

# **Alcool Et Foie**

## **Autres Substances Et Hépatopathie**

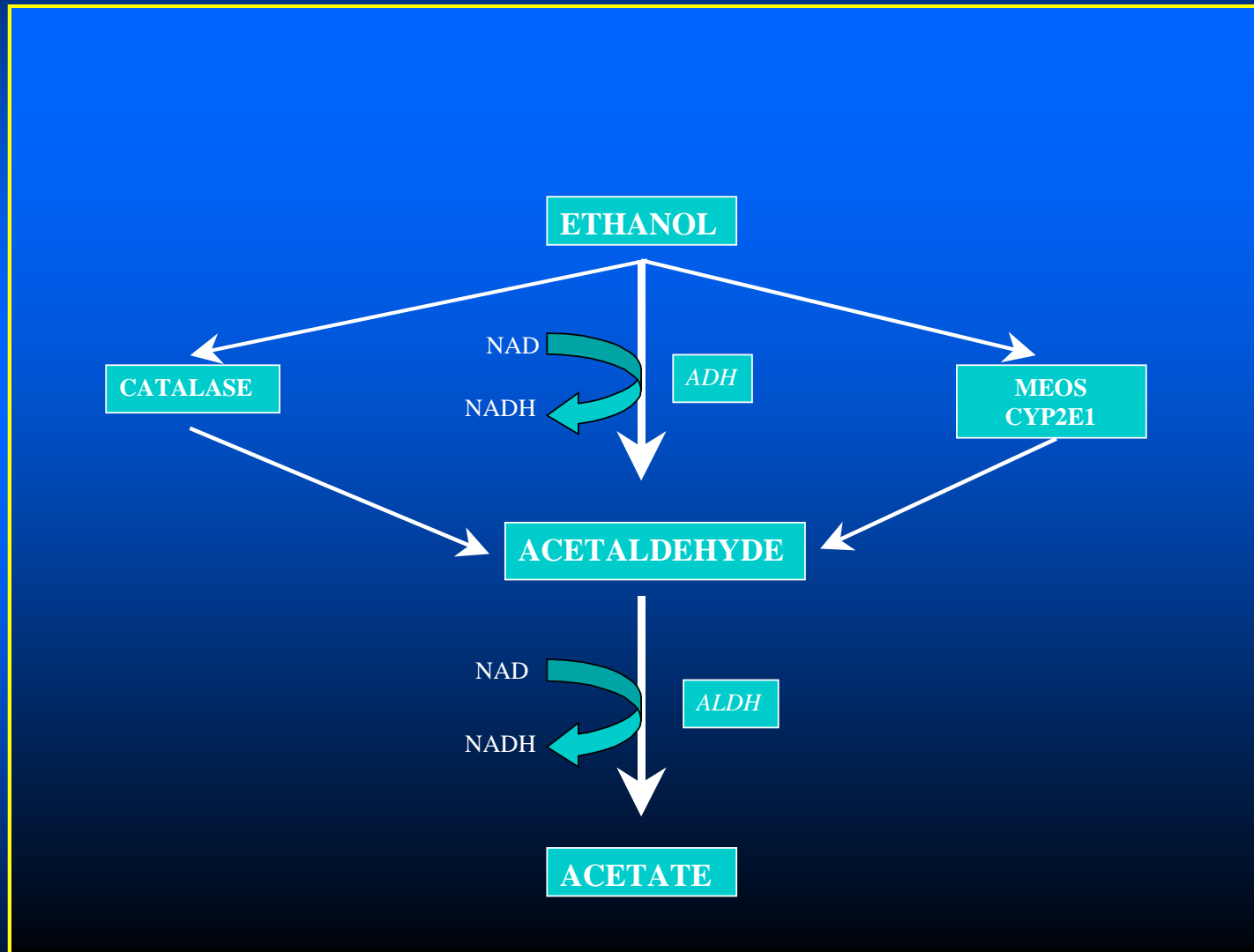
**Diplôme Universitaire**

**« Le praticien face à l'alcool et aux drogues »**

**Université Paris VII**

**Faculté de Médecine Lariboisière Saint-Louis**

# Métabolisme Hépatique de l'Ethanol



# Métabolisme Hépatique de l'Ethanol

- Oxydation de l'alcool
  - ↑ NADH/NAD<sup>+</sup> → inhibition de l'oxydation des acides gras → accumulation de triglycérides → stéatose
- Production d'Acétaldéhyde, toxique
- Induction du CYP2E1
  - ↑ radicaux libres → hépatopathie
  - Activation de substances (paracétamol, solvants) en agents hépatotoxiques
  - Activation de procarcinogènes (nitrosamines...) en carcinogènes

# Pathogénie

## des Maladies Alcooliques du Foie

- Mécanismes multiples, non encore totalement élucidés
- Rôle
  - ❖ Du métabolisme de l'éthanol
  - ❖ de la réponse inflammatoire
  - ❖ des cytokines

# Rôle du Métabolisme de l'Alcool

- Toxicité de l'acétaldéhyde :

Alcoolisation → production excessive d'acétaldéhyde → non métabolisé → fixation sur les membranes cellulaires → destruction cellulaire par des mécanismes toxiques, puis inflammatoires et immunologiques, avec constitution d'une fibrose séquellaire

- Hyper production de radicaux libres

- ↓ des défenses antioxydantes

# Rôle des Cytokines

- Rôle prépondérant dans
  - La nécrose hépatique
  - Les lésions endothéliales
  - La transformation myofibroblastique des cellules de Ito
  - Recrutement des polynucléaires neutrophiles
  - Activations des cellules de Kuppfer
- Activation des cellules de Kuppfer
  - libération de cytokines → processus inflammatoire, nécrose, fibrose

# Activation des cellules de Kupffer

- Endotoxine d'origine intestinale
  - LPS constituant l'enveloppe externe des BG-, présente dans le TP (↑ perméabilité intestinale)
  - activation des cellules de Kupffer → libération de cytokines (TNF  $\alpha$ , IL 1, IL -, TGF  $\beta$ ) + radicaux libres → auto-activation des cellules de Kupffer → processus inflammatoire
- Acétaldéhyde
- Les produits de la peroxydation lipidique

# Epidémiologie

## Des Maladies Alcooliques Du Foie

### ■ MAF : Prévalence mal connue

- Etude française, 2 000 buveurs excessifs, hospitalisés, avec anomalies du BHC
  - » Foie normal : 11 %
  - » Stéatose : 46 %
  - » HAA : 9 %
  - » Cirrhose : 34 %

### ■ RISQUE x 3 ou 4

- Chez l'homme : > 50 g / j pendant 15 ans
- Chez la femme : > 30 g / j pendant 10 ans

Alcool : Effets sur la santé. Expertise collective. Ed INSERM, Paris, 2001.

Dr. M-C. BENHAIM-ISENI – HEGP - Hôpital Broussais, Paris – Tous droits réservés

# Facteurs Favorisant la Survenue des MAF

- Vulnérabilité individuelle
  - Génétique
  - Sexe
- Facteurs associés
  - Obésité
  - Atteinte virale
  - Carence nutritionnelle
  - Médicaments hépatotoxiques

# Facteurs de Risque d'Evolution vers la Cirrhose

- Sexe
- Sévérité de la stéatose
  - risque x 7 si stéatose > 50 % des hépatocytes

# Stéatose Macrovésiculaire

- Fréquente et précoce
- Histologie
  - Vésicules de triglycérides intra-cytoplasmiques.
  - Diffuse, rarement focale.
- Clinique
  - » Asymptomatique
  - » Hépatomégalie
  - » ↗  $\gamma$ -GT, ↗ transaminases
  - » Echographie : foie hyperéchogène
  - » Tomodensitométrie : foie hypodense
  - » IRM : diagnostic des formes localisées

# Stéatose Macrovésiculaire

## ■ Syndrome de Zieve

- Ictère
- Hyperlipidémie
- Hémolyse

## ■ Evolution

- Régression ...

# Syndrome de Zieve

	Sérum	Lact/Icter,
<b>BHC</b>	ASAT	6 N
	ALAT	2 N
	Bili < 17	161
	Bili conjuguée	90
	GGT	22 N
<b>Lipides</b>	Cholestérol	12,87
	Triglycérides	12,23
<b>NFS</b>	Hémoglobine	10,3
	VGM	98
		Dacryocytes
	Myélocytes	1%
	érythroblastes	1%

# Hépatite Alcoolique Aigüe (1)

- Fréquente et précoce
- Histologie
  - Lésions cellulaires (ballonisation, nécrose),
  - Corps de Mallory (structures denses, enrubannées, éosinophiles, dans le cytoplasme),
  - Infiltrat à polynucléaires neutrophiles.

# Hépatite Alcoolique Aiguë (2)

## ■ Clinique

- Asymptomatique
- Douleurs HCD, fièvre
- HM, ictère, ascite
- $\nearrow$  transaminases,  $\nearrow$  PN,  $\searrow$  TP
- Score de Maddrey

$4,6 \times (\text{TQ patient [s]} - \text{TQ témoin [s]}) + \text{Bilirubinémie [\mu mol]} / 17$

# Elévation de la Gamma-GT

## ■ ALCOOL

- ↗ après 3 semaines d'alcoolisation
- 1/2 vie de décroissance
  - » 5 à 17 jours, si foie sain
  - » 26 jours, en moyenne, si MAF

## ■ AUTRES CAUSES

- Maladies hépatiques ou biliaires
- Maladies pancréatiques
- Médicaments
- Diabète, obésité, hyperthyroïdie
- Grossesse, ménopause
- IDM...

## ■ A NOTER

- 5 % des sujets normaux
- ↗ après 60 ans

# Alcoolisation Chronique

## Les marqueurs biologiques

	$\gamma$ -GT	VGM	CDT*
Sensibilité	33-77 %	15-69 %	39-69 %
Spécificité	76-81 %	26-91 %	81-97 %
1/2 vie	2-3 sem	3 mois	14 à 17 j
Quantité	80 g/j	150 g/j	60 g/j
Délai	4semaines	12-16 sem	1 semaine

\* transferrine décarboxylée

Alcoologie et Addictologie 2003 ; 25 (4S) : 30S-34S

# Hépatite Alcoolique Aiguë (3)

## ■ Evolution

- Meilleure si abstinence.
- Après HAA
  - » Cirrhose : 40 %
  - » Lésions d'hépatite persistante : 20 à 50 %
  - » Guérison : 10 à 40 %
- Parfois fatale

## ■ Traitement

- Si score de Maddrey  $> 32$  ou encéphalopathie :
  - » Prednisone : 40 mg / j, pendant 28 jours
  - » Survie à 28 jours : 85 % versus 65 %

# Étiologies des Cirrhoses

- Causes fréquentes
  - » Alcool
  - » Virus : C, B, B-D
  - » Hémochromatose
- Causes rares
  - » CBP, CB secondaires
  - » Hépatite auto-immune
  - » Foie cardiaque
  - » Budd Chiari
- Autre causes
  - » NASH
  - » Wilson
  - » Déficit en  $\alpha$ -anti-trypsine ...

# Cirrhose Alcoolique : Clinique

- Circonstances de découverte
  - Examen systématique,
  - Bilan alcoolisation chronique,
  - Complications : ictère, ascite, HD, infection, encéphalopathie, CHC.
- Signes fonctionnels
  - Souvent asymptomatique.
  - Asthénie, amaigrissement.

# Cirrhose Alcoolique : Clinique

## ■ Examen

- Foie dur, à bord inférieur tranchant
  - » (Pb si atrophie, ascite)
- Signes d'insuffisance hépatocellulaire
  - » angiomes stellaires,
  - » érythrose palmaire,
  - » hippocratisme digital,
- Signes d'hypertension portale
  - » circulation collatérale abdominale,
  - » splénomégalie
- Ascite
- Ictère

# Cirrhose Alcoolique : Biologie

- Insuffisance hépatocellulaire
  - ↓ TP, ↓ facteur V
  - ↓ albuminémie
- Electrophorèse des protides
  - ↑ polyclonale des gammaglobulines, ↑ IgA,
  - bloc béta-gamma,
- Hypersplénisme
  - Thrombopénie
  - leuconeutropénie

# Cirrhose Alcoolique : Imagerie

## ■ Echographie

- foie bosselé, déformé, hétérogène
- présence de signes d'hypertension portale (SM, shunts, ↑ tronc porte)
- ascite.

## ■ Endoscopie

- varices œsophagiennes, gastriques
- Gastropathie
- (Œsophage)

## ■ Histologie

# Complications de la PBH

Douleurs	0.056 - 22%
Complications hémorragiques	0.03 - 7%
Hémothorax	0.18 - 0.49%
Cholépéritoine	0.03 - 0.22%
Biopsie d'un autre organe	0.001 - 0.4%
Complications sévères	0.3%
Mortalité	0.03%

*Fattovitch et al., Sem Liver Dis 2000.*

# FibroTest et ActiTest

- A partir de dosages biologiques, de l'âge et du sexe
- Un algorithme calcule par liaison internet anonymisé
- FibroTest : score d'estimation de la fibrose
  - Dosage de 5 marqueurs indirects de fibrose
    - »  $\alpha$ -2-macroglobuline
    - » Haptoglobine
    - » Apolipoprotéine A1
    - »  $\gamma$ GT
    - » Bilirubine totale
- ActiTest : score d'activité nécrotico-inflammatoire
  - » idem +
  - » ALAT

*Poynard et al., Lancet 2001.*

# Fibrotest/Actitest

- Scores exprimés entre 0 et 1
- Zones de fiabilité maximum se situent aux extrêmes
  - 0 à 0,10 : probabilité de fibrose significative < 10%
  - 0,6 à 1 : probabilité de fibrose significative > 90%
  - 0,10 et 0,6 : PBH recommandée
- Permet d'éviter ~ 50% de PBH

*Recommandations du CEDIT . AP-HP. Juillet 2004*

# Fibrotest/Actitest

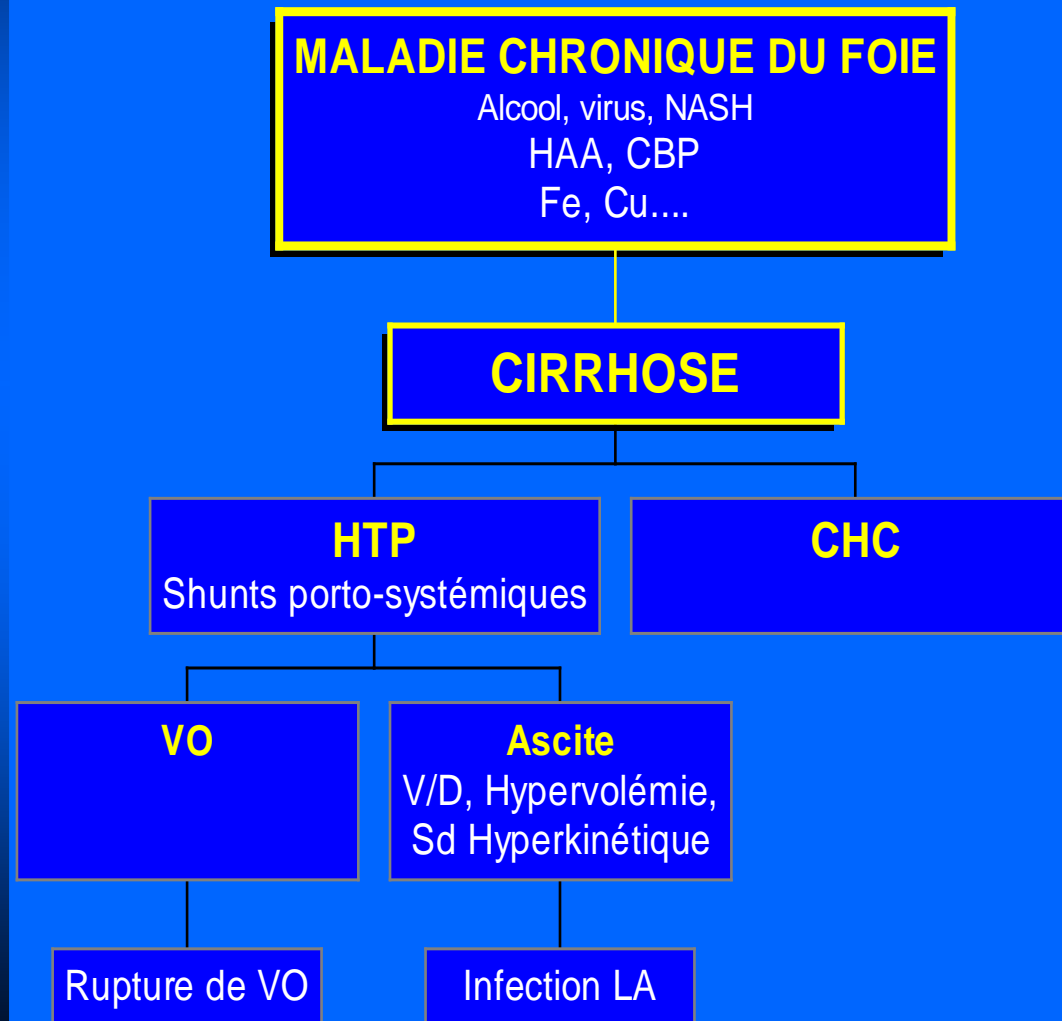
- 20 % de faux + ou faux -
  - Hémolyse, maladie de Gilbert
  - Hépatite aiguë
  - Cholestase extra-hépatique...
- Commercialisé par BioPredictive™ via internet
- Coût : 90 €
  - 40 € : analyses biologiques prises en charge
  - 50€ : test hors nomenclature, non remboursé

*Recommandations du CEDIT . AP-HP. Juillet 2004*

# Elastométrie Hépatique

- Système Fibro-Scan
- Quantification non invasive de la fibrose
- Mesure de l'élasticité du foie
- Utilise les ultra-sons
  - Vitesse de propagation de l'onde
  - Proportionnelle à la dureté du foie
- Validation clinique en cours
- Technique non validée ou non utilisable si :
  - Kyste, angiome...
  - Ascite
  - Obésité
  - Enfant et sujets de petite taille (pb de sonde)

# HISTOIRE NATURELLE



# Rupture de VO (1)

- Révélatrice de la cirrhose dans 10 % des cas
- 1/3 des décès chez le cirrhotique
- Facteurs prédictifs de la rupture de VO
  - Taille des varices œsophagiennes.
  - Signes rouges (macules rouges sur la muqueuse recouvrant les VO).
  - Sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire (Pugh, Child)

# Classification de Pugh

	1 POINT	2 POINTS	3 POINTS
<b>ENCEPHALOPATHIE</b>	absente	confusion	coma
<b>ASCITE</b>	absente	modérée	importante
<b>BILIRUBINE (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	< 35	35-50	> 50
<b>ALBUMINE (g/l)</b>	> 35	28-35	< 28
<b>TP (%)</b>	> 50	40-50	< 40

- **CLASSE A = 5 – 6**
- **CLASSE B = 7 – 9**
- **CLASSE C = 10 - 15**

# Rupture de VO (2)

Conférence de Consensus – Décembre 2003

## ■ Diagnostic

- Hématémèse et/ou méléna.
- A rechercher systématiquement (TR).
- Fibroscopie en urgence, chez un malade réanimé, pour confirmer l'origine du saignement.

## ■ Traitement : Mesures générales

- Voie veineuse, remplissage vasculaire,
- Vacuité gastrique : érythromycine IV, 250 mg, 30 à 60 mn avant l'endoscopie.
- Rechercher et traiter une infection ou ...
- Antibioprophylaxie : norfloxacine 400 mg x 2/j, po, 7 jours.
- Intérêt prévention de l'encéphalopathie, non démontré.

# Rupture de VO (3)

Conférence de Consensus – Décembre 2003

## ■ Traitement spécifiques

- Traitements vaso-actifs : dès que possible et pendant 2 à 5 jours
  - » terlipressine (**Glypressine®**) : toutes les 4 h, IVL, 1 à 2 mg. CI ATCD CV
  - » somatostatine (**Sandostatine®**) : perfusion 250 mg/h. Effets secondaires rares.
  - » Octréotide : perfusion IV continue 25 µg/h. Effets secondaires rares.
- Traitement endoscopique : gestes hémostatiques
  - » Ligature élastique des VO
  - » Sclérose (complications plus fréquentes)

## ■ Si Echec ou récurrence précoce (20 à 30 %)

- Nouvelle endoscopie
- Tamponnement
- TIPS voire chirurgie

## ■ Prévention des récurrences

- Ligature +++, Sclérose.
- $\beta$ -bloquant (VO gastriques).

# Rupture de VO (4)

Conférence de Consensus – Décembre 2003

## ■ Pronostic amélioré

	<b>1980</b>	<b>1995</b>
<b>MORTALITE</b>	<b>40 %</b>	<b>18 %</b>
Récidive hémorragique	49 %	23 %
Sclérothérapie	7 %	87 %

Pauwels et al. Gastroenterol Clin Biol, 1998, 22 : A27

# Rupture de VO (5)

Conférence de Consensus – Décembre 2003

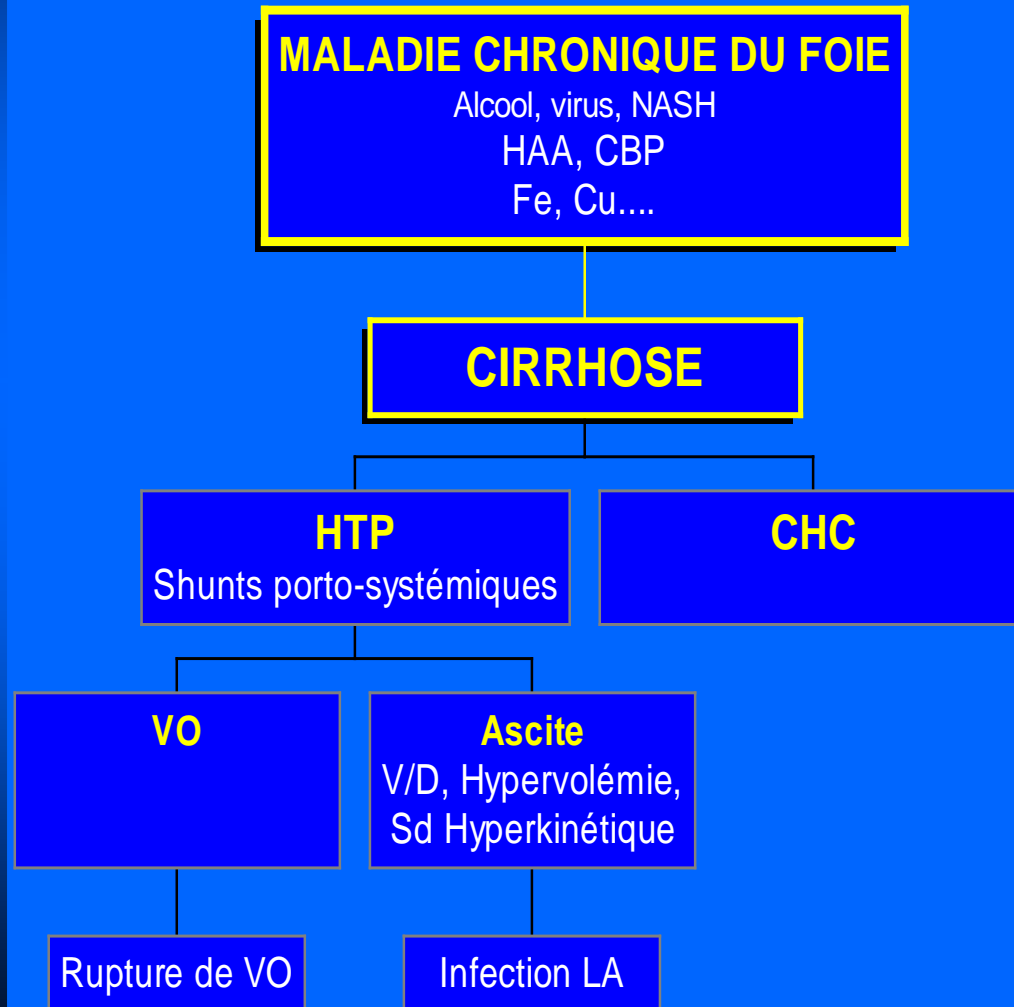
## ■ Surveillance endoscopique

- Fibroscopie recommandée au moment du diagnostic de cirrhose.
- Absence de VO : contrôle tous les 3 ans
- VO grade I : tous les 2 ans.
- Tous les ans si cirrhose alcoolique et/ou IHC sévère.

## ■ Prévention primaire

- $\beta$ -bloquant (propranolol ou nadolol), sauf CI.
- $\searrow$  de la fréquence cardiaque de 25 %
- Sans interruption et à vie +++
- Si CI, intolérance, inobservance : ligature

# HISTOIRE NATURELLE



# Ascite

## ■ Facteur déclenchant

- Infection, HAA, HD, CHC, thrombose portale...

## ■ Diagnostic

- Inspection, OMI, poids, périmètre abdominal
- Percussion : matité des flancs, mobile, signe du flot
- Echographie (< 200 ml)

## ■ Traitement

- Régime désodé (2 à 3 g/j).
- Diurétiques : spironolactone +/- furosémide
  - » CI : encéphalopathie, hyponatrémie < 125, I. rénale, hTA.
  - » Surveillance : poids, TA, natrémie, kaliémie, créatinine, (diurèse, natriurèse).
  - » Gynécomastie (Aldactone®)
- Ponction évacuatrice
  - » 3 à 6 l/24h
  - » perfusion d'albumine à 20 % : 14 g pour 2 litres évacués

# Infection Du Liquide D'ascite (1)

Conférence de Consensus – Décembre 2003

## ■ Diagnostic précoce

- Douleurs abdominales, fièvre, diarrhée, encéphalopathie, insuffisance rénale.
- Ponction d'ascite : PN > 250/mm<sup>3</sup>.
- Cultures : ascite, hémocultures, ECBU

## ■ Antibiothérapie précoce

### – schémas recommandés :

- » Céfotaxime IV, 1 g x 4 /j, 5 jours.
- » Amoxicilline + acide Clavulanique, 1 g x 3/j IV pendant 24 h puis PO, 7 jours.
- » Ofloxacine, 200 mg x 2 / j, po ou IV, 7 jours.

### – Ponction de contrôle à 48 h

- » Efficacité du traitement si  $\searrow$  des PN > à 50 %
- » Sinon, modifier ou adapter le traitement.

# Infection Du Liquide D'ascite (2)

Conférence de Consensus – Décembre 2003

## ■ Pronostic sévère

- Mortalité immédiate : 30 %
- 50% de décès à 1 an.
- 40 à 70 % de récurrence à 1 an.

## ■ Prévention

- De la récurrence : norfloxacine, 400 mg/j, durée ? (4 à 20 mois)
- Primaire :
  - » HD : 400 mg x 2 /j, 7 jours.
  - » Si protides ascite < 10 g/l, intérêt discuté (limites : Gram +, durée du traitement, résistance).

# Encéphalopathie Hépatique (1)

## ■ Clinique : 3 Stades

- Asterixis (flapping tremor)
- Confusion
- Coma hépatique

## ■ Facteurs déclenchant

- Hémorragie digestive,
- Infection (liquide d'ascite, autres),
- troubles hydroélectrolytiques,
- Médicaments (sédatifs, diurétiques...),
- Dérivation porto-cave (chirurgicale ou spontanée).

# Encéphalopathie Hépatique (2)

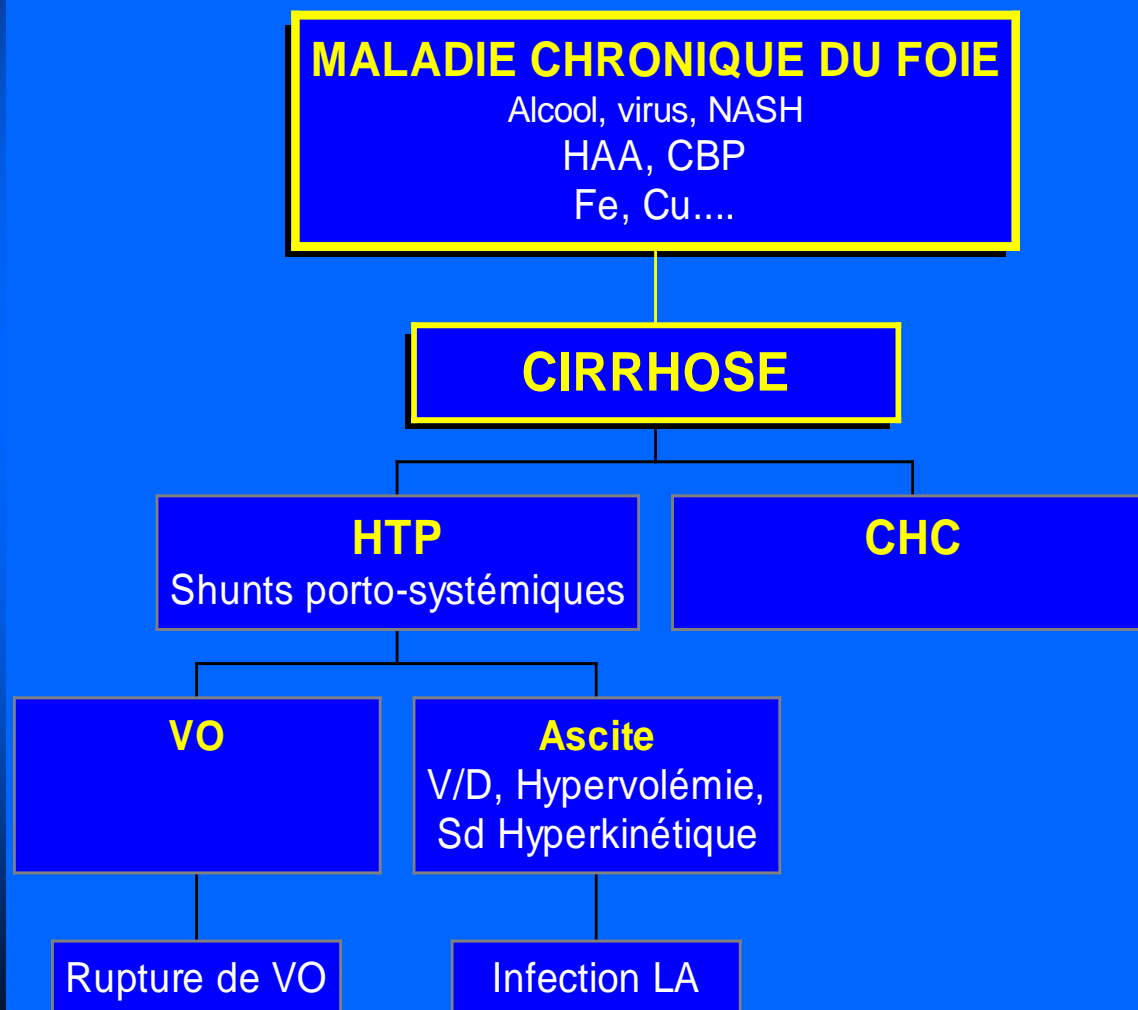
## ■ Traitement

- Du facteur déclenchant
- Régime hypoprotidique < 20 g/j
- Lactulose, Lactitol

## ■ A distinguer +++

- DT
- prise de sédatifs
- encéphalopathie carencielle
- TC....

# HISTOIRE NATURELLE



# CHC

- Petit CHC : 10%
  - Dépistage (échographie),
  - Traitement curatif possible.
- CHC évolué
  - Pas de traitement
  - Médiane de survie: 3-6 mois
- Surveillance
  - Echographie
  - $\alpha$ -FP
  - Tous les 6 mois

# Transplantation hépatique

## ■ Indication

- Cirrhose décompensée
- Abstinente depuis 6 mois  
→ Amélioration ?
- Sans autre atteinte viscérale.

## ■ Pronostic

- 60% survie à 5 ans.

## ■ Ré-alcoolisation

- 10 à 15% de récurrence à 2-3 ans

# Indications De La Transplantation Hépatique En Europe

De janvier 1988 à juin 1997 - Établissement Français des greffes

<b>ETIOLOGIE</b>	<b>INDICATIONS (nb)</b>	<b>INDICATIONS (%)</b>
<b>Virale</b>	5232	43
<b>Alcoolique</b>	3335	27
<b>CBP</b>	2020	16
<b>Auto-immune</b>	485	4
<b>CB secondaire</b>	143	1
<b>Autre</b>	253	2
<b>Inconnue</b>	899	7
<b>TOTAL</b>	<b>12367</b>	<b>100</b>

# Cirrhose Alcoolique

## Bénéfices De L'abstinence

Réf	Nb de patients	Abstinentes (%)	SURVIE A 5 ANS		p
			Abstinentes	Buveurs	
1	278	33	63	40	< 0,05
2	258	10	77	48	< 0,05
3	248	19	95	45	< 0,05

- (1) Powel WJ et al. Am J Med, 1968, 44 : 406.
- (2) Brunt PN et al, Gut, 1974, 15 : 52.
- (3) Saunders JB et al. Br Med J, 1981, 282 : 263.

# Cirrhose : Evolution Biologique

	03/07/2002	18/04/2003	23/09/2003	06/01/2004	10/02/2004	02/04/2004	25/05/2004	17/09/2004	02/12/2004
VGM	102	112	102	98	97	100	101	97	91
Plaquettes	56 000	60 000	66 000	60 000	81 000	42 000	82 000	84 000	90 000
ASAT	4,4 N	5 N	1,6 N	1,2 N	N	2,5 N	1,3 N	1,3 N	1,2 N
GGT	21 N	8 N	4 N	3,5 N	1,4 N	3,3 N	2,6 N	2,8 N	3,7 N
BMI								24,5	28
TP	59	64	54	39	57	59	66	71	70
Facteur V	62		56	55	56		62		69
Bili Totale	16	25	31	76	30	28	30	16	13
Albuminémie	40	36	36	19	29	32	38	34	48

# Autres Substances et Hépatopathie

- Tabac et Foie
- Autres Substances et Foie
- Hépatite C et Alcool
- Hépatite C et Cannabis

# Toxicité Hépatique du Tabac

- Diffusion systémique des produits inhalés
- Modifications métaboliques dans le foie
- Mécanismes de toxicité superposables à ceux de l'alcool
  - Stress oxydant
  - Peroxydation lipidique
  - Modifications des cytokines

# Toxicité Hépatique du Tabac

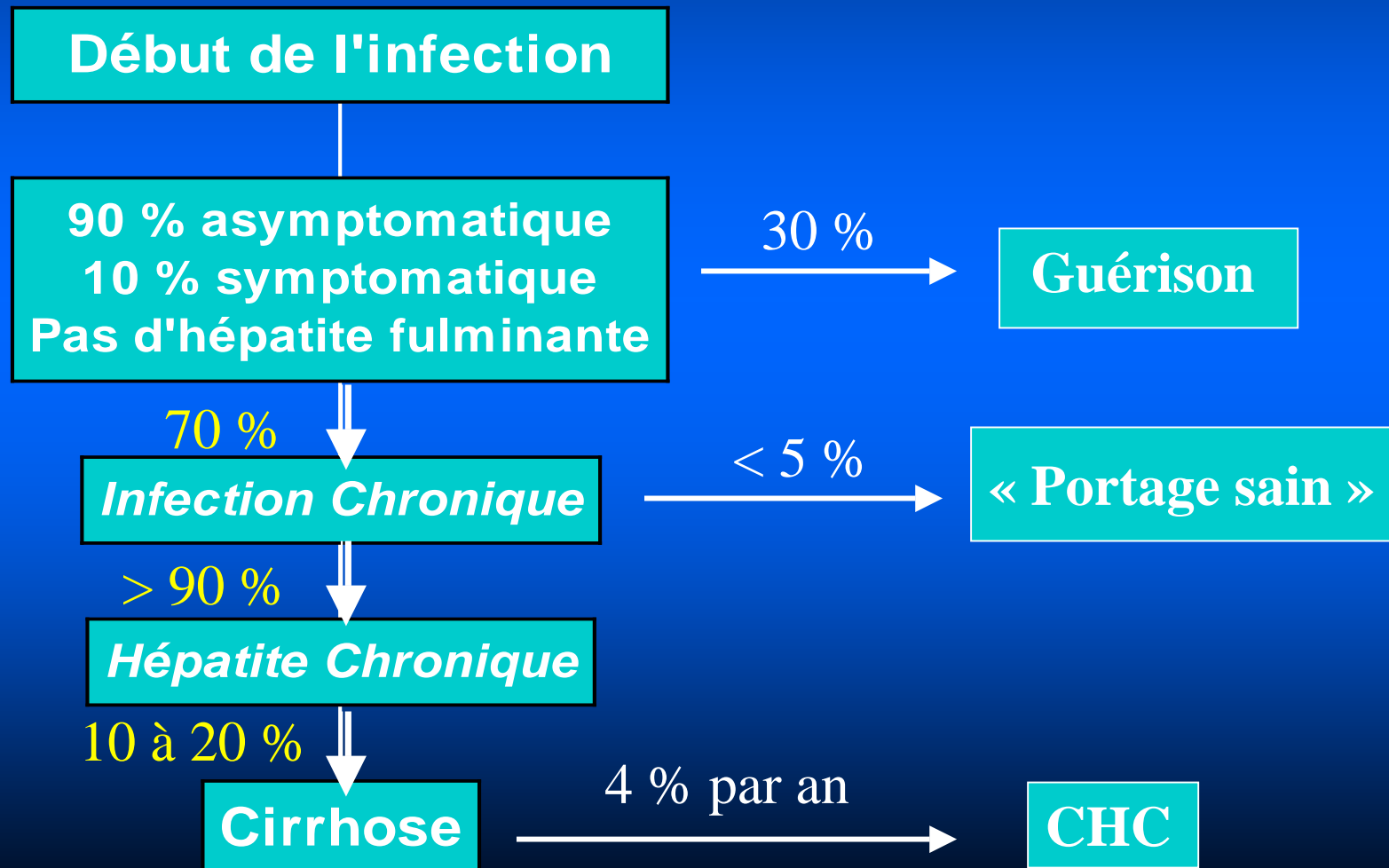
- Effet synergique avec l'alcool
- La consommation de tabac augmente le risque de survenue et de mortalité par cirrhose alcoolique
  - indépendamment de la consommation d'alcool
  - retrouvé dans 2 études de cohorte

Ramond MJ. Hépatogastro, 2004 ; 11 (4) : 261-268.

# Autres Substances et Foie

- Hépatotoxicité
- Consommation de Substances et Insuffisance Hépatique
- Pratiques Addictives et Hépatites Virales

# Histoire Naturelle de l'Infection par le VHC chez l'Adulte



# Hépatite C : Facteurs de Risque de Progression de la Fibrose

- Facteurs liés à l'hôte
  - sexe masculin
  - âge lors du contage
  - ancienneté de l'infection
  - immunodépression
  - Surcharge en fer
  - NASH

# Hépatite C : Facteurs de Risque de Progression de la Fibrose

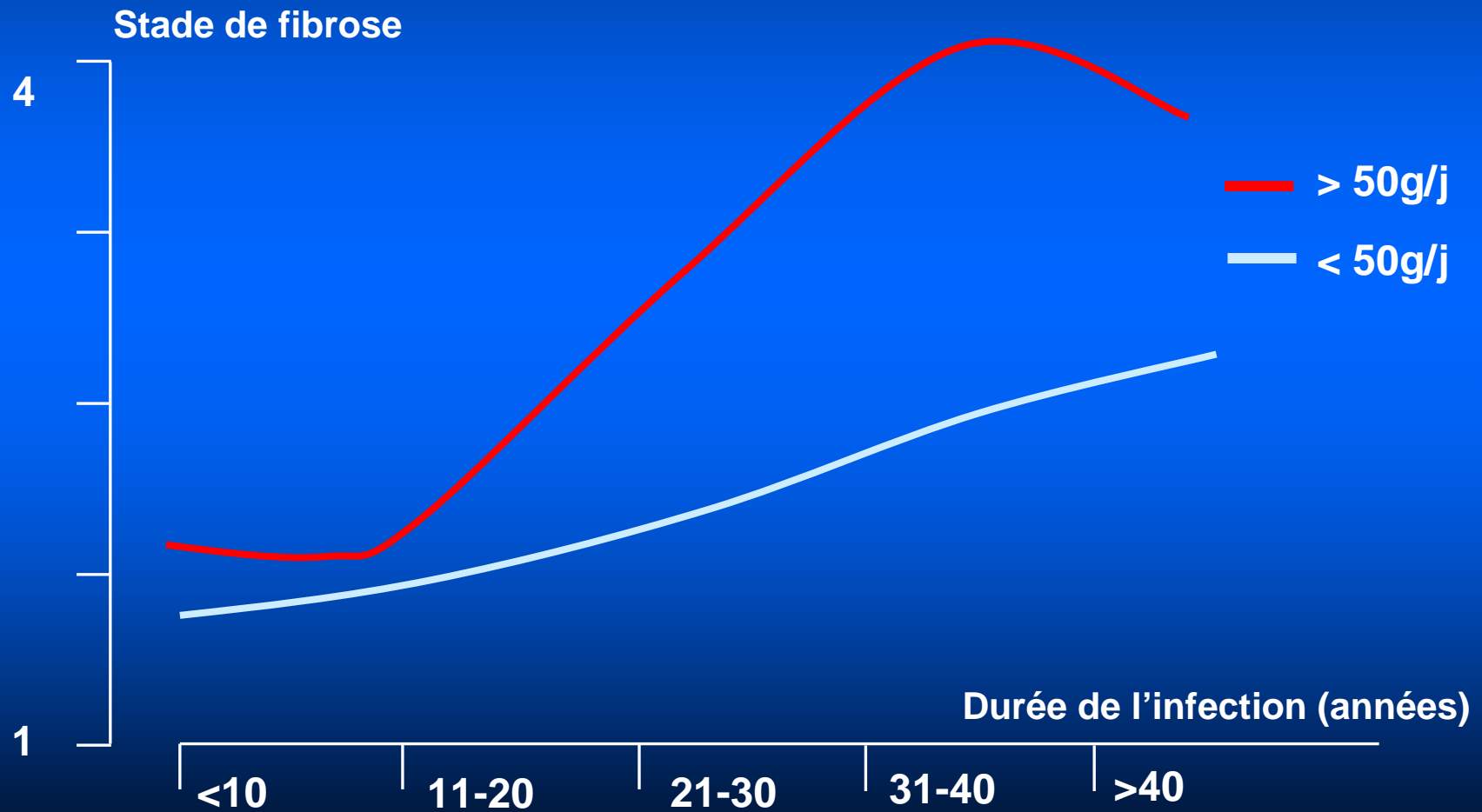
## ■ Facteurs extérieurs

- Consommation d'alcool
  - » ↓ réponse immunitaire
  - » ↑ réplication VHC
- Consommation de tabac\*
  - » ↑ activité de l'hépatite C
- Consommation de cannabis

Ramond MJ. Hépato-Gastro, 2004 ; 11 (4) : 261-268.

# Alcool et VHC

PI@nète Roche VIRO



Poynard T et al. Lancet 1997;349: 825-32.

Dr. M-C. BENHAIM-ISENI – HEGP - Hôpital Broussais, Paris – Tous droits réservés

# Cannabis et VHC

- Récepteurs aux cannabinoïdes : CB1, CB2
- Marquage par Ac-anti CB1 et anti-CB2
  - Faible dans le foie sain
  - Important dans le foie cirrhotique
- Expression par les myofibroblastes +++
  - Responsables de la production de fibrose

# Cannabis et VHC

- 111 patients HCV +/- PCR +, contage connu
- Vitesse de fibrose = métavir/durée
- 3 groupes
  - non usage : 51 %
  - usage occasionnel (< 1 joint /j)
    - » 16,6 %
    - » médiane 7 joints /mois
  - usage quotidien
    - » 32 %
    - » médiane 74 joints/mois

*AASLD 2004 – D'après C. Hezode et al., Créteil, abstract 67 actualisé*

# Cannabis et VHC

- Médiane de production de fibrose
  - 0,08 Unité Métavir /an
- Analyse multivariée, usage quotidien de cannabis, facteur indépendant de vitesse de progression de la fibrose
  - OR = 4, IC = 1,6-9,8
- Rôle profibrogène du récepteur CB1
- Attention à l'usage régulier de cannabis si hépatite chronique C

*AASLD 2004 – D'après C. Hezode et al., Créteil, abstract 67 actualisé*