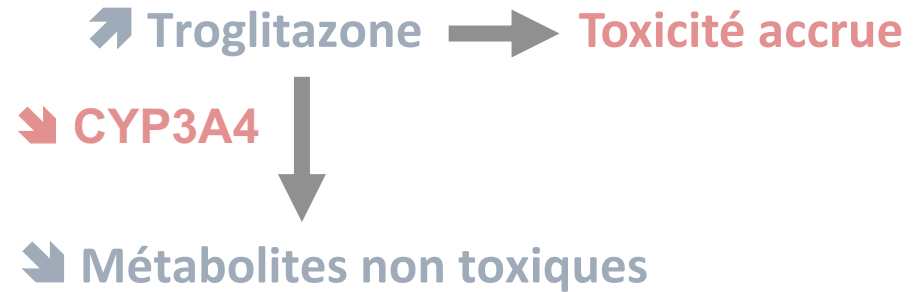
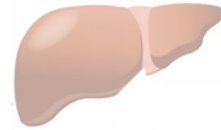
Hépatotoxicité accrue de la troglitazone et obésité: mécanisme

(Le Guillou *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 2018)

Foie normal



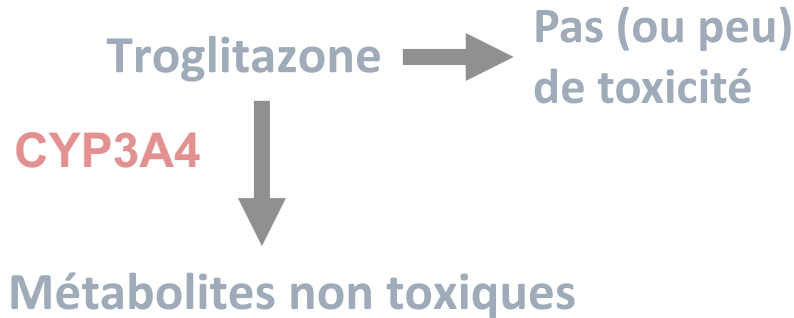
Foie stéatosé



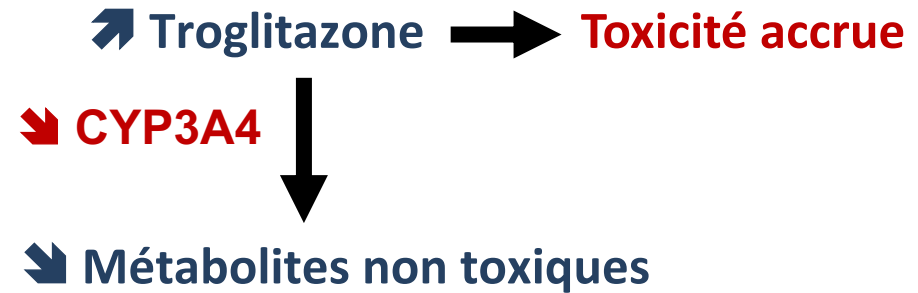
Hépatotoxicité accrue de la troglitazone et obésité: mécanisme

(Le Guillou *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 2018)

Foie normal



Foie stéatosé



Hépatotoxicité de l'alcool et obésité

Alcool (excès)



**Hépatotoxicité accrue
(aiguë/chronique)**



Hépatotoxicité de l'alcool et obésité



☑ La consommation excessive d'alcool chez les sujets obèses peut induire des lésions hépatiques aiguës sévères ou accélérer la progression de la stéatose vers la stéatohépatite et la cirrhose, **avec risque accrue de mortalité** (synergie)

- Hart *et al.*, Brit Med J 2010
- Boyle *et al.*, J Hepatol 2018
- Parker *et al.*, EBioMedicine 2019
- Younossi *et al.*, Clin Gastroenterol Hepatol 2019
- Aberg and Färkkilä, Semin Liver Dis 2020

☑ Cette **toxicité synergique peut être modélisée** chez des rongeurs obèses et sur des modèles cellulaires de « foie gras »

- Carmiel-Haggai *et al.*, Gastroenterology 2003
- Robin *et al.*, Hepatology 2005
- Gäbele *et al.*, Alcohol Clin Exp Ther 2011
- Song *et al.*, Alcohol Clin Exp Ther 2016
- Hernandez *et al.*, Food Chem Toxicol 2015
- Mahli *et al.*, Oncotarget 2015



Hépatotoxicité de l'alcool et obésité



☑ La consommation excessive d'alcool chez les sujets obèses peut induire des lésions hépatiques aiguës sévères ou accélérer la progression de la stéatose vers la stéatohépatite et la cirrhose, **avec risque accru de mortalité** (synergie)

Mécanisme ?

☑ Cette **toxicité synergique peut être modélisée** chez des rongeurs obèses et sur des modèles cellulaires de « foie gras »

- Carmiel-Haggai *et al.*, Gastroenterology 2003
- Robin *et al.*, Hepatology 2005
- Gäbele *et al.*, Alcohol Clin Exp Ther 2011
- Song *et al.*, Alcohol Clin Exp Ther 2016
- Hernandez *et al.*, Food Chem Toxicol 2015
- Mahli *et al.*, Oncotarget 2015

Hépatotoxicité de l'alcool et obésité: mécanisme

(Massart *et al.*, Int J Mol Sci 2022; Di Ciaula *et al.*, Int J Mol Sci 2022)

Foie normal



Alcool



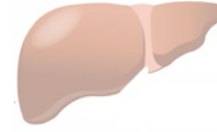
CYP2E1

Acétaldéhyde et autres
métabolites toxiques



Hépatotoxicité

Foie stéatosé



Alcool



↗ **CYP2E1**

↗ Acétaldéhyde et autres
métabolites toxiques



↗ **Hépatotoxicité**

↘ **ERO***

↘ **Stress oxydant**

*ERO = Espèces réactives de l'oxygène

Hépatotoxicité de l'alcool et obésité: mécanisme

(Massart *et al.*, Int J Mol Sci 2022; Di Ciaula *et al.*, Int J Mol Sci 2022)

Foie normal



Alcool



CYP2E1

Acétaldéhyde et autres
métabolites toxiques



Hépatotoxicité

Foie stéatosé



Alcool

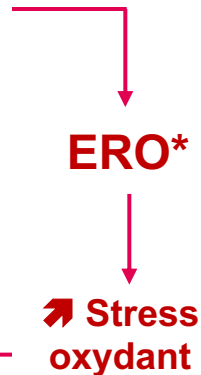


↗ CYP2E1

↗ Acétaldéhyde et autres
métabolites toxiques



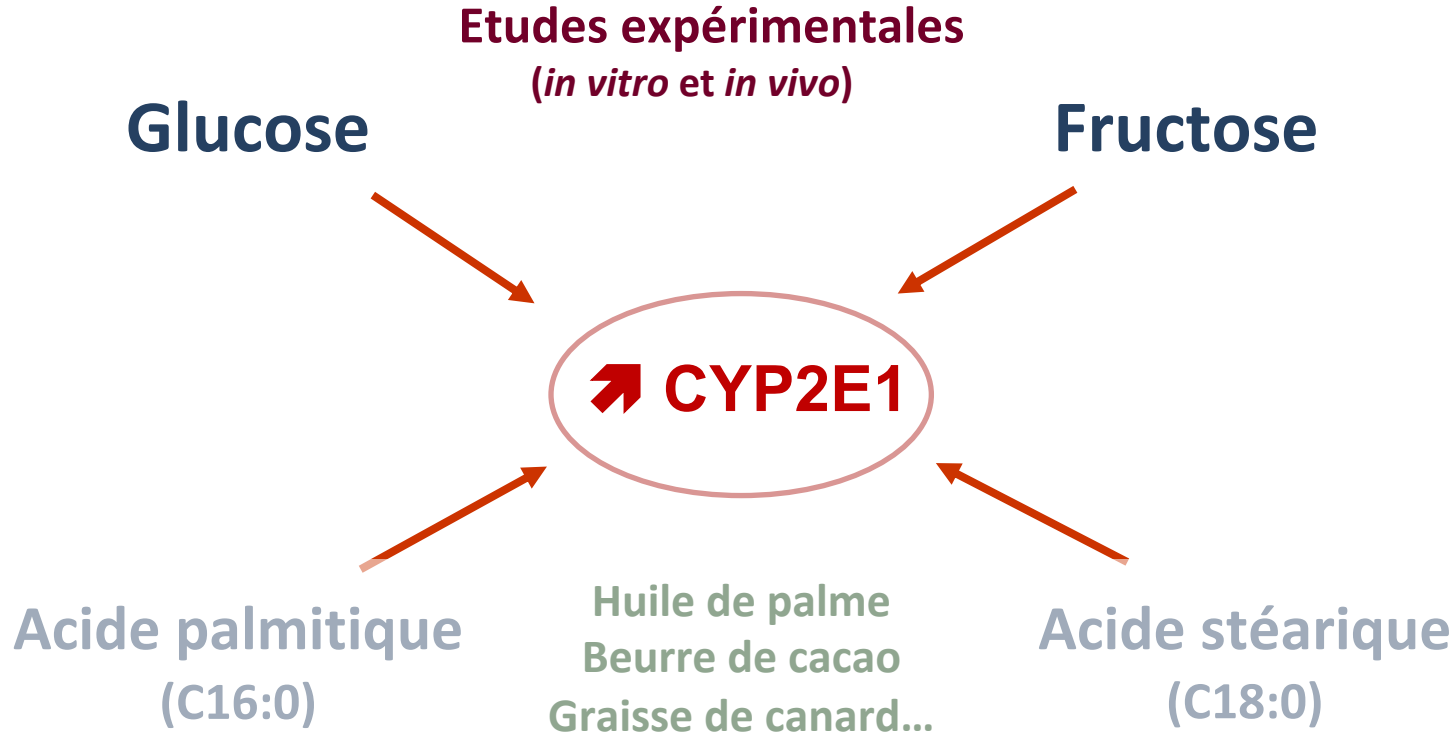
↗ Hépatotoxicité



*ERO = Espèces réactives de l'oxygène

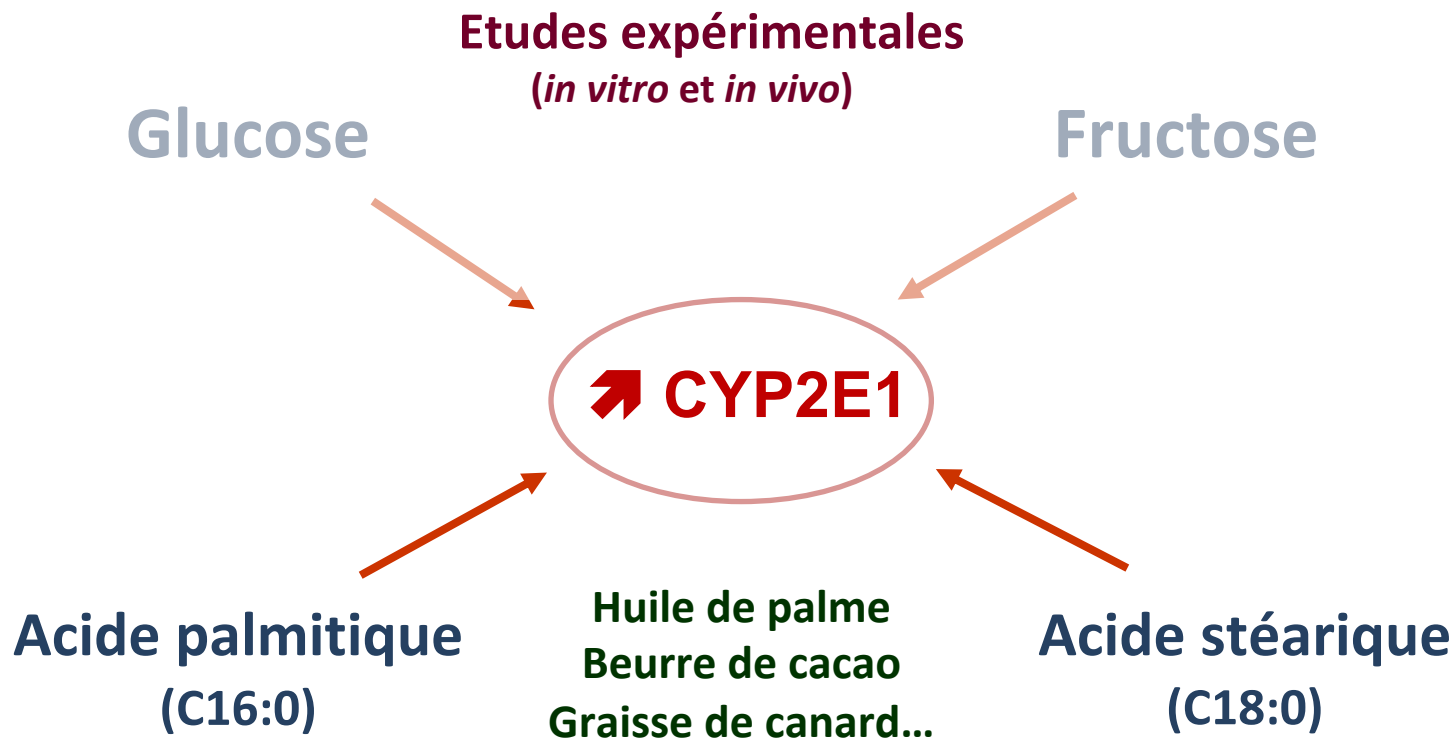
Rôle des nutriments dans l'induction du cytochrome P450 2E1

(Raucy et al., Toxicol Sci. 2004; Michaut et al., Toxicol Appl Pharmacol 2016; Cho et al. Hepatology 2021)



Rôle des nutriments dans l'induction du cytochrome P450 2E1

(Raucy et al., Toxicol Sci. 2004; Michaut et al., Toxicol Appl Pharmacol 2016; Cho et al. Hepatology 2021)

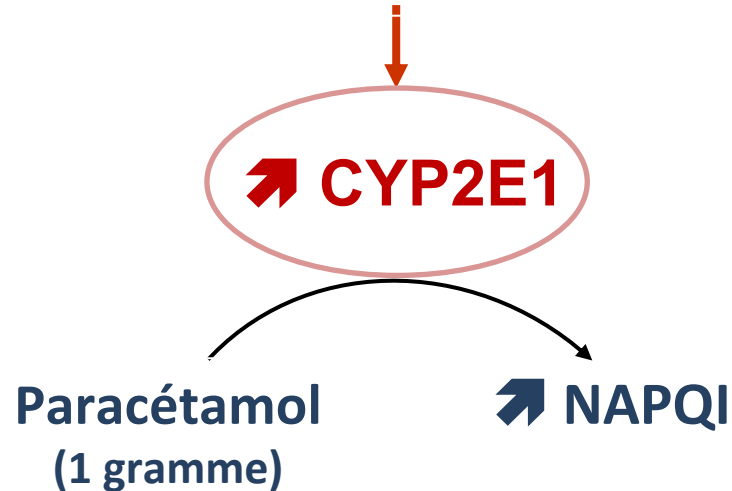


Rôle des nutriments dans l'induction du cytochrome P450 2E1

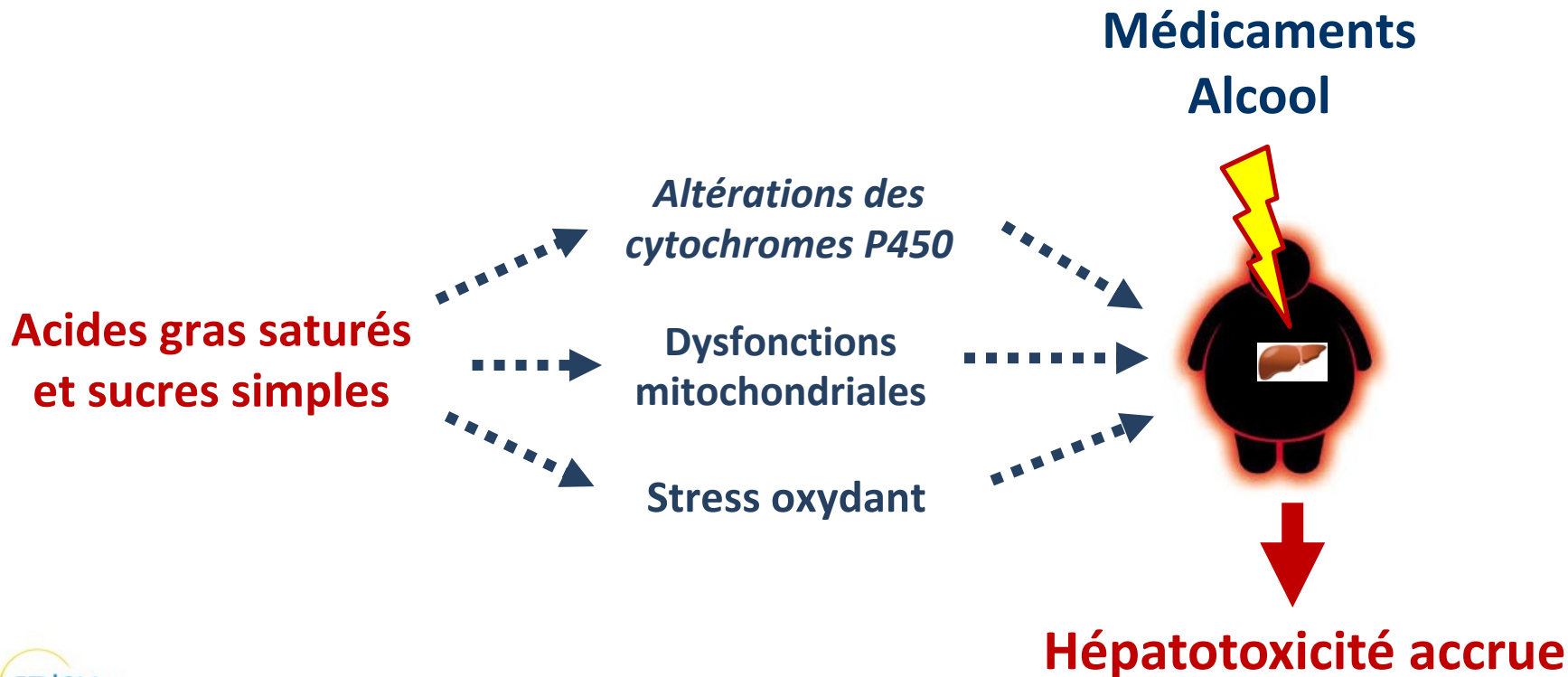
(Achterbergh R *et al.*, Ther Drug Monit 2022)

Etude interventionnelle chez l'homme
(*randomisée et en cross-over*)

Régime hypercalorique riche en lipides
(3 jours)

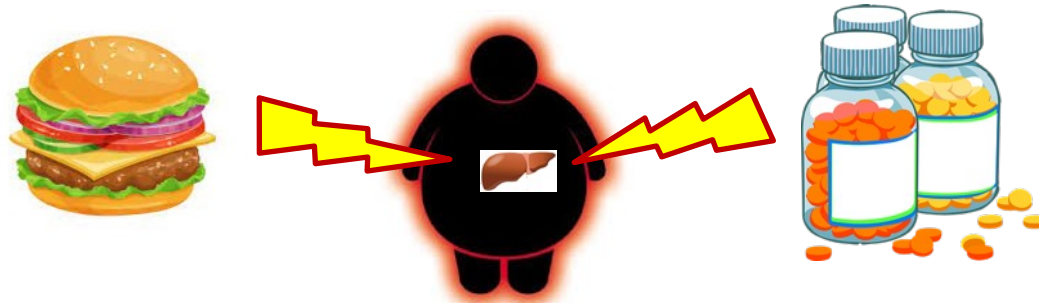


Rôle des nutriments dans l'hépatotoxicité accrue des médicaments et de l'alcool: - Vue intégrée des mécanismes potentiels -

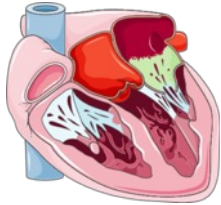


Perspectives

- ☑ Des recherches expérimentales et cliniques sont nécessaires afin de connaître **la liste exacte de médicaments** dont la toxicité hépatique pourrait être accrue chez les sujets obèses (cartographie)
- ☑ Les recherches devront également **déterminer si d'autres nutriments** peuvent favoriser la toxicité de certains médicaments (e.g. PUFA, régime hyperprotéiné...)



Le foie n'est pas la seule cible de la toxicité accrue des médicaments (et des xénobiotiques en général) dans un contexte d'obésité



Doxorubicine
(anticancéreux)



Contents lists available at ScienceDirect

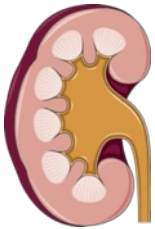
Toxicology and Applied Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ytaap



High fat diet-fed obese rats are highly sensitive to doxorubicin-induced cardiotoxicity

Mayurranjan S. Mitra^a, Shashikiran Donthamsetty^a, Brent White^b, Harihara M. Mehendale^{a,*}



Berberrubine
(alcaloïde de plantes)



Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/etap



High fat diet aggravates the nephrotoxicity of berberrubine by influencing on its pharmacokinetic profile

Na Yang^a, Runbin Sun^a, Yuqing Zhao^a, Jun He^a, Le Zhen^a, Jiahua Guo^a, Jianliang Geng^a, Yuan Xie^a, Jiankun Wang^a, Siqi Feng^a, Fei Fei^a, Xiaoying Liao^a, Xuanxuan Zhu^b,



Messages à emporter

☑ Certains médicaments (**paracétamol**, halothane) et **l'alcool** peuvent être particulièrement hépatotoxiques chez les sujets obèses du fait de l'induction du **CYP2E1**.

Messages à emporter

- ☑ Certains médicaments (**paracétamol**, halothane) et **l'alcool** peuvent être particulièrement hépatotoxiques chez les sujets obèses du fait de l'induction du **CYP2E1**.
- ☑ Cette induction du CYP2E1 pourrait être liée à une **alimentation trop riche en acides gras saturés** (acides palmitique et stéarique) et en glucides simples (glucose et fructose).

Messages à emporter

- ☑ Certains médicaments (**paracétamol**, halothane) et **l'alcool** peuvent être particulièrement hépatotoxiques chez les sujets obèses du fait de l'induction du **CYP2E1**.
- ☑ Cette induction du CYP2E1 pourrait être liée à une **alimentation trop riche en acides gras saturés** (acides palmitique et stéarique) et en glucides simples (glucose et fructose).
- ☑ Ces nutriments peuvent également entraîner des **dysfonctions mitochondriales et un stress oxydant**, pouvant également participer à une hépatotoxicité accrue chez l'obèse.

Messages à emporter

- ☑ Certains médicaments (**paracétamol**, halothane) et **l'alcool** peuvent être particulièrement hépatotoxiques chez les sujets obèses du fait de l'induction du **CYP2E1**.
- ☑ Cette induction du CYP2E1 pourrait être liée à une **alimentation trop riche en acides gras saturés** (acides palmitique et stéarique) et en glucides simples (glucose et fructose).
- ☑ Ces nutriments peuvent également entraîner des **dysfonctions mitochondriales et un stress oxydant**, pouvant également participer à une hépatotoxicité accrue chez l'obèse.
- ☑ L'activité **d'autres CYPs** est perturbée chez les sujets obèses (CYP3A4, CYP2C19) ce qui pourrait expliquer la toxicité accrue d'autres médicaments (troglitazone, oméprazole...).

Merci pour votre attention !!

NuMeCan, Equipe EXPRES



Karima Begriche
Julie Massart
Jacinthe Aubert
Simon Bucher
Dounia Le Guillou
Anaïs Michaut

Clémence Penhoat
Grégory Pinon
Thomas Gicquel
Anne Corlu
Pierre-Jean Ferron
(réseau PREVITOX)

Kansas University
(Kansas, USA)
Hartmut Jaeschke

Université St-Joseph
(Beyrouth, Liban)
Viviane Trak-Smayra