



**HAL**  
open science

## NAFLD et dysfonction mitochondriale

Dan M Roden, B. Fromenty

► **To cite this version:**

Dan M Roden, B. Fromenty. NAFLD et dysfonction mitochondriale. Médecine des Maladies Métaboliques, 2023, 17 (3), pp.241-247. 10.1016/j.mmm.2023.03.006 . hal-04123855

**HAL Id: hal-04123855**

**<https://hal.science/hal-04123855>**

Submitted on 12 Jun 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# **NAFLD et dysfonction mitochondriale**

## *Mitochondrial dysfunction and NAFLD*

**M. Roden<sup>1</sup>, B. Fromenty<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Diabetology, Medical Faculty and University Hospital  
Düsseldorf, Heinrich-Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>2</sup>INSERM, Univ Rennes, INRAE, Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms and Cancer)  
UMR\_A 1341, UMR\_S 1241, F-35000 Rennes, France

### **Correspondance**

**Bernard Fromenty**

INSERM, Univ Rennes, INRAE, Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms and Cancer)  
UMR\_A 1341, UMR\_S 1241,

F-35000 Rennes - France

bernard.fromenty@inserm.fr

## NAFLD et dysfonction mitochondriale

M. Roden<sup>1</sup>, B. Fromenty<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Diabetology, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich-Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>2</sup>INSERM, Univ Rennes, INRAE, Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms and Cancer) UMR\_A 1341, UMR\_S 1241, F-35000 Rennes, France

### *Les points essentiels*

- Les mitochondries jouent un rôle majeur dans de nombreux métabolismes incluant l'oxydation de substrats tels que les acides gras ( $\beta$ -oxydation) et le pyruvate (cycle de Krebs).
- Des dysfonctions mitochondriales surviennent au cours de la NAFLD mais celles-ci diffèrent significativement en fonction du stade de la maladie.
- Lorsque la stéatose est isolée, les oxydations mitochondriales sont plutôt augmentées, reflétant l'installation d'adaptations métaboliques face à l'accumulation des lipides et d'autres métabolites.
- L'évolution de la simple stéatose vers le stade de stéatohépatite non-alcoolique (NASH) est associée à une perte de ces adaptations, en partie liée au stress oxydant et à l'inflammation.
- Au cours de la NASH sévère et de la cirrhose, la perte de ces adaptations métaboliques peut évoluer vers une diminution des oxydations associée à une réduction de l'activité de la chaîne respiratoire.
- L'alcool éthylique étant une molécule présentant de nombreux effets délétères sur les mitochondries hépatiques, sa consommation est déconseillée chez les patients présentant une NAFLD.

## **Résumé**

De nombreuses investigations ont mis en évidence la présence de dysfonctions mitochondriales au cours de la NAFLD. Tandis que les oxydations mitochondriales sont plutôt augmentées au cours de la simple stéatose, ces adaptations métaboliques disparaissent lors de la NASH. La dégradation des fonctions mitochondriales se poursuit ensuite pendant la cirrhose. Ces dysfonctions mitochondriales semblent être, au moins en partie, la conséquence de l'inflammation. Les patients souffrant de NAFLD devraient être dissuadés de consommer de l'alcool, une molécule présentant de nombreux effets délétères sur les mitochondries.

## **Mots-clés**

Stéatose métabolique, obésité, mitochondrie, stress oxydant

## **Summary**

Numerous investigations disclosed the presence of mitochondrial dysfunction in NAFLD. While mitochondrial oxidation pathways are rather increased during simple steatosis, these metabolic adaptations wane during NASH. The degradation of mitochondrial functions then continues during cirrhosis. These mitochondrial dysfunctions seem to be, at least in part, the consequence of inflammation. Patients with NAFLD should be discouraged from consuming alcohol, a molecule with many deleterious effects on mitochondria.

## **Key-words:**

NAFLD, obesity, mitochondria, oxidative stress

## Introduction

A ce jour, l'épidémie d'obésité s'accompagne d'une hausse inquiétante de l'incidence de nombreuses pathologies associées telles que les dyslipidémies, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et le foie stéatosique non-alcoolique, encore appelé par les anglosaxons « *nonalcoholic fatty liver disease* » ou NAFLD, acronyme qui sera préférentiellement utilisé dans cet article. Bien que la physiopathologie des NAFLD soit complexe, de nombreuses investigations expérimentales et cliniques ont mis en évidence des dysfonctions mitochondriales qui semblent jouer un rôle dans la progression de la simple stéatose vers la stéatohépatite non-alcoolique ou NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*). Cet article fait le point sur la nature des dysfonctions mitochondriales au cours de la NAFLD et leur rôle dans la progression de cette pathologie.

## Principales fonctions et caractéristiques des mitochondries hépatiques (*Figure 1*)

Les mitochondries sont des organites intracellulaires indispensables à la vie cellulaire. Ainsi, leur dysfonctionnement peut entraîner de nombreuses conséquences néfastes pour la plupart des tissus et donc pour l'organisme entier. En effet, les mitochondries permettent la production de grandes quantités d'énergie sous forme d'ATP via l'oxydation de nombreux substrats, notamment les acides aminés, le pyruvate et les acides gras. A titre d'exemple, le pyruvate fourni par la glycolyse est oxydé par le cycle de Krebs (ou cycle des acides tricarboxyliques) après sa transformation en acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) par l'enzyme pyruvate déshydrogénase. Les acides gras sont quant à eux oxydés par le processus de  $\beta$ -oxydation qui implique plusieurs enzymes dont les activités sont plus ou moins spécifiques en fonction de leur longueur de chaîne. Pendant le jeûne, l'oxydation des acides gras par les mitochondries hépatiques génère des corps cétoniques qui sont oxydés dans différents tissus extra-hépatiques par l'intermédiaire du cycle de Krebs, ce qui permet une production significative d'énergie dans ces tissus [1]. L'oxydation des substrats mitochondriaux génère les cofacteurs réduits NADH et FADH<sub>2</sub>, dont les électrons et les protons alimentent la chaîne respiratoire afin de créer un potentiel électrochimique indispensable pour la production d'ATP. Ce processus régénère les cofacteurs sous forme oxydée (NAD<sup>+</sup> et le FAD) nécessaires pour d'autres cycles d'oxydation [1]. Il convient de noter que 13 polypeptides de la chaîne respiratoire mitochondriale sont codés par l'ADN mitochondrial (ADNmt), tandis que les polypeptides restants sont codés par l'ADN nucléaire [2]. La réplication permanente de l'ADNmt est un événement majeur au cours de la biogenèse mitochondriale. En effet, ce processus biologique permet de maintenir constant le nombre de mitochondries mais également leur qualité malgré les dommages qu'elles peuvent subir ou leur destruction, que cela soit physiologiquement ou lors de situations pathologiques diverses [2].

Cependant, d'autres processus jouent un rôle important dans le contrôle qualité des mitochondries et notamment la dynamique mitochondriale (fusion et fission) ainsi que la mitophagie, une voie d'autophagie sélective éliminant spécifiquement les mitochondries endommagées [3].

- Les mitochondries hépatiques sont aussi impliquées dans les processus anaboliques. Par exemple, lors du jeûne, les mitochondries hépatiques jouent un rôle central dans la gluconéogenèse qui transforme différents précurseurs carbonés (alanine, pyruvate, lactate) en glucose. Effectivement, les premières étapes de la gluconéogenèse sont catalysées par deux enzymes mitochondriales, la pyruvate carboxylase et la malate déshydrogénase. Après un repas, le citrate (un métabolite du cycle de Krebs) quitte les mitochondries pour servir de source de carbones pour la lipogenèse hépatique de novo. Outre les fonctions cataboliques et anaboliques, les mitochondries contribuent à la signalisation cellulaire en générant des espèces réactives de l'oxygène (EROs), via notamment les complexes I et III de la chaîne respiratoire ou certaines enzymes de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale. En effet, ces EROs activent différents facteurs de transcription qui contribuent aux réponses antioxydantes et à la biogenèse mitochondriale [3]. Il est important de noter qu'un certain nombre d'altérations mitochondriales vont entraîner une surproduction des EROs (e.g. anion superoxyde et peroxyde d'hydrogène) qui peuvent favoriser la peroxydation des acides gras polyinsaturés. Les différentes fonctions des mitochondries, leur biogenèse et leur dynamique sont finement régulées par différents facteurs de transcription comme les PPARs (*peroxisome proliferator-activated receptors*) et les NRFs (*nuclear respiratory factors*), des coactivateurs de transcription tels que PGC1 $\alpha$  et PGC1 $\beta$  (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  and 1 $\beta$* ) et des enzymes telles que les sirtuines et l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*) [1-3].

### **Principales méthodologies utilisées pour l'étude des fonctions mitochondriales**

- Dans un contexte physiologique, ou bien pathologique comme l'obésité, la NAFLD ou le diabète, de nombreuses méthodologies peuvent être utilisées chez l'homme ou l'animal afin d'évaluer les fonctions mitochondriales au niveau hépatique. Ces méthodologies permettent l'évaluation de la fonctionnalité des mitochondries hépatiques *in vivo* ou bien *ex vivo*. Quelques exemples seront cités ci-dessous mais le lecteur peut obtenir des informations supplémentaires grâce à plusieurs revues consacrées à ces méthodologies [4-6]. *In vivo*, chez les patients notamment, il est possible par exemple d'évaluer les quantités et la synthèse de l'ATP hépatique grâce à la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) au phosphore 31 ( $^{31}\text{P}$ ). L'oxydation par les mitochondries hépatiques des acides gras (e.g. acide palmitique et acide octanoïque) ou d'autres substrats (e.g. acide

propionique et acide cétoisocaproïque) peut être mesurée grâce à des isotopes stables marqués au carbone 13 ( $^{13}\text{C}$ ).

- *Ex vivo*, la fonctionnalité des mitochondries peut être évaluée par exemple via la mesure de la consommation d'oxygène sur des mitochondries isolées de foie en présence de différents substrats tels que des acides gras, oxydés par la  $\beta$ -oxydation, ou le glutamate/malate et le succinate dont l'oxydation est dépendante du cycle de Krebs. Cependant, il est important de noter qu'une baisse de la consommation d'oxygène avec ces différents substrats peut être la conséquence d'une inhibition directe de la  $\beta$ -oxydation ou du cycle de Krebs mais également d'une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale. En effet, toute altération significative de l'activité d'un ou de plusieurs complexes de la chaîne respiratoire aboutit à une baisse des concentrations en cofacteurs  $\text{NAD}^+$  et le FAD nécessaire pour les processus d'oxydation mitochondriale [1]. Ainsi, il est intéressant dans certaines études de mesurer par spectrophotométrie l'activité d'un ou de plusieurs complexes de la chaîne respiratoire. Il est à noter finalement que ces investigations fonctionnelles peuvent être complétées par l'étude de la production des ERO, de la peroxydation lipidique ou de l'expression de différentes protéines jouant un rôle direct ou indirect dans la fonction, la biogenèse ou la dynamique des mitochondries hépatiques [7, 8].

### **Altérations des fonctions mitochondriales au cours de la NAFLD (*Figure 2*)**

- Depuis environ une vingtaine d'années, de nombreuses études expérimentales et plusieurs études cliniques ont permis de mettre en évidence et de caractériser les dysfonctionnements mitochondriaux qui peuvent survenir au cours de la NAFLD [3, 9-11]. Cependant, il est à noter que les résultats de certaines de ces investigations peuvent sembler contradictoires concernant l'existence et/ou la nature de ces dysfonctions. Pour les études cliniques, il est possible que les différences observées pour certains paramètres mesurés proviennent de la sévérité de l'obésité, de la présence d'un diabète associé ou du stade de progression de la maladie hépatique. Pour les études expérimentales chez les rongeurs, l'espèce animale (rat vs souris), l'origine de l'obésité (nutritionnelle vs génétique) et le type de nutrition hypercalorique peuvent modifier de nombreux paramètres métaboliques et mitochondriaux. Enfin, quel que soit le type d'étude, les différences de méthodologies employées pourraient également jouer un rôle. Par exemple, des investigations sur mitochondries isolées de foie ne permettent pas de prendre en compte des facteurs cytosoliques ou circulants jouant un rôle dans la régulation des fonctions mitochondriales [9, 12]. Néanmoins, malgré certains résultats

contradictoires, il est possible de dresser un tableau général des altérations mitochondriales survenant au cours de la NAFLD.

- Dans un contexte de stéatose hépatique isolée, c'est-à-dire en absence de nécro-inflammation et de fibrose, les investigations expérimentales et cliniques ont généralement mis en évidence une augmentation des flux métaboliques via la  $\beta$ -oxydation et le cycle de Krebs [3, 7-10]. Ces adaptations métaboliques dans un contexte d'obésité et de stéatose auraient pour but d'oxyder au niveau mitochondrial le surplus de lipides et d'autres substrats tels que l'acétyl-CoA et certains acides aminés, limitant ainsi les effets délétères de certaines de ces molécules telles que les acides gras libres [3, 9, 10, 13]. Ces adaptations pourraient être secondaires à l'augmentation de l'activité de certains facteurs de transcription contrôlant les oxydations mitochondriales et en particulier celle de PPAR $\alpha$  [9, 14]. PPAR $\alpha$  pourrait être activé par différents signaux intracellulaires (e.g. acides gras et certaines espèces lipidiques) et également par des facteurs circulants (e.g. leptine et interleukine 6) [9]. A ce stade de stéatose isolée, l'activité des complexes de la chaîne respiratoire et la synthèse d'ATP semblent plutôt préservées [3, 9]. Cette augmentation des oxydations mitochondriales a cependant des effets délétères à long terme, en particulier en favorisant l'apparition d'un stress oxydant. Un des mécanismes proposés est l'accroissement de la production des cofacteurs réduits NADH et FADH<sub>2</sub> augmentant le transfert des électrons le long de la chaîne respiratoire mitochondriale et entraînant ainsi une surproduction des EROs au niveau des complexes I et III de cette chaîne [3, 9, 10]. Un autre mécanisme pourrait être l'augmentation des flux oxydatifs via la  $\beta$ -oxydation puisque certaines enzymes impliquées dans cette voie métabolique peuvent produire des quantités significatives d'ERO [3, 9, 15]. Cette surproduction d'EROs au niveau mitochondrial et le stress oxydant qui en découle semblent jouer un rôle majeur dans la progression de la simple stéatose vers la stéatohépatite, notamment en favorisant l'inflammation [3, 7, 9].

- La NASH, qui survient chez une proportion significative (20 à 30%) de sujets obèses présentant une stéatose simple, est caractérisée par une nécro-inflammation lobulaire, la présence d'hépatocytes « ballonnés » (reflétant une souffrance des cellules) et une fibrose qui peut être plus ou moins extensive dans les lobules hépatiques [16]. Bien que cette lésion ne mette pas en jeu la vie des patients à court terme, la NASH peut évoluer en plusieurs années en cirrhose, voire en carcinome hépatocellulaire. Dans le contexte de la NASH, les investigations ont montré que les oxydations mitochondriales n'étaient plus augmentées, suggérant que certaines adaptations métaboliques mises en place au cours de la simple stéatose s'atténaient lors de la progression de la maladie [3, 4, 8, 9]. Cette atténuation des oxydations mitochondriales semble toucher plus particulièrement la  $\beta$ -oxydation des acides gras à chaîne longue mais pas celle des acides gras à chaîne moyenne. Ceci suggère que la perte de l'adaptation de la  $\beta$ -oxydation des acides gras à chaîne longue pourrait venir



d'un défaut d'entrée de ces molécules au sein des mitochondries qui nécessite des transporteurs spécifiques, contrairement aux acides gras à chaîne moyenne [3]. Une diminution de l'expression et de l'activité de PPAR $\alpha$  secondaire à l'inflammation pourrait expliquer, au moins en partie, la perte d'adaptation de la  $\beta$ -oxydation au cours de la NASH [9, 17]. Il est à noter qu'une réduction de l'activité de différents complexes de la chaîne respiratoire a également été observée. Son mécanisme pourrait être multiple mais les hypothèses privilégiées sont des atteintes oxydatives de certains constituants de la chaîne respiratoire et une altération générale de la biogenèse mitochondriale [3, 9, 18]. De plus, la diminution de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire pourrait être la conséquence d'altérations qualitatives (mutations) ou quantitatives (déplétion) de l'ADNmt [3, 9, 19]. Enfin, en plus des dysfonctions mitochondriales, des anomalies ultrastructurales des mitochondries hépatiques sont aussi observées au cours de la NASH, même si certaines de ces anomalies peuvent être présentes lors de la stéatose simple [3, 9, 20]. Par exemple, les mitochondries sont en moyenne plus grandes et déformées, les crêtes mitochondriales sont parfois raréfiées tandis que la matrice (i.e. espace interne) peut contenir des inclusions. Quelle que soit l'étiologie des stéatoses et des stéatohépatites, ces altérations ultrastructurales pourraient refléter, au moins en partie, la conséquence d'un stress oxydant et d'une peroxydation des lipides [21, 22].

- Comme il a été mentionné plus haut, la NASH peut évoluer vers une cirrhose qui est caractérisée entre autres, par une fibrose extensive, la présence de nodules de régénération et une inflammation systémique. Malheureusement, à notre connaissance, il n'existe pas d'étude publiée comparant la fonctionnalité des mitochondries hépatiques entre la simple stéatose, la NASH et la cirrhose. Néanmoins, il semble que les fonctions mitochondriales soient profondément altérées au cours de la cirrhose, en particulier si celle-ci est décompensée [23]. Lors de cet état pathologique grave, la glycolyse aérobie essaie toutefois de compenser le déficit de synthèse d'ATP lié au dysfonctionnement mitochondrial [23]. Enfin, au-delà des dysfonctions mitochondriales, il est à noter que la cirrhose décompensée est caractérisée par des perturbations profondes de la biologie hépatocytaire et de la physiologie hépatique qui ont des conséquences délétères sur d'autres tissus et organes tels que le cœur, le rein et le système nerveux central [23].

### **Améliorer les fonctions mitochondriales : une piste thérapeutique pour les NAFLD ?**

De nombreux médicaments sont actuellement en cours d'essais cliniques afin de traiter la NAFLD et en particulier la NASH [3, 24]. Certains d'entre eux pourraient agir en restaurant les fonctions des mitochondries hépatiques tels que les agonistes du récepteur aux hormones thyroïdiennes ou des

molécules stimulant directement les oxydations mitochondriales grâce à leurs propriétés découplantes de la phosphorylation oxydative [3, 24]. Cependant, il est à noter qu'une stimulation des oxydations mitochondriales (e.g.  $\beta$ -oxydation, cycle de Krebs) pourrait être délétère si elle n'est pas accompagnée d'une restauration concomitante de l'activité de la chaîne respiratoire. En effet, ceci pourrait induire un flux supplémentaire d'électrons au niveau des complexes I et III et ainsi majorer la production d'EROs avec le risque d'aggraver le stress oxydant, la peroxydation lipidique et l'inflammation [9]. Enfin, bien que l'exercice physique semble être capable de réduire la stéatose hépatique il n'est pas encore certain que le mécanisme dépende, au moins en partie, de l'amélioration des fonctions mitochondriales [3].

### **Aggravation par l'alcool et certains xénobiotiques des fonctions mitochondriales liées à la NAFLD**

- De nombreuses études cliniques et expérimentales ont montré que la consommation excessive d'alcool peut aggraver la stéatose liée à l'obésité, ou accélérer la transition de la simple stéatose vers la NASH [3, 25]. Plus précisément, il est maintenant admis que l'abus d'alcool éthylique et l'obésité exercent des effets délétères synergiques sur le foie [25, 26]. Même si les mécanismes de cette synergie sont probablement complexes, il semble que les dysfonctions mitochondriales jouent un rôle déterminant [3, 25]. En effet, l'intoxication alcoolique est capable de perturber les oxydations mitochondriales et d'endommager l'ADNmt par différents mécanismes incluant le stress oxydatif [19, 27]. Il est donc facilement concevable que les effets délétères de l'alcool sur les fonctions des mitochondries hépatiques puissent être encore plus marqués sur le foie d'un sujet obèse qui présente déjà des altérations mitochondriales. Même si quelques études expérimentales ont montré qu'une consommation faible ou modérée d'alcool pouvait avoir des effets favorables sur la NAFLD, notamment en améliorant les fonctions mitochondriales [28], une telle consommation est fortement déconseillée chez les patients obèses souffrant de cette pathologie hépatique [29].
- Des médicaments tels que le méthotrexate et le tamoxifène (des anticancéreux), la stavudine (un antirétroviral) ainsi que la rosiglitazone (un antidiabétique) seraient également capables d'accélérer chez certains patients la transition de la simple stéatose vers la NASH par l'intermédiaire de leurs effets délétères sur les mitochondries hépatiques [3, 25]. Enfin, des études expérimentales suggèrent que le bisphénol A (un perturbateur endocrinien dont l'utilisation est maintenant interdit) pourrait aggraver la stéatose liée à l'obésité, au moins en partie, en perturbant les fonctions mitochondriales et notamment la  $\beta$ -oxydation des acides gras à chaîne longue [3, 25].

## Conclusion et perspectives

- Depuis maintenant une vingtaine d'années, les investigations expérimentales et cliniques ont mis en évidence divers dysfonctionnements des mitochondries hépatiques au cours de la NAFLD, qui peuvent être accompagnés d'anomalies ultrastructurales de ces organites. Même s'il existe encore des zones d'ombre quant à la nature exacte de ces dysfonctions mitochondriales, une augmentation des oxydations mitochondriales semble survenir au cours de la simple stéatose suivie d'une perte d'adaptations métaboliques lorsque survient une NASH, voire une cirrhose. L'inflammation pourrait jouer un rôle important dans cet événement, en particulier en réduisant l'expression et l'activité de PPAR $\alpha$ .
- Des médicaments pourraient être bientôt commercialisés afin de traiter la NASH, en particulier via leurs propriétés de restauration des oxydations mitochondriales. Il est possible, mais non encore démontré formellement, que l'exercice physique puisse réduire la stéatose et la NASH par l'intermédiaire d'une amélioration des fonctions mitochondriales et d'autres effets favorables sur le métabolisme lipidique. Concernant l'hygiène de vie, les cliniciens doivent informer les patients que la consommation d'alcool (une molécule présentant de nombreux effets délétères sur les mitochondries) est fortement déconseillée chez les sujets présentant une NAFLD. Des recherches sont encore nécessaires afin d'identifier les médicaments qui ne devraient pas être prescrits chez les sujets souffrant de NAFLD en raison de leur toxicité mitochondriale potentielle. En effet, la prescription de tels médicaments augmenterait significativement le risque d'accélérer la transition de la stéatose simple vers la NASH, ou d'aggraver la NASH préexistante.
- Il est actuellement démontré que le risque de stéatose et de NASH liées à l'obésité est significativement augmenté chez des patients présentant des polymorphismes génétiques, en particulier sur les gènes *PNPLA3*, *MBOAT7* et *TM6SF2* [3, 9, 30]. De façon intéressante, les différentes protéines codées par ces gènes pourraient jouer un rôle important dans les fonctions et la dynamique des mitochondries hépatiques [1, 30]. Il est ainsi envisageable que des stratégies thérapeutiques soient envisagées dans un proche avenir afin de restaurer la fonction de ces protéines chez les patients présentant les polymorphismes délétères.

## Légendes des Figures

### Figure 1. Principales fonctions et caractéristiques des mitochondries hépatiques.

Alors que les acides gras à chaîne moyenne et courte (AGCM et AGCC) pénètrent librement dans les mitochondries, l'entrée des acides gras à longue chaîne (AGCL) au sein de ces organites nécessite un système de navette spécifique comprenant différentes enzymes (non spécifiées dans la figure). Quelle que soit leur longueur, les acides gras sont activés en acyl-coenzyme A (CoA) pour être ensuite dégradés en acétyl-CoA par la  $\beta$ -oxydation mitochondriale. L'acétyl-CoA peut former des corps cétoniques utilisés par les tissus extra-hépatiques comme source d'énergie (en période de jeûne principalement) ou être oxydé par le cycle de Krebs. Ce cycle d'oxydation peut également dégrader d'autres molécules telles que le pyruvate issu de la glycolyse. Les déshydrogénases de la  $\beta$ -oxydation et du cycle de Krebs utilisent les cofacteurs oxydés  $\text{NAD}^+$  et FAD qui sont respectivement réduits en NADH et  $\text{FADH}_2$  lors des réactions enzymatiques. Les protons de ces cofacteurs réduits sont utilisés par la chaîne respiratoire pour créer un potentiel de membrane mitochondrial ( $\Delta\Psi$ ) qui est utilisé pour la synthèse d'ATP à partir d'ADP. De façon concomitante, les électrons ( $e^-$ ) des cofacteurs réduits circulent le long de la chaîne respiratoire jusqu'au complexe IV (ou cytochrome *c* oxydase) où ils réduisent l'oxygène pour former de l'eau en présence des protons ( $\text{H}^+$ ). Cependant, des électrons peuvent s'échapper des complexes I et III de cette chaîne ce qui génère de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène. Ces espèces réactives de l'oxygène (EROs) sont normalement détoxifiées en condition physiologique mais leur surproduction secondaire à une altération de la chaîne respiratoire peut induire un stress oxydant. L'intégrité de l'ADN mitochondrial (ADNmt) est cruciale pour le bon fonctionnement de la chaîne respiratoire car ce génome code pour 13 polypeptides indispensables à l'activité de quatre complexes de cette chaîne. Les fonctions mitochondriales sont finement régulées par différents facteurs de transcription, notamment le  $\text{PPAR}\alpha$  et les NRFs (NRF1 et NRF2) ainsi que par des cofacteurs de transcription tels que  $\text{PGC1}\alpha$  et  $\text{PGC1}\beta$ .

### Figure 2. Altérations des fonctions mitochondriales au cours de la NAFLD.

Au cours de la stéatose liée à l'obésité, les oxydations mitochondriales sont en général augmentées, probablement pour permettre la dégradation de l'excès de substrats parvenant au foie et notamment les acides gras. Ces adaptations métaboliques sont la conséquence, au moins en partie, de l'activation du facteur de transcription  $\text{PPAR}\alpha$  sous l'influence de différents signaux intracellulaires et circulants. La contrepartie de l'augmentation des oxydations mitochondriales est la surproduction des espèces

réactives de l'oxygène (EROs), notamment par certaines enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Les EROs peuvent altérer l'activité de la chaîne respiratoire aboutissant ainsi à une production encore plus importante de ces molécules pro-oxydantes au cours de la NASH. Cette surproduction d'EROs peut secondairement altérer la biogenèse mitochondriale et renforcer ainsi l'altération de la chaîne respiratoire, instaurant ainsi un cercle vicieux. Les EROs peuvent également promouvoir une inflammation qui va réduire l'activité de PPAR $\alpha$ , ce qui serait responsable, au moins en partie, de la perte d'adaptation métabolique survenue lors de la stéatose.

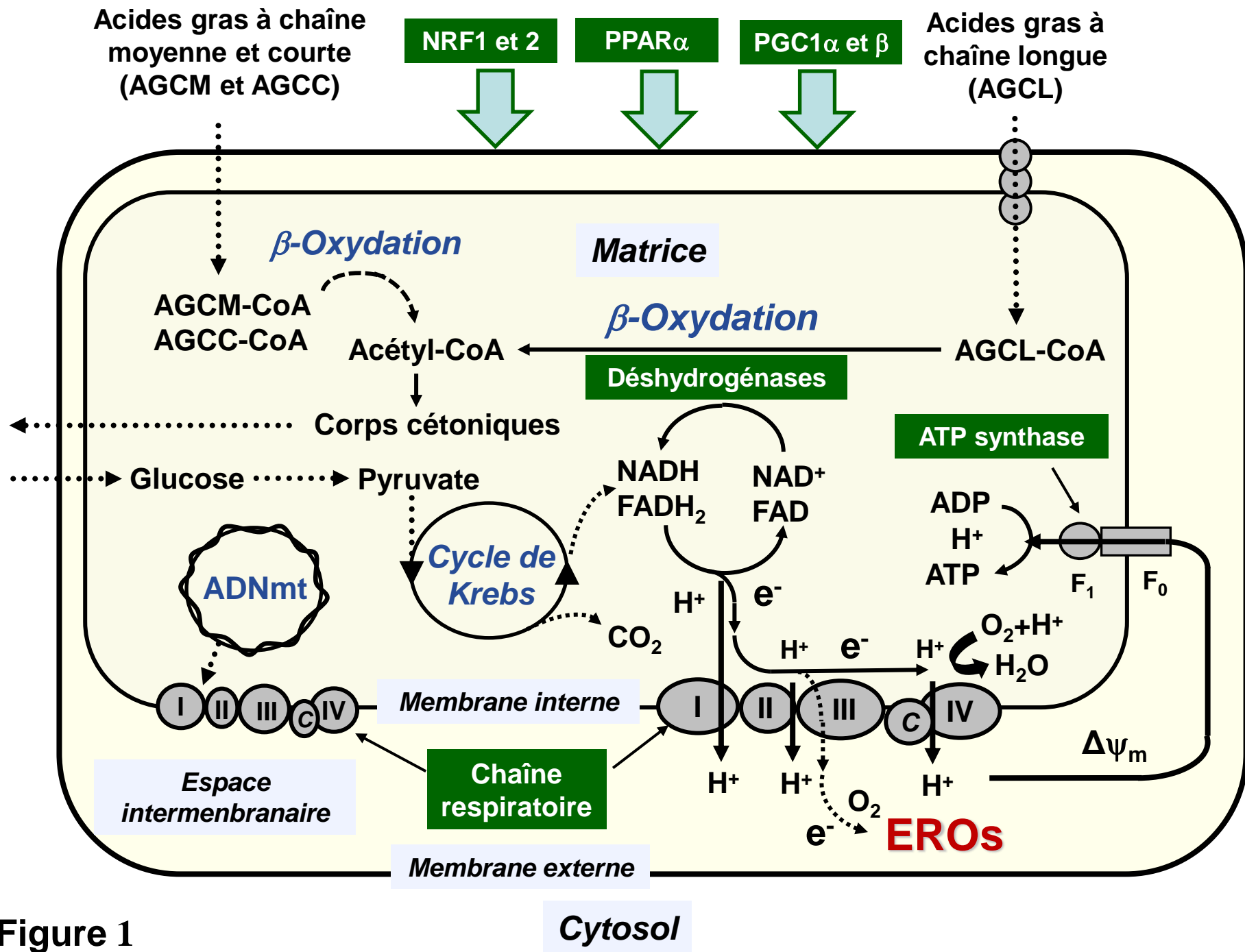


Figure 1

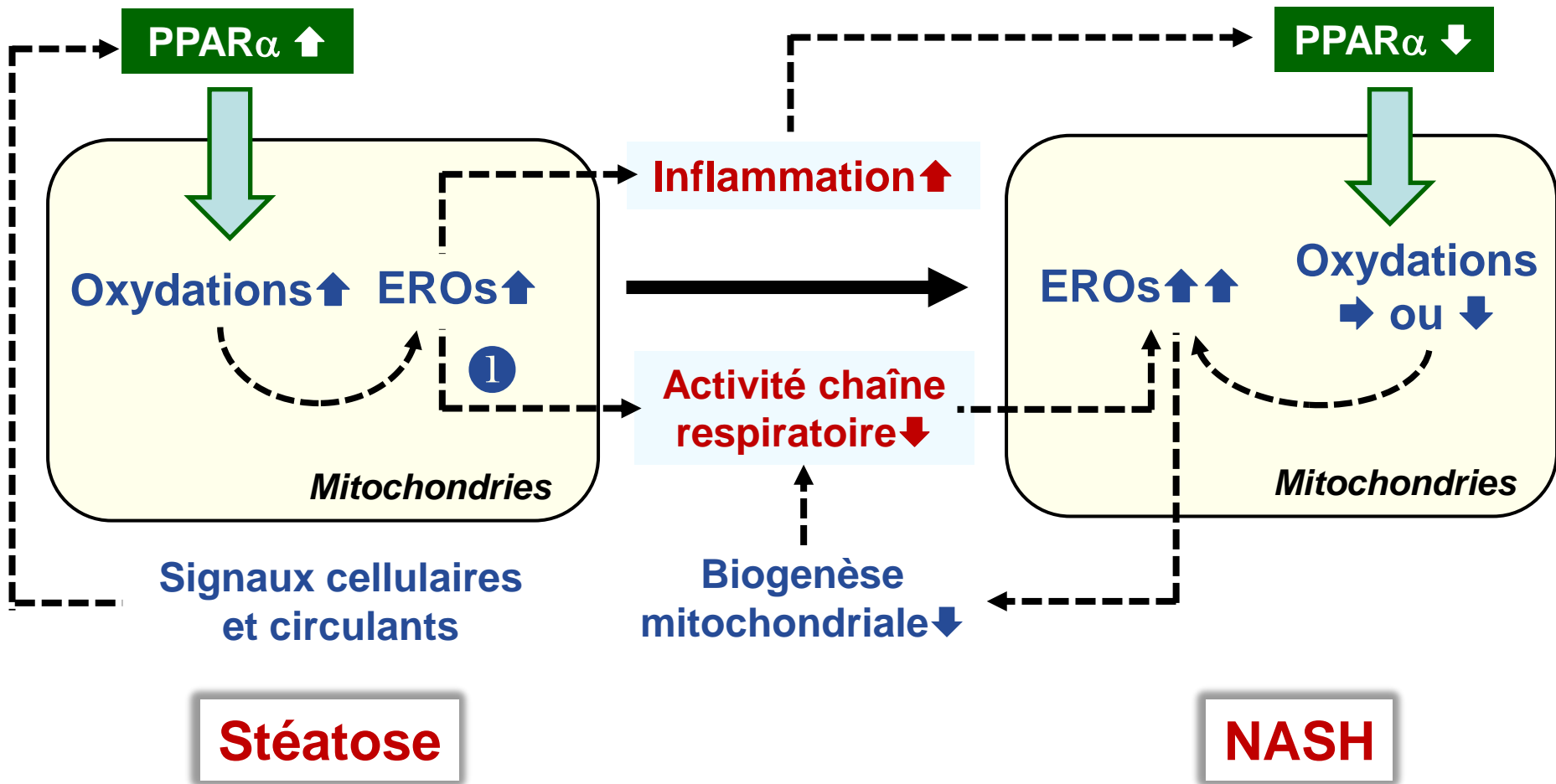


Figure 2

## **Déclaration d'intérêt**

M. R. Participation aux conseils consultatifs scientifiques de Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Fishawack Group, Gilead Sciences, Novo-Nordisk et Target RWE. Soutien pour la recherche de Boehringer Ingelheim, Nutricia/Danone et Sanofi-Aventis.

B. F. Participation au conseil scientifique de Mitologics. Expertises scientifiques pour Alfasigma France, Novo Nordisk et L'Oréal. Soutien pour la recherche de Bristol-Myers Squibb, Sigma-Tau et Sanofi-Aventis.



## Références

- [1] Fromenty B. Inhibition of mitochondrial fatty acid oxidation in drug-induced hepatic steatosis. *Liver Res.* 2019;3:157-169.
- [2] Fromenty B. Alteration of mitochondrial DNA homeostasis in drug-induced liver injury. *Food Chem. Toxicol.* 2020;135:110916.
- [3] Fromenty B, Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. *J. Hepatol.* 2022 (*in press*).
- [4] Koliaki C, Roden M. Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013;379:35-42.
- [5] Perry CG, Kane DA, Lanza IR, et al. Methods for assessing mitochondrial function in diabetes. *Diabetes* 2013;62:1041-53.
- [6] Lewis MT, Levitsky Y, Bazil JN, et al. Measuring mitochondrial function: from organelle to organism. *Methods Mol. Biol.* 2022;2497:141-72.
- [7] Satapati S, Kucejova B, Duarte JA, et al. Mitochondrial metabolism mediates oxidative stress and inflammation in fatty liver. *J. Clin. Invest.* 2015;125:4447-62.
- [8] Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab.* 2015;21:739-46.
- [9] Begriche K, Massart J, Robin MA, et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013;58:1497-507.
- [10] Shum M, Ngo J, Shirihai OS, et al. Mitochondrial oxidative function in NAFLD: Friend or foe? *Mol. Metab.* 2021;50:101134.
- [11] Karkucinska-Wieckowska A, Simoes ICM, Kalinowski P, et al. Mitochondria, oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: A complex relationship. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022;52:e13622.
- [12] Santos JPMD, Maio MC, Lemes MA, et al. Non-Alcoholic steatohepatitis (NASH) and organokines: What is now and what will be in the future. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:498.
- [13] Luukkonen PK, Qadri S, Ahlholm N, et al. Distinct contributions of metabolic dysfunction and genetic risk factors in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2022;76:526-535.

- [14] Montagner A, Polizzi A, Fouché E, et al. Liver PPAR $\alpha$  is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD. *Gut* 2016;65:1202-14.
- [15] Zhang Y, Bharathi SS, Beck ME, et al. The fatty acid oxidation enzyme long-chain acyl-CoA dehydrogenase can be a source of mitochondrial hydrogen peroxide. *Redox Biol.* 2019;26:101253.
- [16] Brunt EM, Kleiner DE, Carpenter DH, et al. NAFLD: Reporting histologic findings in clinical practice. *Hepatology* 2021;73:2028-38.
- [17] Francque S, Verrijken A, Caron S, et al. PPAR $\alpha$  gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2015;63:164-73.
- [18] Dornas W, Schuppan D. Mitochondrial oxidative injury: a key player in nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2020;319:G400-11.
- [19] Schon EA, Fromenty B. Alterations of mitochondrial DNA in liver diseases. In: *Mitochondria in Liver Disease*. Kaplowitz N, Han D, editors. Taylor & Francis, New York, 2016: pp 283-313.
- [20] Ahishali E, Demir K, Ahishali B, et al. Electron microscopic findings in non-alcoholic fatty liver disease: is there a difference between hepatosteatosis and steatohepatitis? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;25:619-26.
- [21] Knockaert L, Berson A, Ribault C, et al. Carbon tetrachloride-mediated lipid peroxidation induces early mitochondrial alterations in mouse liver. *Lab. Invest.* 2012;92:396-410.
- [22] Martín-Guerrero SM, Muñoz-Gámez JA, Carrasco MC, et al. Poly(ADP-ribose)polymerases inhibitors prevent early mitochondrial fragmentation and hepatocyte cell death induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *PLoS One* 2017;12:e0187130.
- [23] Engelmann C, Clària J, Szabo G, et al. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J. Hepatol.* 2021;75 (Suppl 1):S49-66.
- [24] Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, et al. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ* 2021;372:m4747.
- [25] Massart J, Begriche K, Corlu A, et al. Xenobiotic-induced aggravation of metabolic-associated fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:1062.
- [26] Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2018;68:251-67.

- [27] Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in alcoholic liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:2136-42.
- [28] Bucher S, Begriche K, Catheline D, et al. Moderate chronic ethanol consumption exerts beneficial effects on nonalcoholic fatty liver in mice fed a high-fat diet: possible role of higher formation of triglycerides enriched in monounsaturated fatty acids. *Eur. J. Nutr.* 2020;59:1619-32.
- [29] Jarvis H, O'Keefe H, Craig D, et al. Does moderate alcohol consumption accelerate the progression of liver disease in NAFLD? A systematic review and narrative synthesis. *BMJ Open* 2022;12:e049767.
- [30] Longo M, Meroni M, Paolini E, et al. TM6SF2/PNPLA3/MBOAT7 Loss-of-function genetic variants impact on NAFLD development and progression both in patients and in in vitro models. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;13(3):759-788.