

MALADIE ALCOOLIQUE DU FOIE

P Mathurin
Service d'hépatogastroentérologie
CHRU Lille

MECANISMES DE LA TOXICITE HEPATIQUE DE L'ALCOOL



www.trevbain.co.nz

Ethanol



Acétaldéhyde



Acétate

Metabolisme de l'alcool

Alcohol déshydrogenase (ADH)

- premier enzyme du métabolisme de l'alcool
- augmente ratio NADH/NAD
- non inductible par l'alcool
- cytosolique
- ADH gastrique peut être importante

Aldehyde déshydrogenase (ALDH)

- métabolise l'acetaldehyde
- 25-50% d'asiatiques sont déficients
- disulfiram inhibe l'ALDH

Alcohol

Acetaldehyde

Acetate

Microsomal ethanol oxidizing system (MEOS; Cyp 2E1)

- induction par l'alcool
- Participe au métabolisme des xenobiotiques (paracetamol, isoniazide)
- microsomiale

Mécanismes de toxicité idiosyncrasie

Arguments expérimentaux

- lésions cellulaires liées à la peroxydation lipidique
- rôle de l'endotoxine et des cytokines dans l'HAA
- efficacité des corticoïdes dans les formes sévères d'HAA
- infiltration de neutrophiles dans l'HAA

Mécanismes de toxicité dose dépendant

Production de NADH et donc diminution redox cellulaire avec diminution des syst NAD dépendant en particulier cycle de kreps

- accumulation d'acides gras (stéatose)
- accumulation de corps cétoniques (acidocétose alcoolique)
- dégradation du pyruvate en lactate
- survenue d'hypoglycémie

Altération des protéines cellulaires liée à la fixation de l'acétaldéhyde

Mécanismes de toxicité idiosyncrasie

Arguments épidémiologiques

- 20 à 30 % des buveurs excessifs développent des lésions hépatiques
- au dessus du seuil de toxicité pas de corrélation entre lésions histologique et consommation d'alcool
- vulnérabilité féminine

Arguments expérimentaux

- manifestations dyimmunitaires fréquentes
- néoantigènes (proteins adducts)

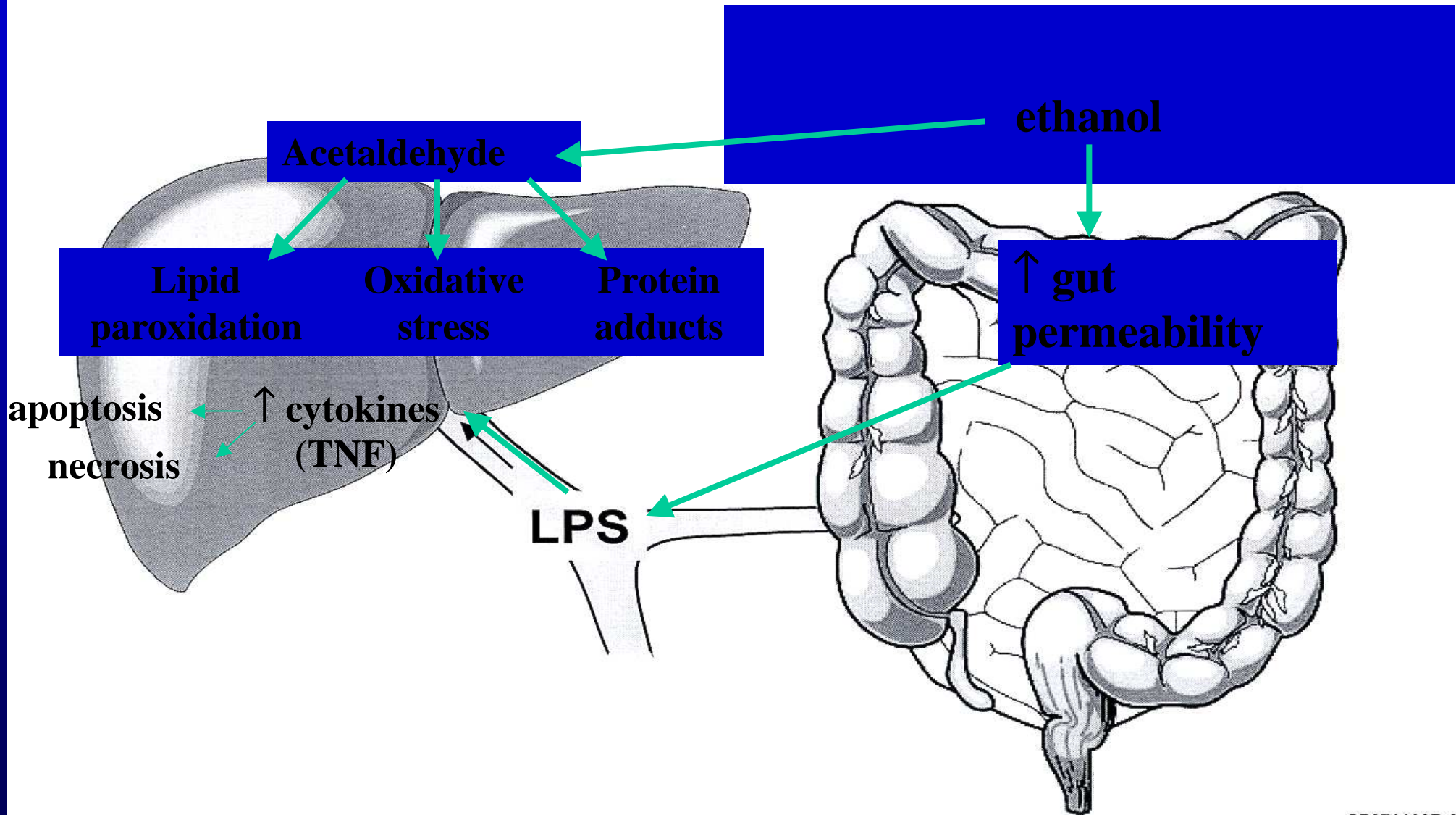
Mécanismes de toxicité dose dépendant

Seuil de consommation d'alcool (50g/j chez l'homme et 40 g /j chez la femme)

Rôle prédominant de l'acétaldéhyde dans la pathogénie des lésions cellulaires

Altération des systèmes enzymatiques cellulaires par diffusion membranaire de l'éthanol

Pathogénie de la MAF



CP971160B-3

Maladie alcoolique du foie

- **Aspects histologiques**
 - **Stéatose**
 - **Stéato-fibrose**
- **Hépatite alcoolique**
- **Cirrhose**

Maladie alcoolique du foie: Facteurs de risque

Facteurs génétiques

- Dépendance
- Sexe
- Polymorphismes génétiques

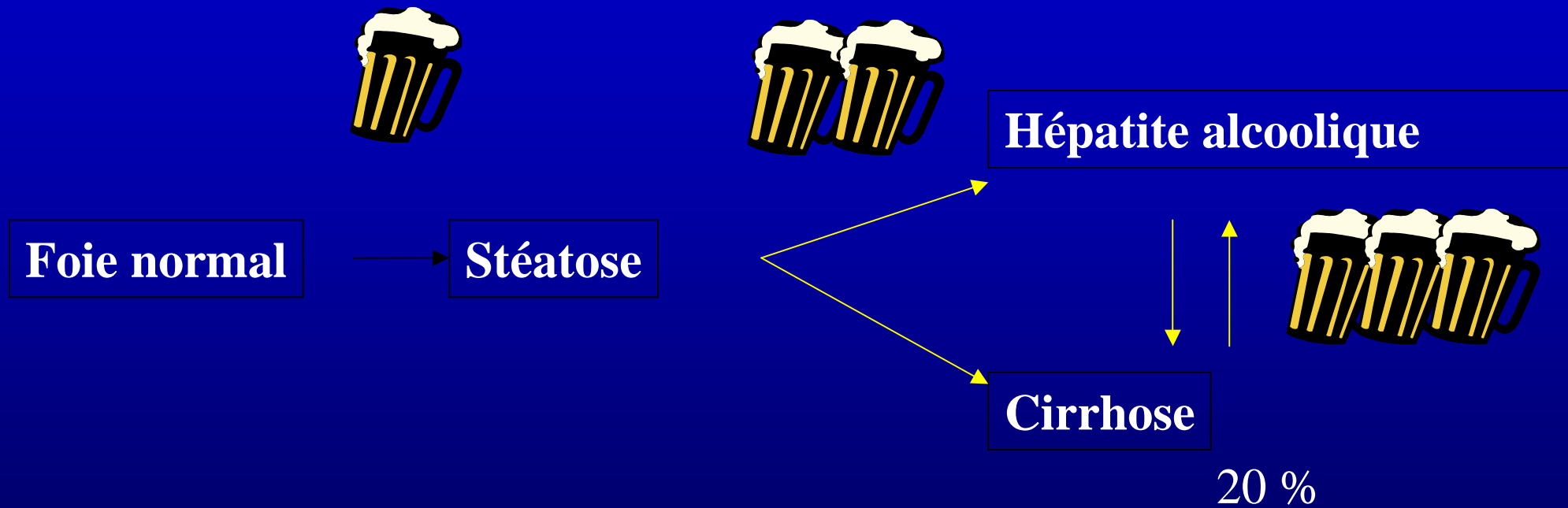
Facteurs comportementaux

- Quantité d'alcool
- Hépatite C
- Nutrition

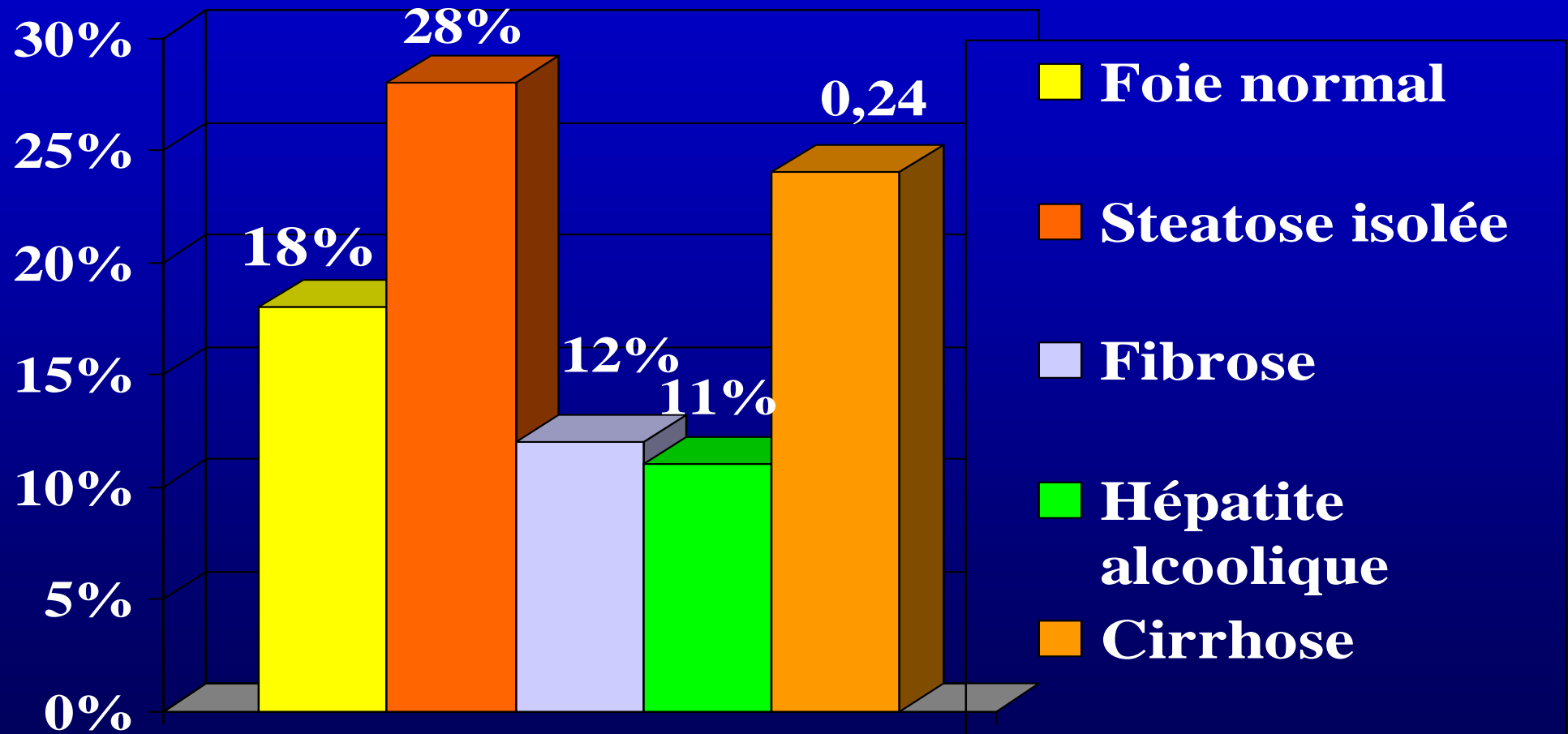
The diagram consists of two columns of factors at the top, each with a yellow arrow pointing downwards to a central text block. The left column lists genetic factors: 'Dépendance', 'Sexe', and 'Polymorphismes génétiques'. The right column lists behavioral factors: 'Quantité d'alcool', 'Hépatite C', and 'Nutrition'. Both arrows point towards the central text 'Maladie alcoolique du foie'.

Maladie alcoolique du foie

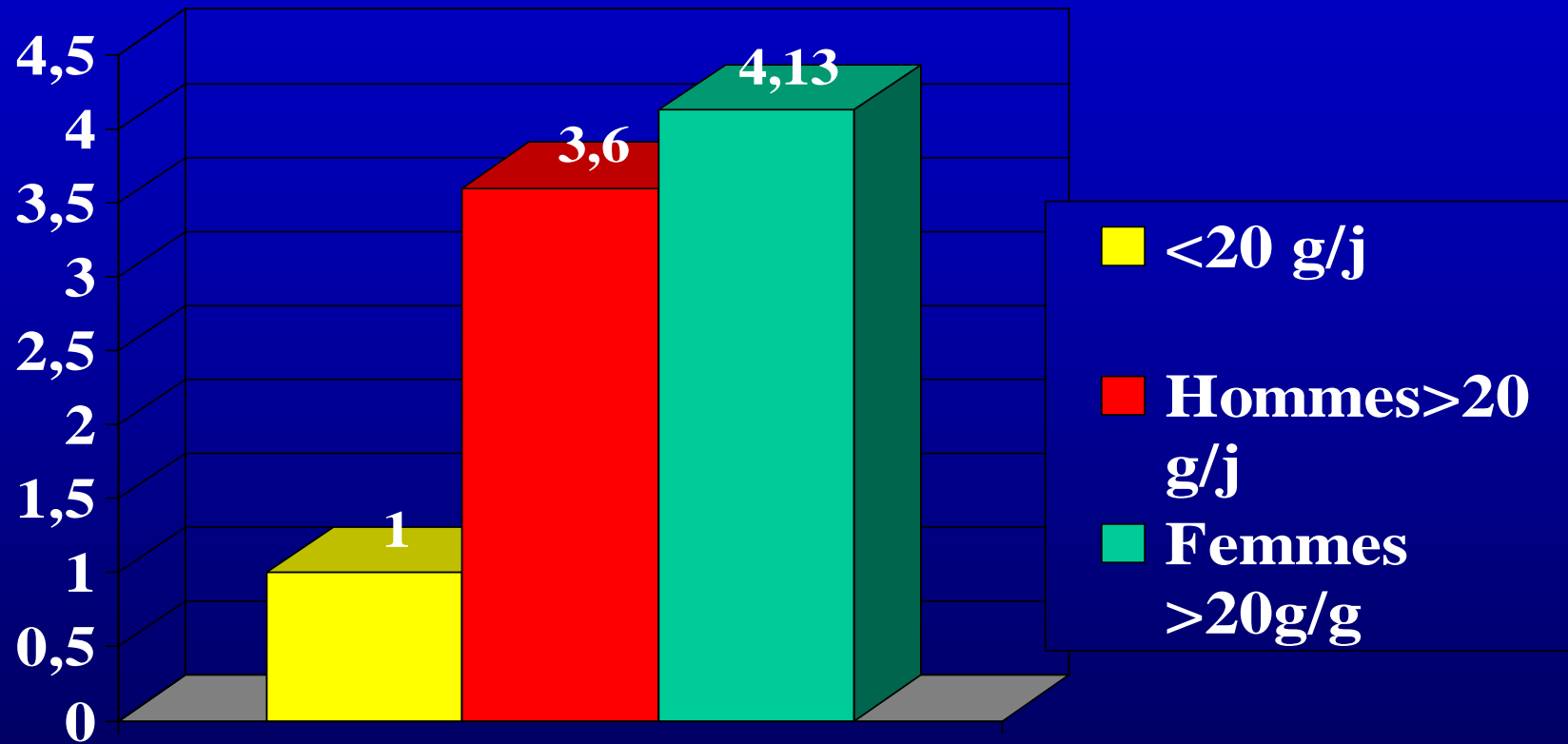
Maladie alcoolique du foie: Progression histologique



HISTOIRE NATURELLE MAF



HISTOIRE NATURELLE MAF



Risque relatif

Tuyns AJ, Esteve J, Pequignot G. Ethanol is cirrhogenic, whatever the beverage. Br J Addict 1984;79:389-393.

Risque relatif de cirrhose en fonction du sexe

<u>Alcool en gramme/jour</u>	<u>Homme</u>	<u>Femme</u>
< 10	1.0	1.0
10-20	1.1	2.9*
20-40	1.4	2.9*
40-60	3.8*	7.3*
60-100	5.9*	--
> 100	9.1*	--

* Augmentation significative du risque de maladie alcoolique du foie

MAF HISTOIRE NATURELLE

Progression histologique chez les buveurs

Signes histologiques	Risque relatif de progression de la fibrose	
<i>Fibrose avec septa</i>	<i>11</i>	<i>p < 0,01</i>
<i>Hépatite alcoolique</i>	<i>5,6</i>	<i>p < 0,01</i>
Fibrose centrolobulaire	5,7	p < 0,05
Stéatose > 60%	1	NS

Marbet UA J Hepatol 1987

MAF HISTOIRE NATURELLE

Progression histologique chez les buveurs

En analyse multivariée :
Hépatite alcoolique et stéatose

- Durée de suivi = 10-13 ans**
- Progression annuelle de la cirrhose = 2%/an**

Sorensen Lancet 1984

MAF HISTOIRE NATURELLE

Progression histologique chez les buveurs

Signes histologiques	Risque relatif de cirrhose	
Stéatose modérée à sévère*	2,62	p<0,001
Inflammation lobulaire	3,84	p<0,001
Inflammation portale	3,26	p<0,001
Corps de Mallory	3,53	p<0,005

Sorensen Lancet 1984

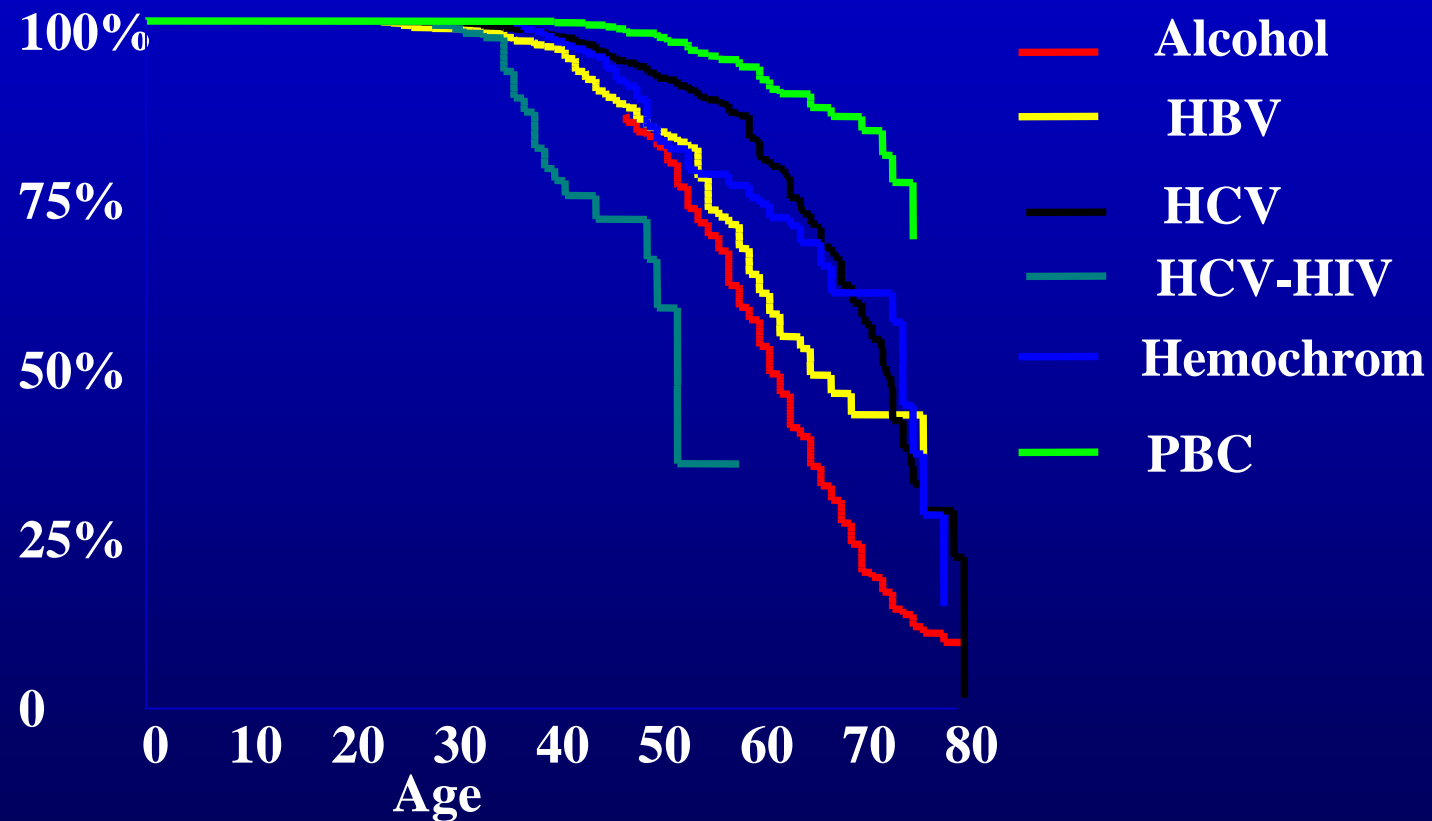
UTILISATION TP Marqueur fibrose

Seuil 85 %

sensibilité 80 %, Spécificité 88 %

	<i>Prévalence 1%</i>	<i>Prévalence 10 %</i>	<i>Prévalence 30 %</i>
VPP	6 %	43 %	74 %
VPN	100 %	98 %	91 %

HISTOIRE NATURELLE MAF

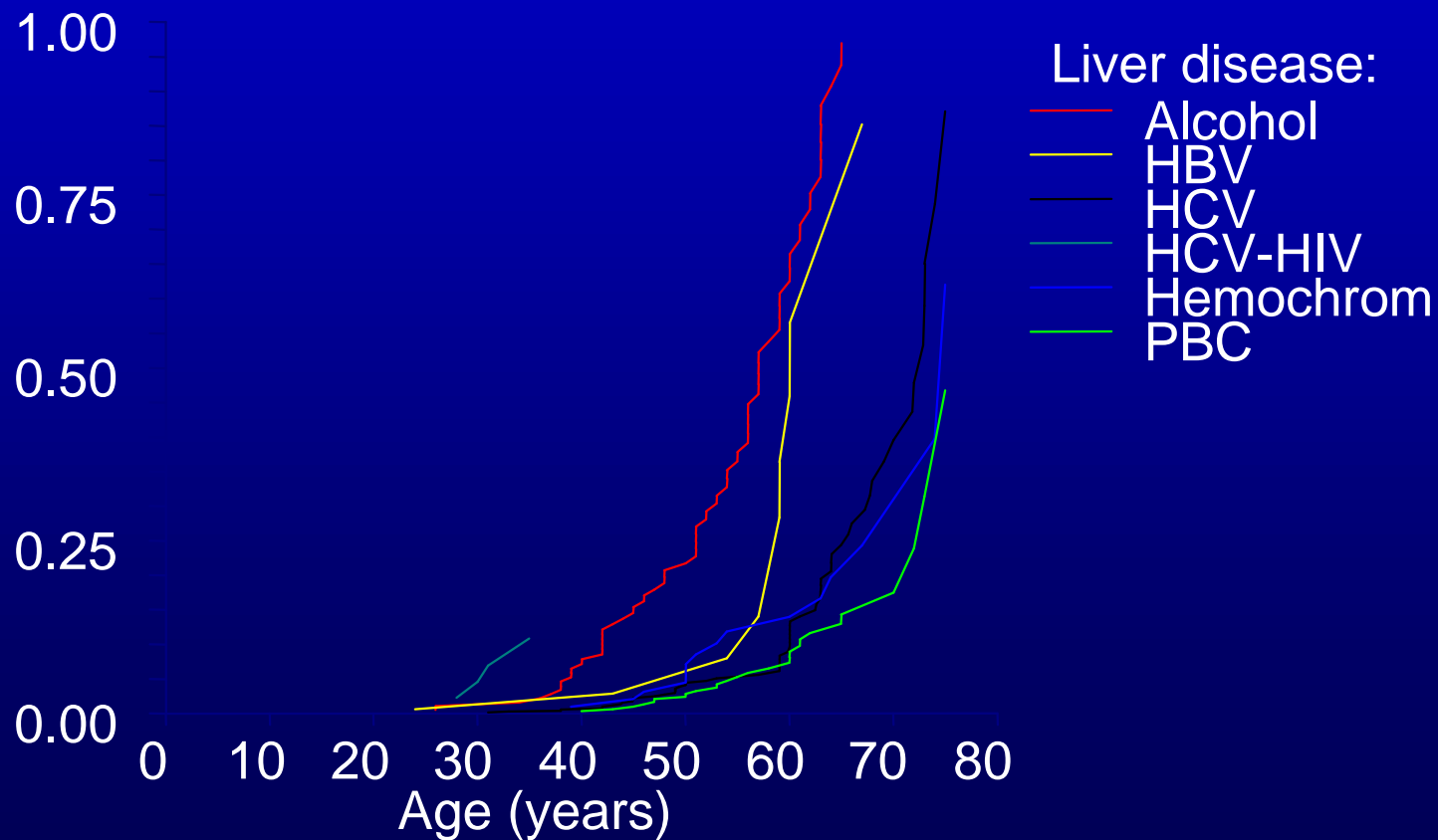


Poynard T, Mathurin P et al. J Hepatol 2002

HCV ET ALCOOL

Histoire naturelle

Transition rates to cirrhosis in females

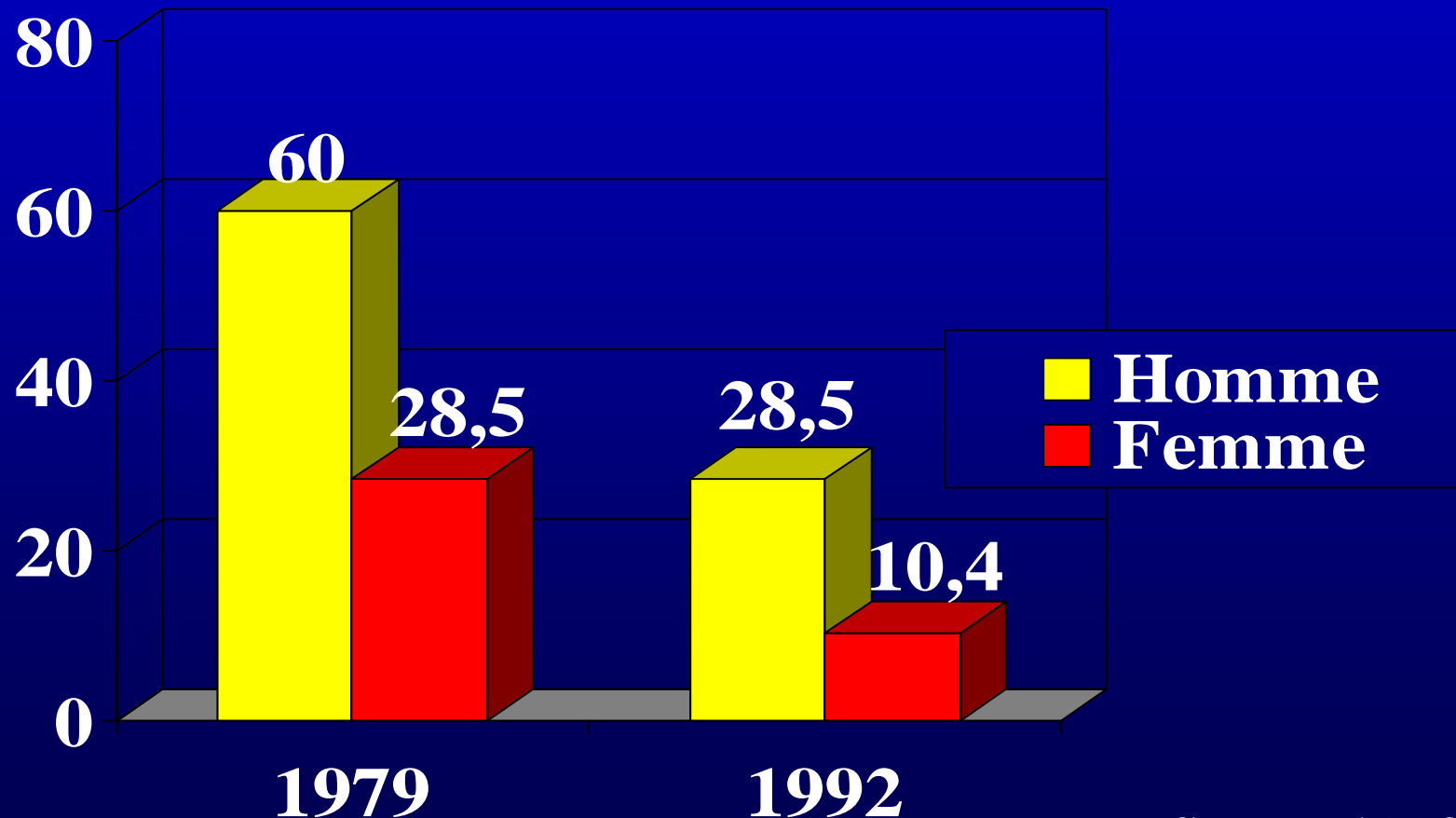


Poynard T, Mathurin P et al J Hepatol 2002

Cirrhose alcoolique

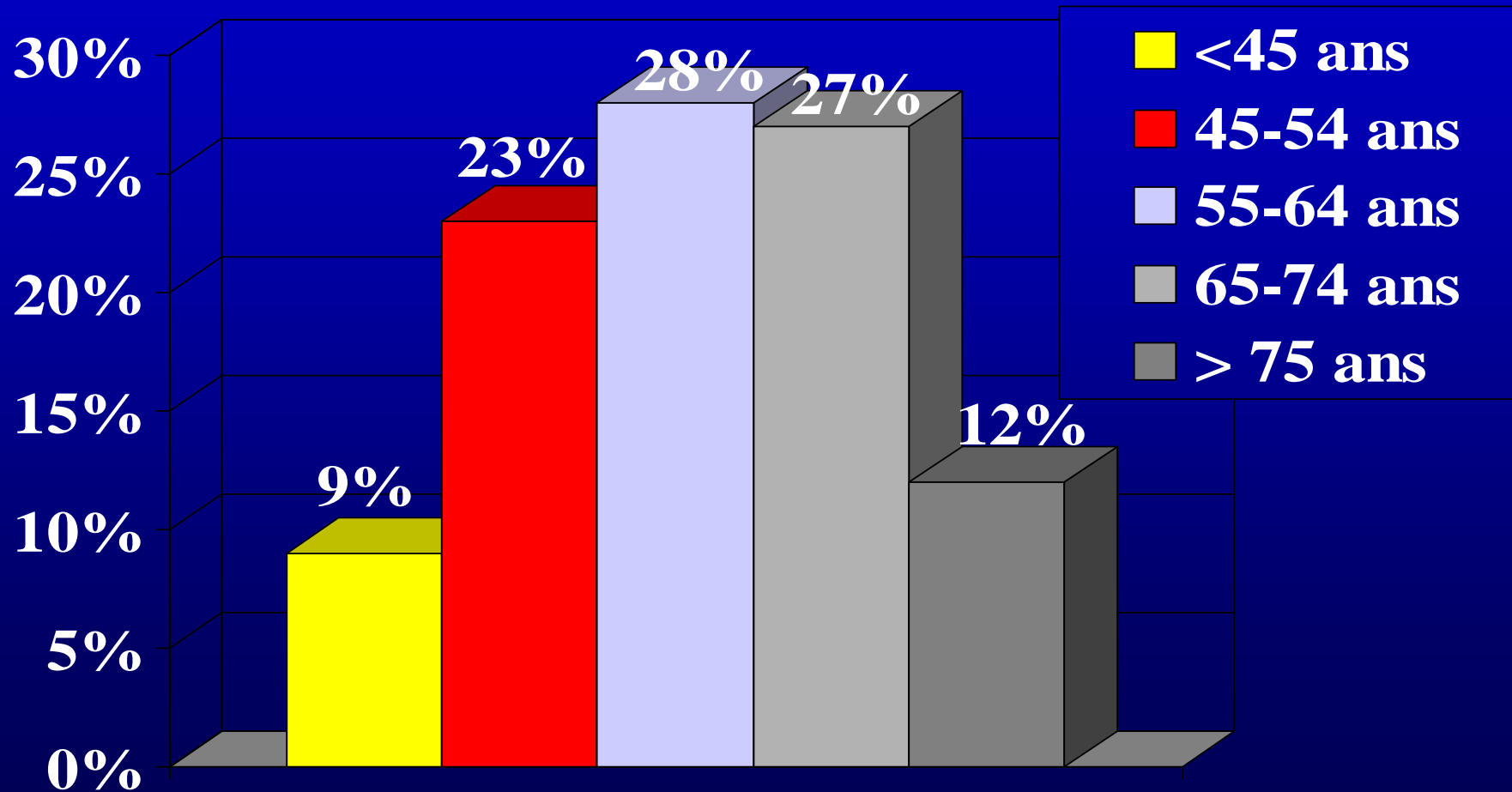
Diminution de la mortalité par cirrhose

Taux de mortalité /100 000 sujets



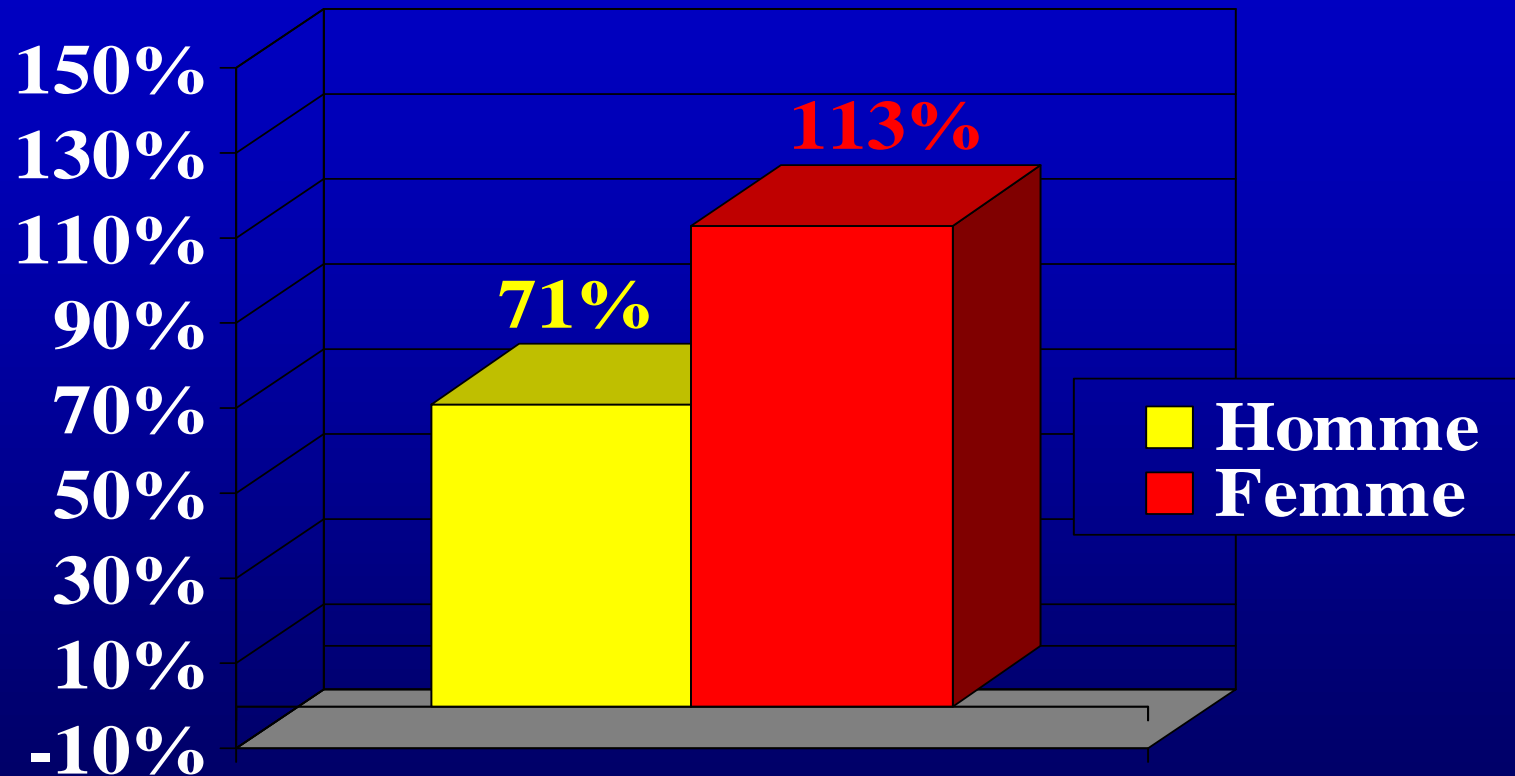
INSERM 1998

Répartition de Mortalité de la Cirrhose alcoolique en fonction tranche d'âge



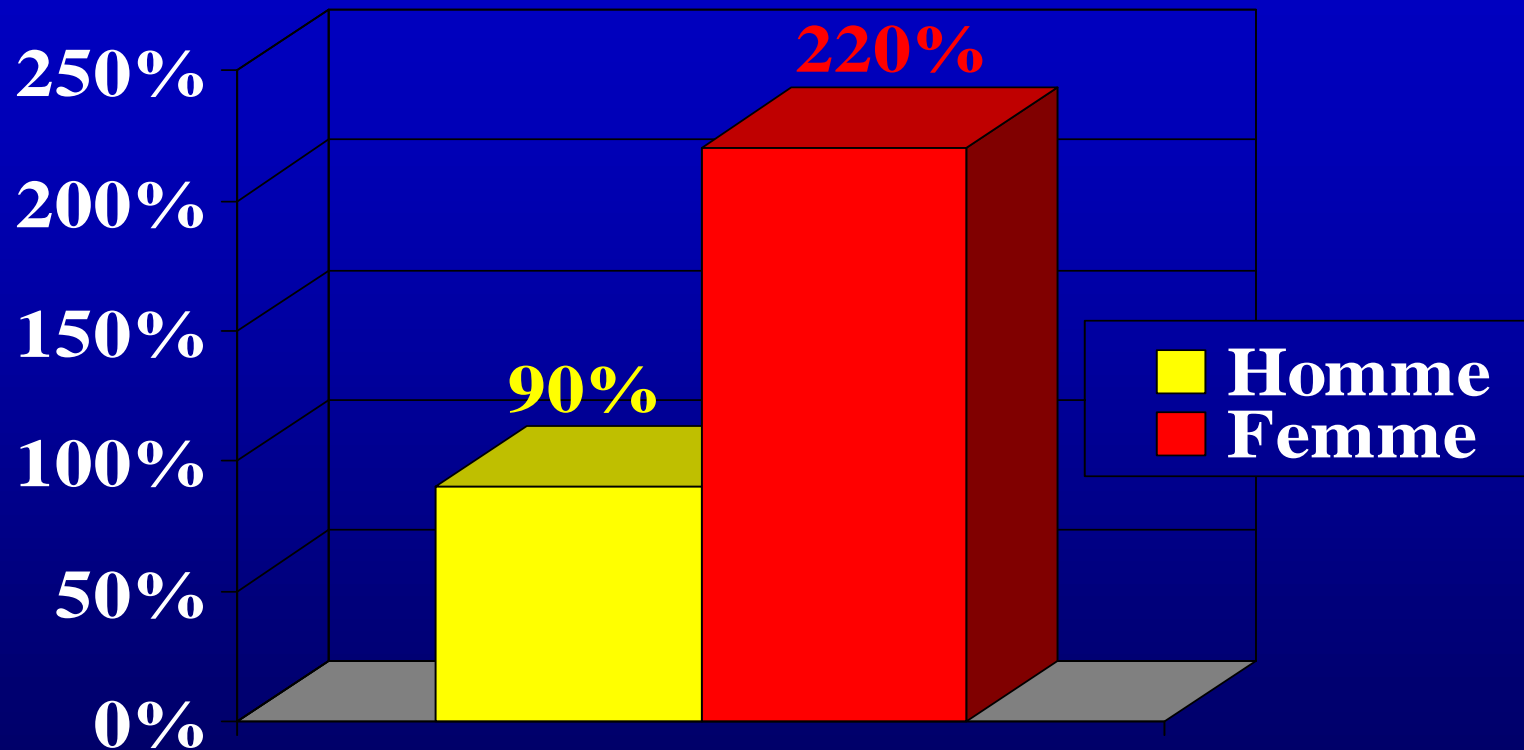
INSERM 1998

Cirrhose alcoolique un enjeu de santé publique du Nord Pas-de-Calais



**Augmentation de l'indice
comparatif de mortalité
attribuable à l'alcool**

Cirrhose alcoolique un enjeu de santé publique du Nord Pas-de-Calais

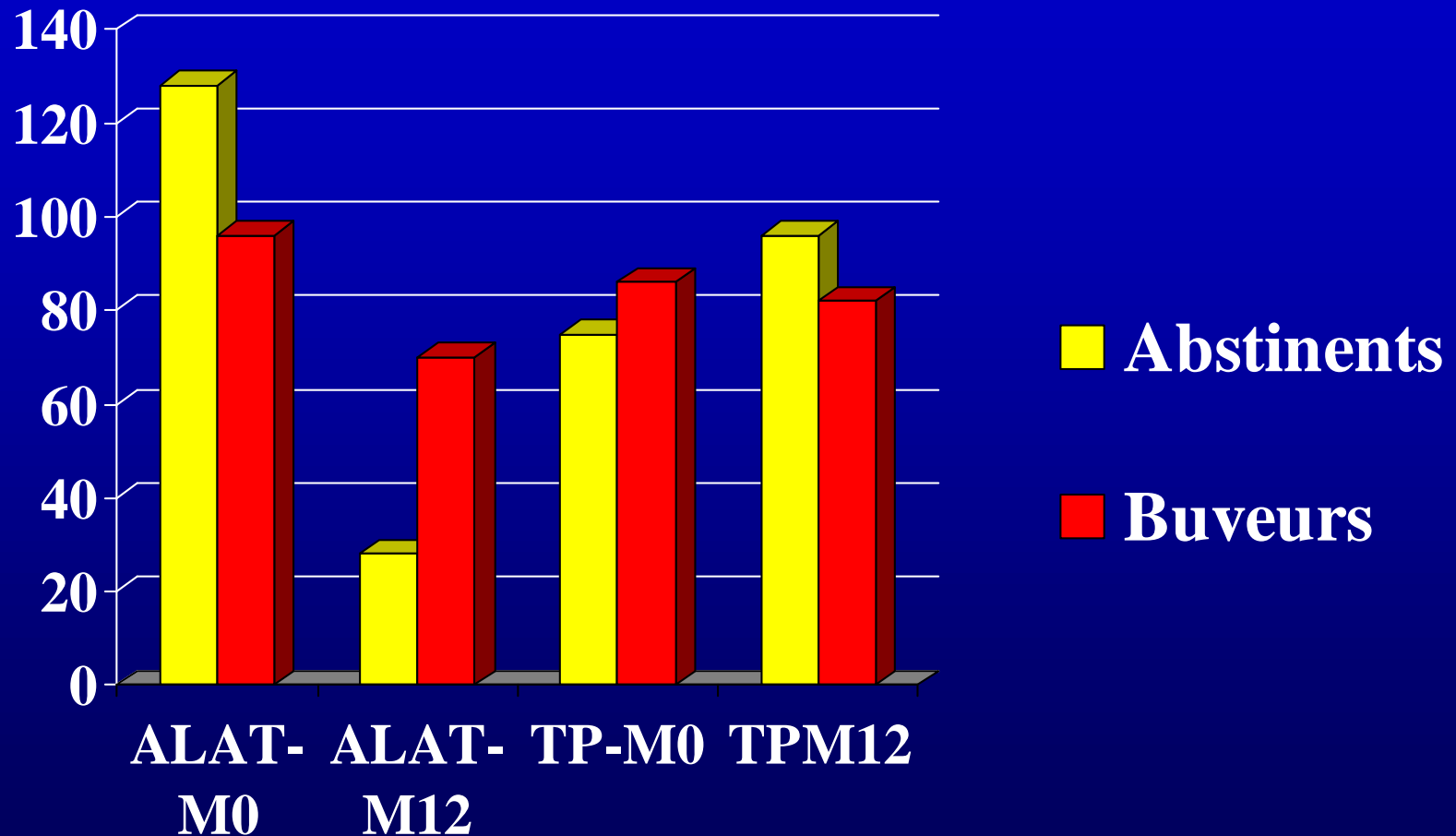


**Augmentation du ratio
standardisé de mortalité
(RSM) attribuable à l'alcool**

L'ABSTINENCE EST ELLE UTILE DANS LA MALADIE ALCOOLIQUE DU FOIE ?

ABSTINENCE

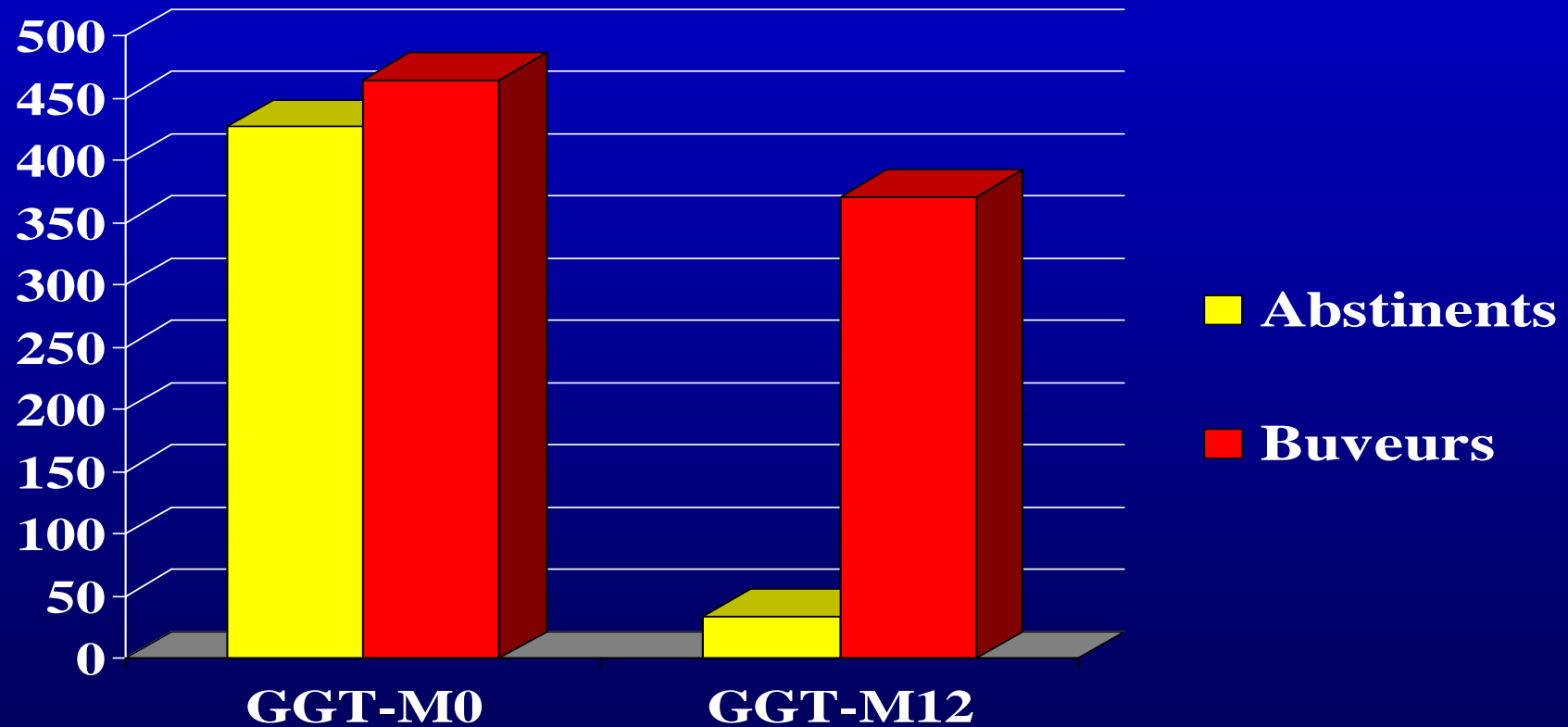
Hépatite Alcoolique



Pares J Hepatol 1986

ABSTINENCE

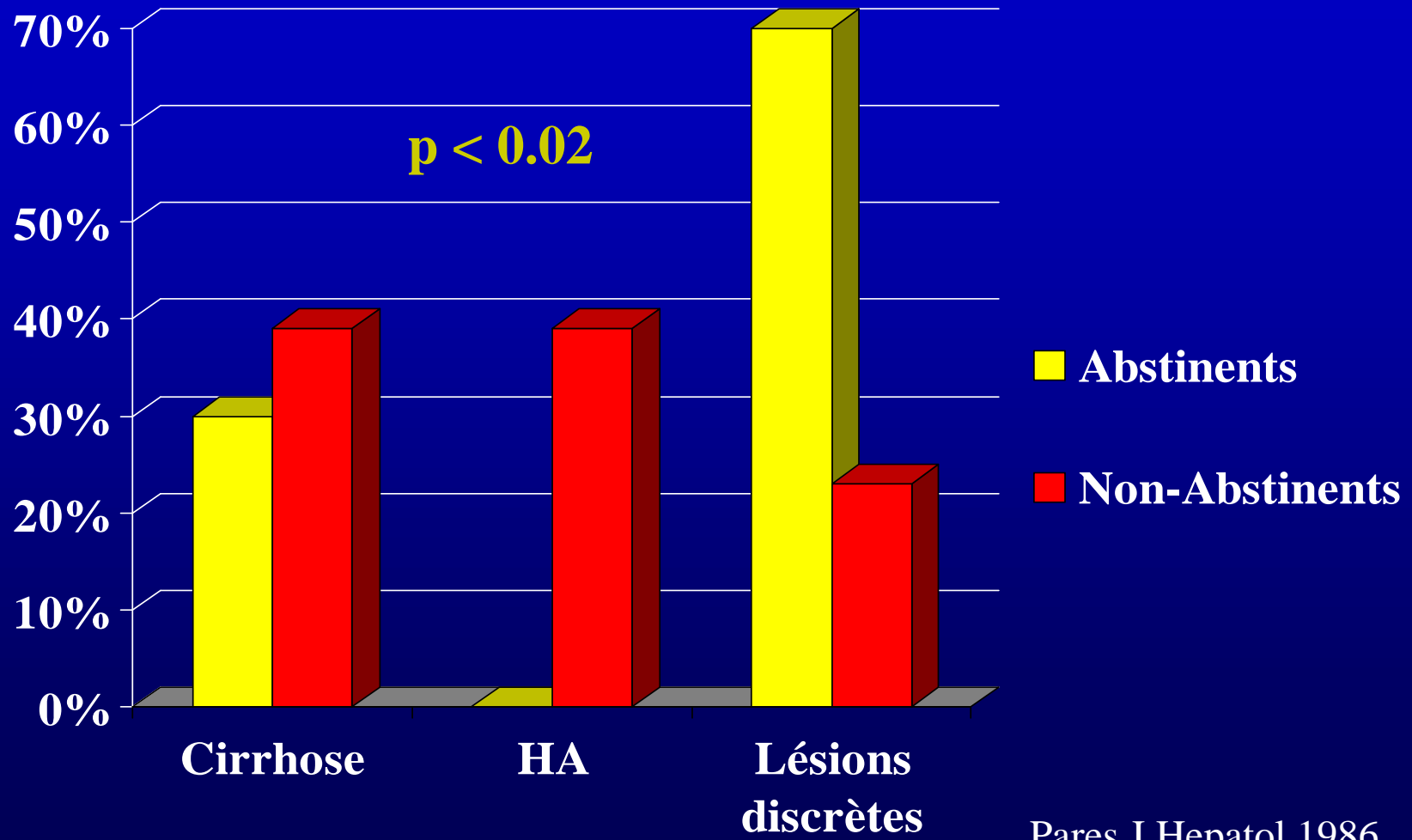
Hépatite Alcoolique



Pares J Hepatol 1986

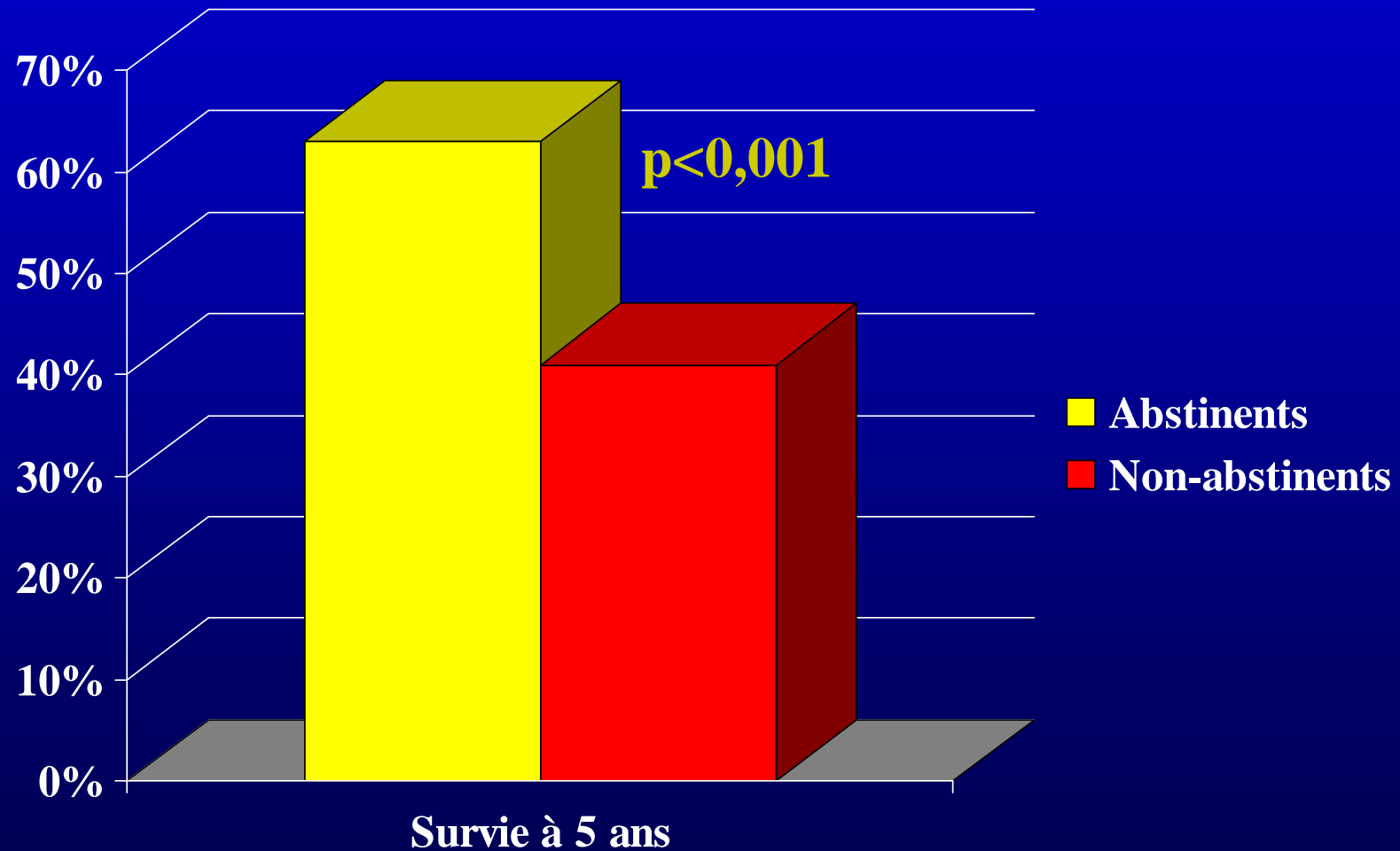
ABSTINENCE

Progression Histologique



ABSTINENCE ET SURVIE

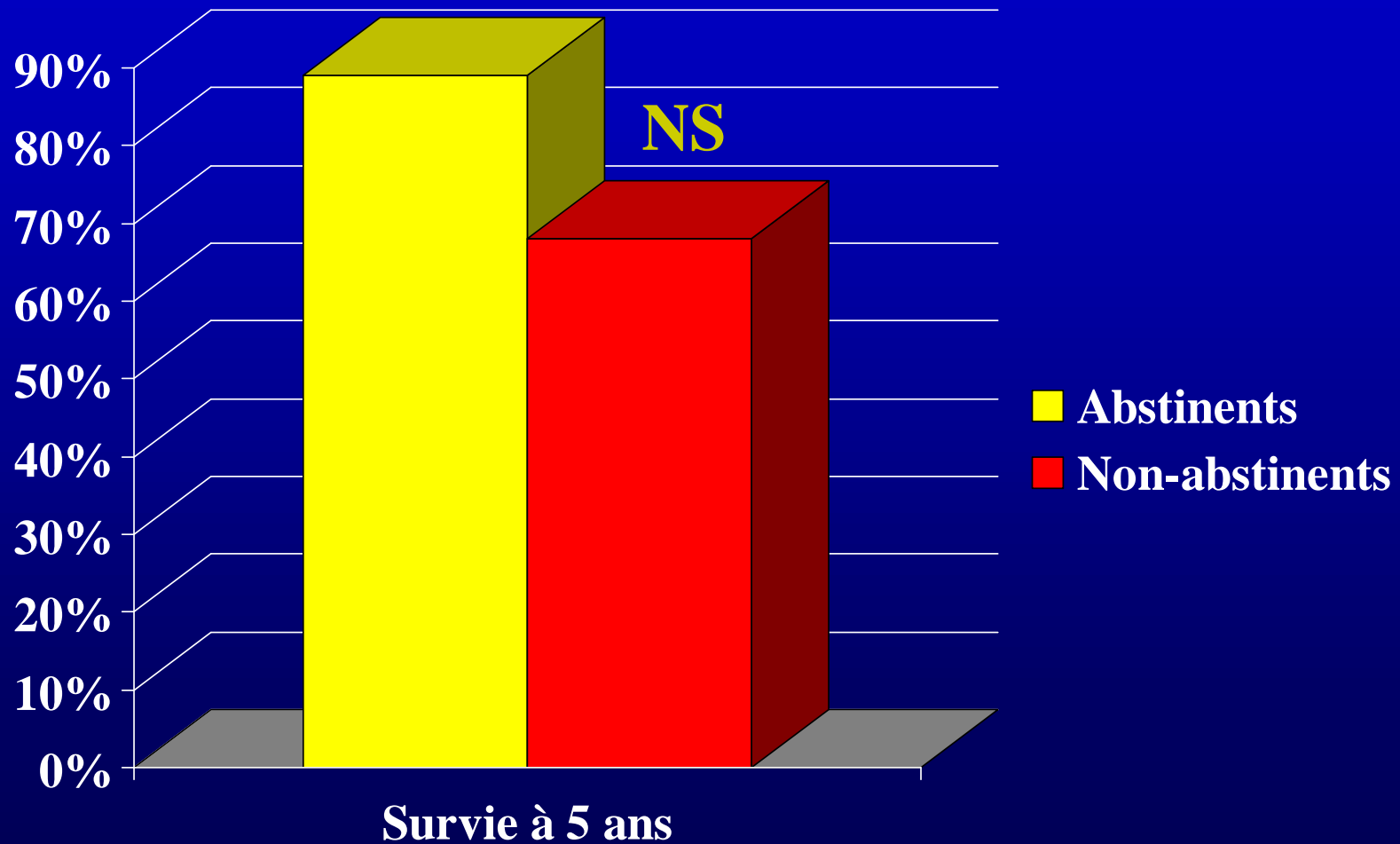
Cirrhose alcoolique



Powell Am J Med 1968

ABSTINENCE ET SURVIE

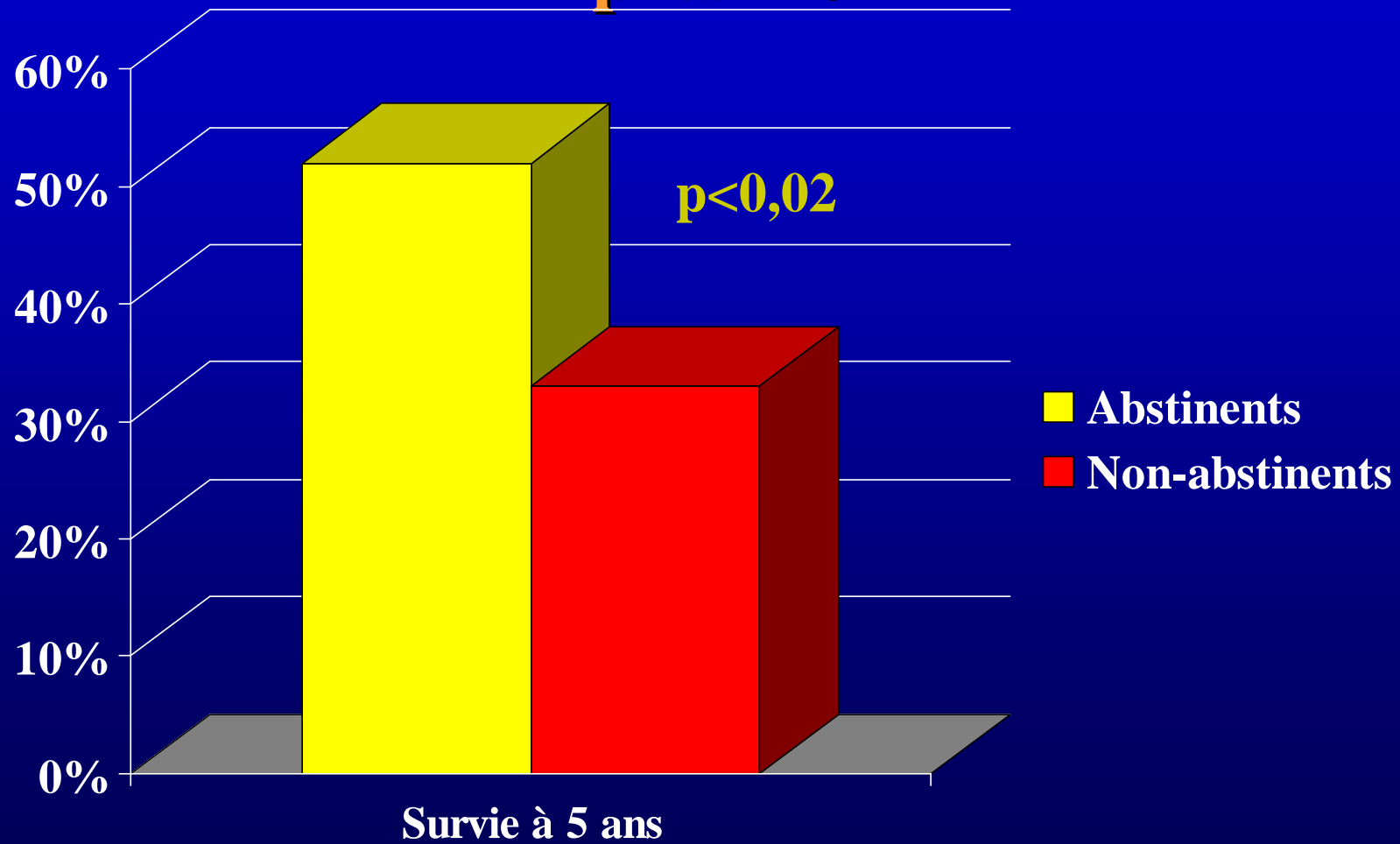
Cirrhose alcoolique compensée



Powell Am J Med 1968

ABSTINENCE ET SURVIE

Après DOA

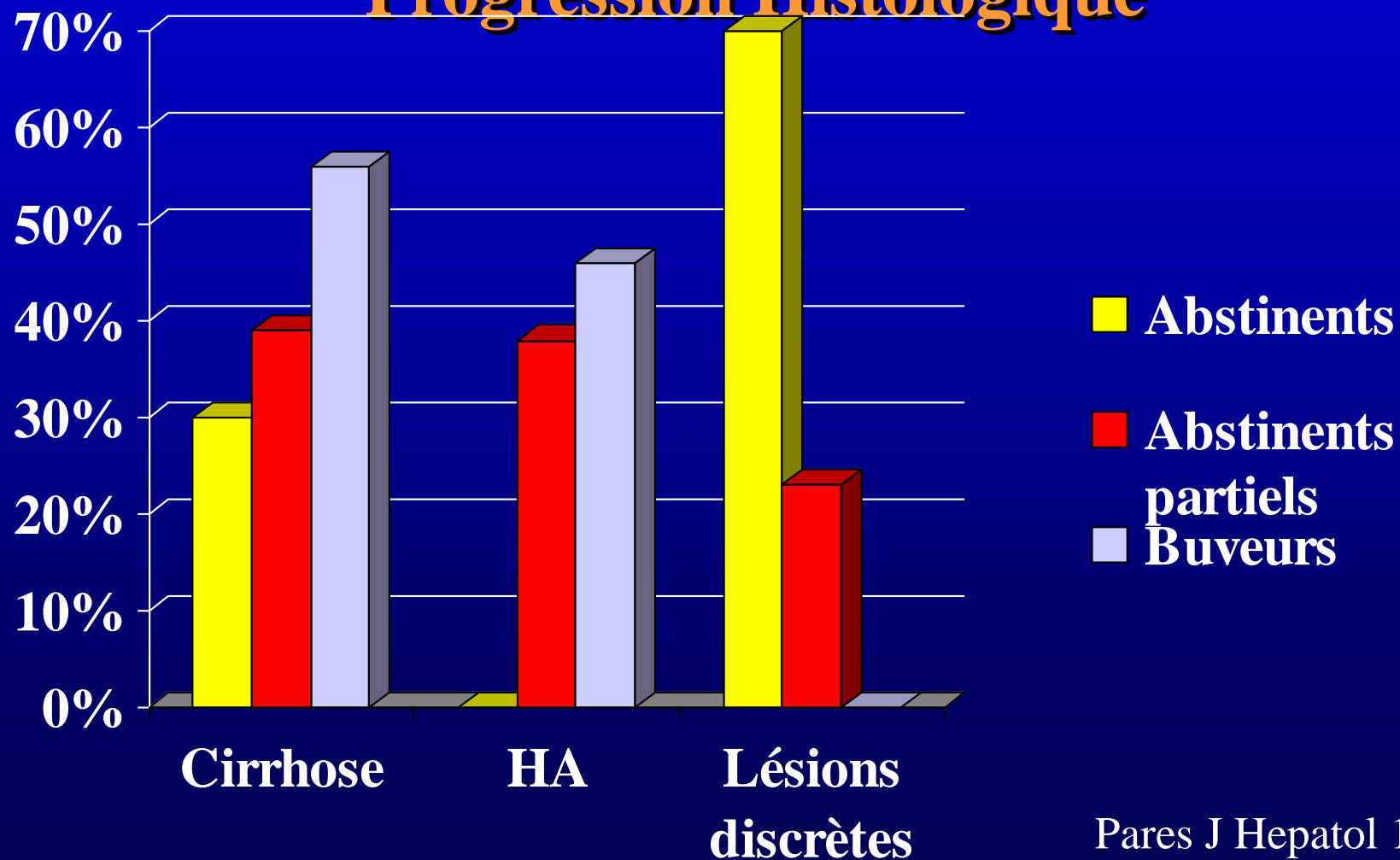


Powell Am J Med 1968

ABSTINENCE

Complète ou partielle?

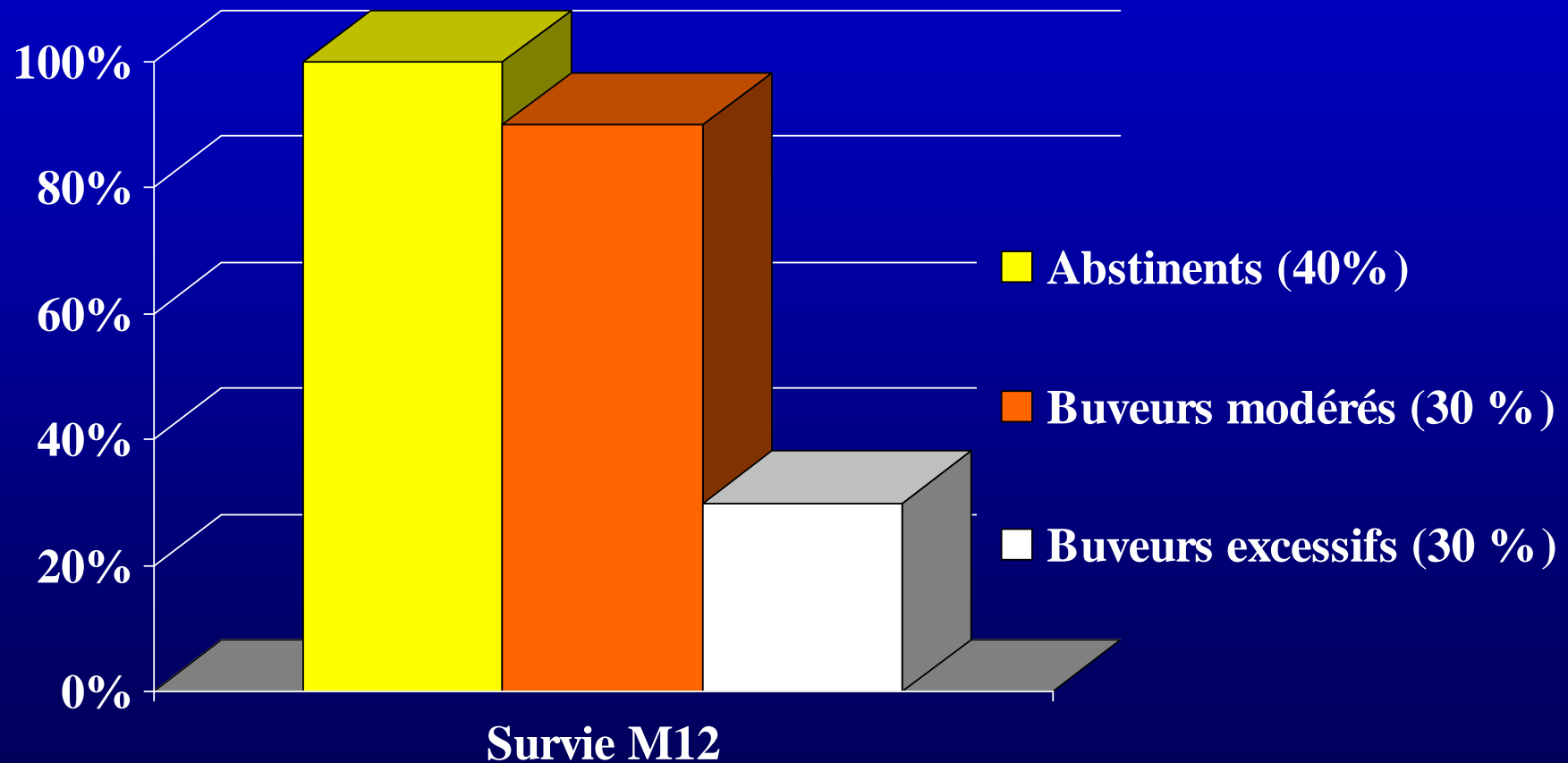
Progression Histologique



Pares J Hepatol 1986

ABSTINENCE ET SURVIE : COMPLETE ou PARTIELLE ?

Première DOA



Borowsky Gastroenterology 1981

ABSTINENCE ET SURVIE : COMPLETE ou PARTIELLE ? Première DOA

90 % des décès liés à MAF dans le groupe buveurs excessifs
30 % Hemorragie digestive
60 % Insuffisance hépatique

Borowsky Gastroenterology 1981

TRAITEMENT DE LA MALADIE ALCOOLIQUE GRAVE:

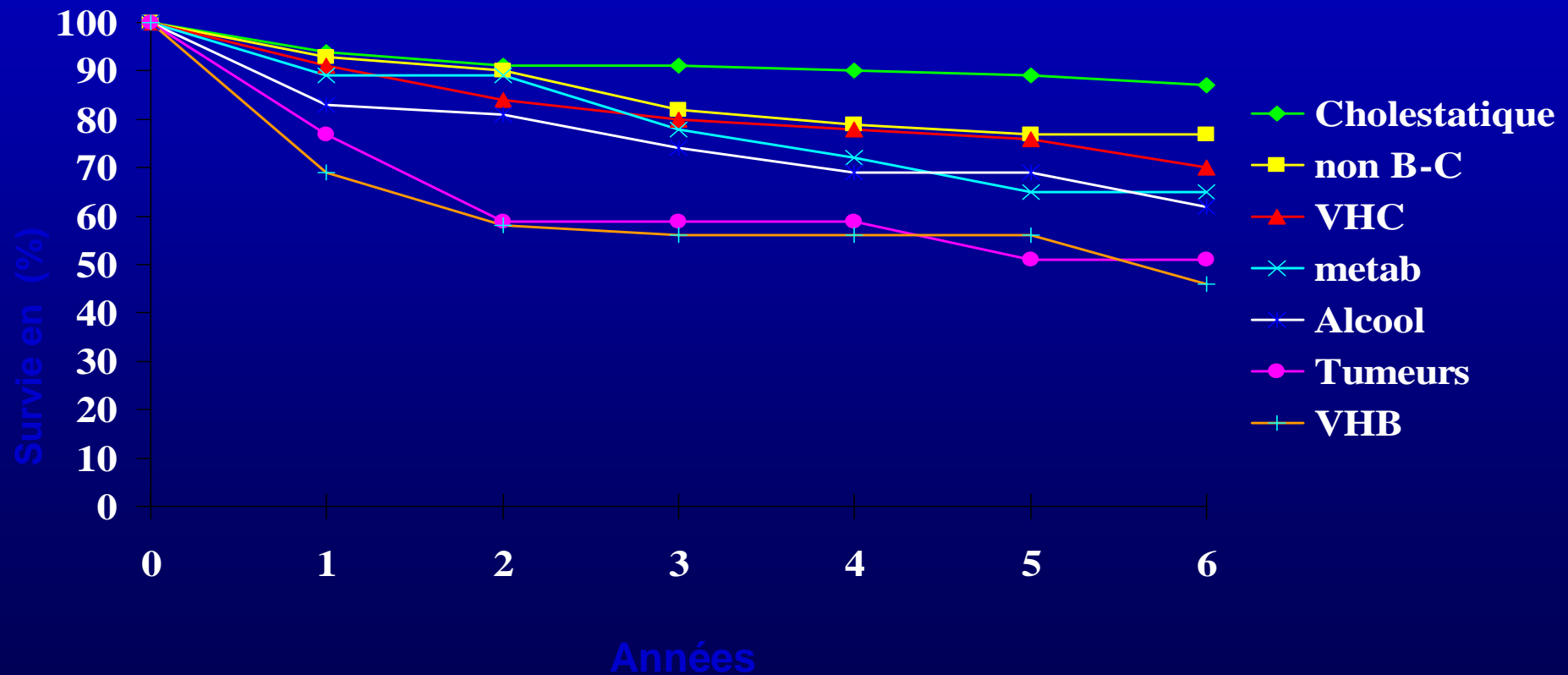
**Quelle est la place de la transplantation
hépatique?**

Historique de la transplantation hépatique

- 1950's Expérimentation animale
- 1963 Première TPH - T.E. Starzl
- 1967 Premières survies prolongées
- 1979 Introduction de la cyclosporine
- 1982 Anastomose latérale cavo-cave
- 1983 Conférence de consensus du NIH
- 1990 Introduction du tacrolimus
- 1992 Première xénotransplantation
(babouin=> homme)



Survie en fonction étiologie

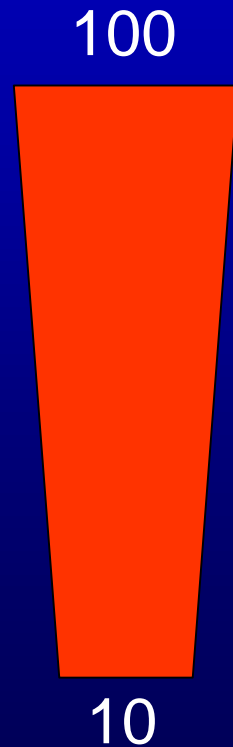


« BEAUCOUP D'APPELES ET PEU D'ELUS

! »

(9 000 décès/an par CA et 300 TH/an)

POURQUOI ?

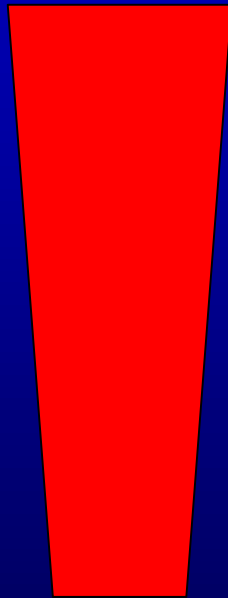


TH non envisagée pour de nombreux malades:

- décès rapide après une première complication
- survivants à une première complication, perdus de vue, jusqu'à la phase terminale
- alcoolo-dépendance majeure non contrôlée
- contre-indications absolues

CONTRE-INDICATIONS A LA TH

10



- Atteinte viscérale irréversible (rein, cœur, poumon, cerveau...).
- Cancer en évolution (excepté CHC).
- Psychose chronique.
- Age \geq 65 ans, ou âge physiologique dissuasif.
- Infection chronique VIH, VHB et VHC.

4

4% des 9000 candidats potentiels: les aristocrates de la CA !

CRITERES USUELS DE SELECTION

- ❑ *Gravité de la cirrhose:*
 - ascite réfractaire ou ascite infectée
 - hémorragie par HTP non contrôlable...
 - survenue d'un syndrome hépato-rénal
 - Survenue d'un carcinome hépatocellulaire
 - Index pronostics: score C de Pugh, modèle Bécère, MELD ?

- ❑ *Abstinence six mois avant la TH.*

- ❑ *Nombreux critères subjectifs non validés: contexte social, familial, psychologique...*

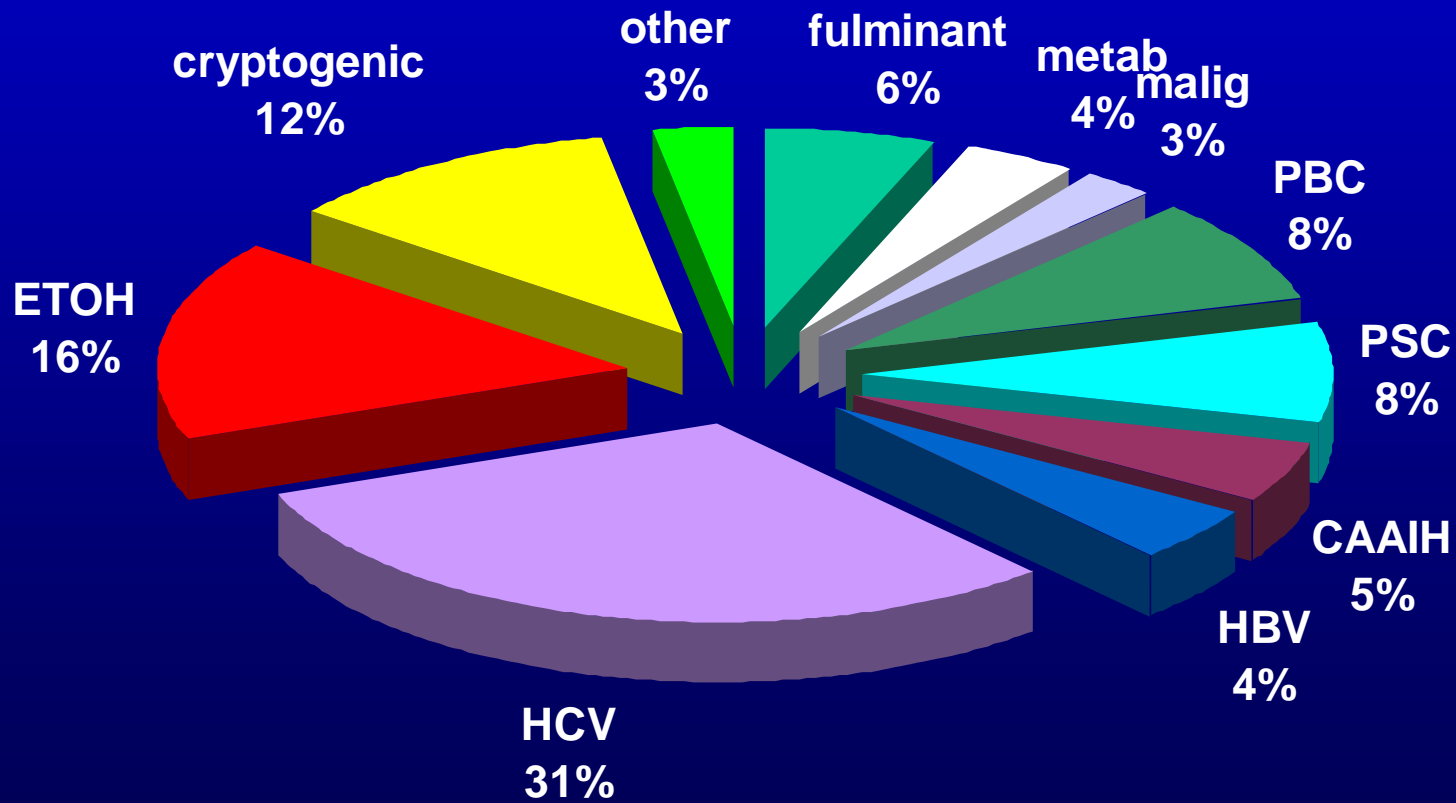
QUAND SELECTIONNER LES PATIENTS POUR LA TH ?

- Pas trop tard (ex : patients Pugh C end-stage)
 - ↗ mortalité sur liste d 'attente*
 - ↗ morbidité et mortalité après TH
- Pas trop tôt : intérêt de la TH non démontré en terme de survie pour patients Pugh B
 - Une étude par modélisation
 - Une étude randomisée: TANSCIAL

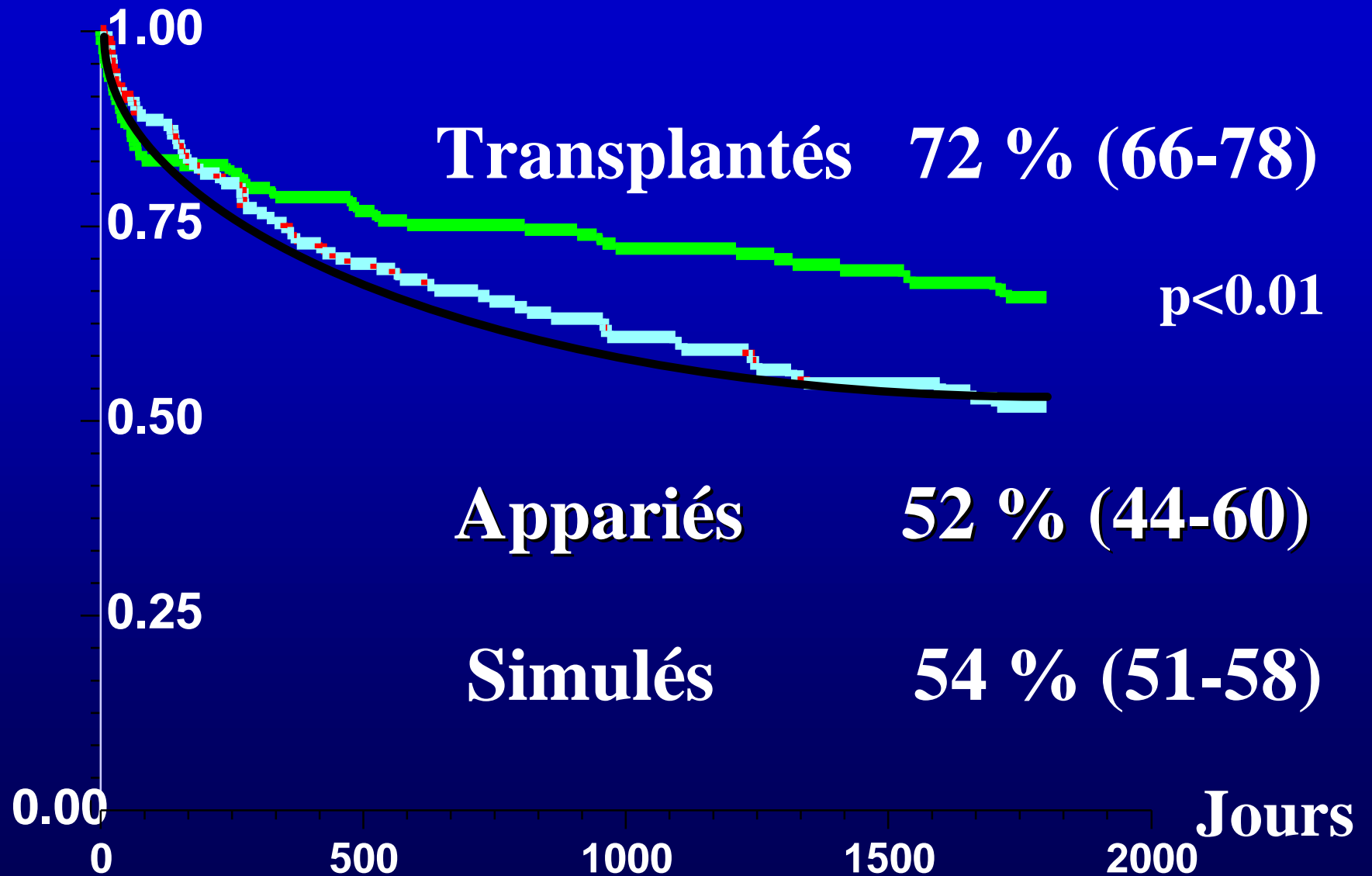
* 100 en 2003, données EFG

Etiologies TPH

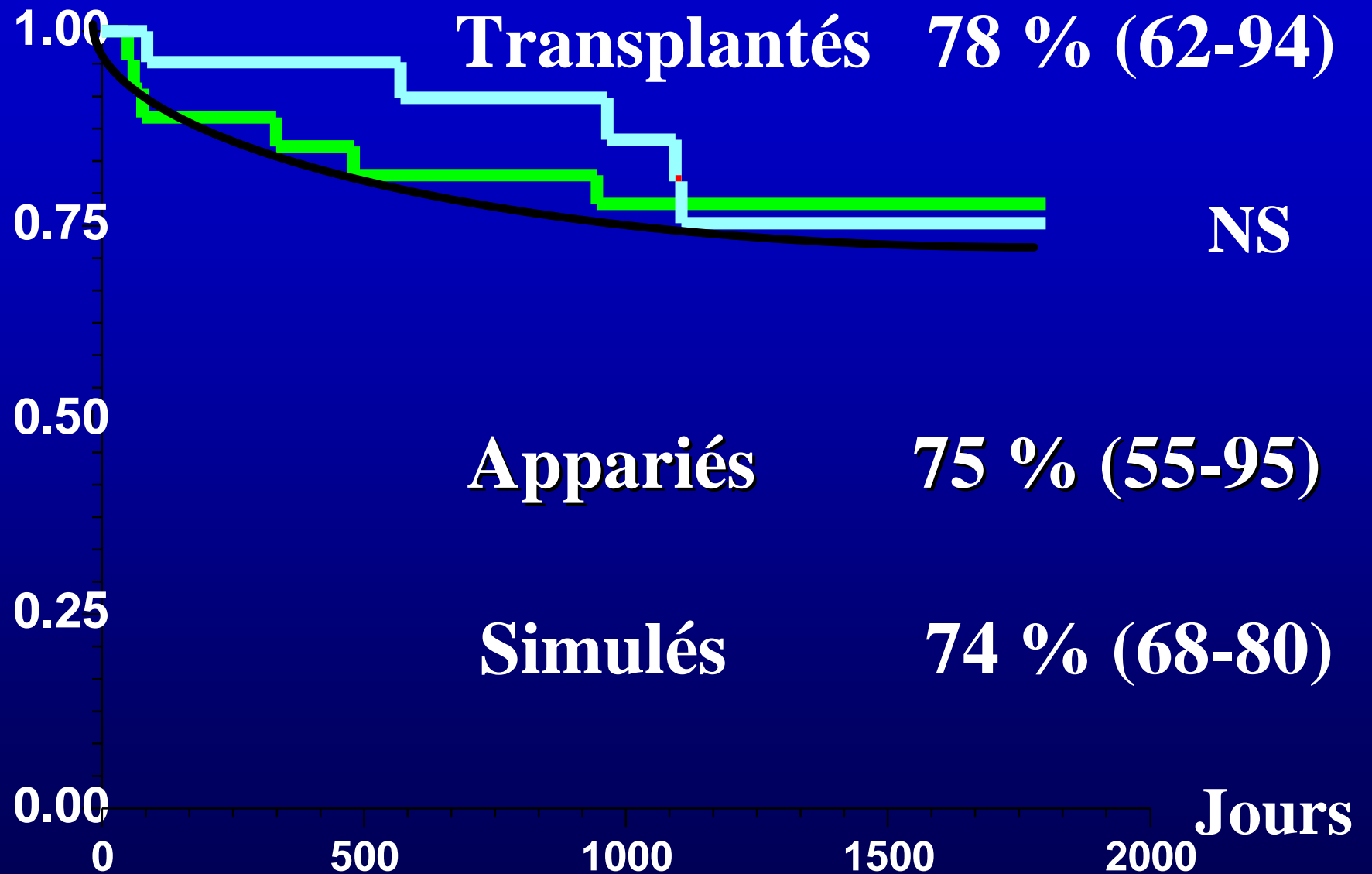
(Rapport UNOS 2001)



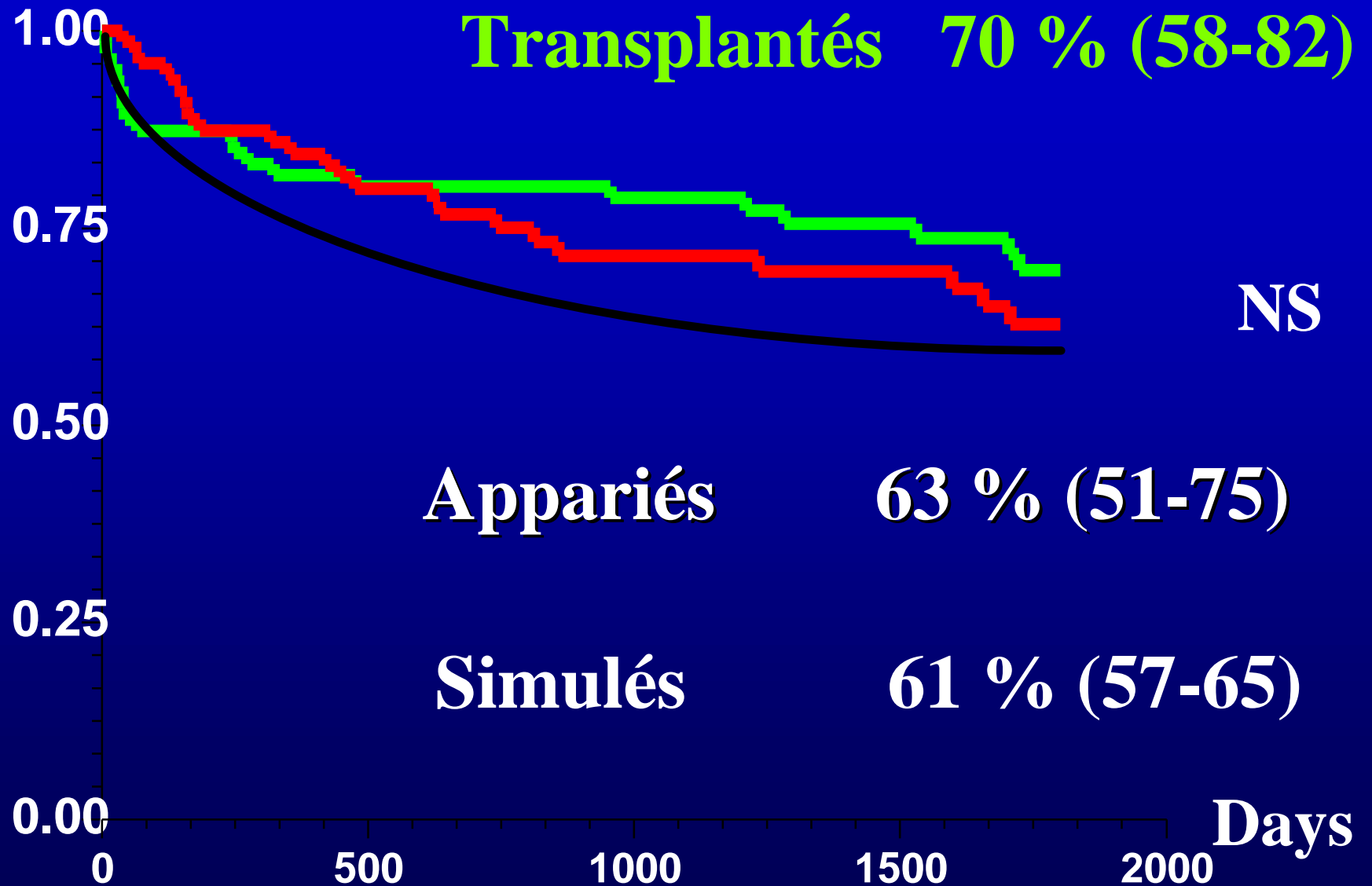
SURVIE GÉNÉRALE



SURVIE CHILD-PUGH A5-A7

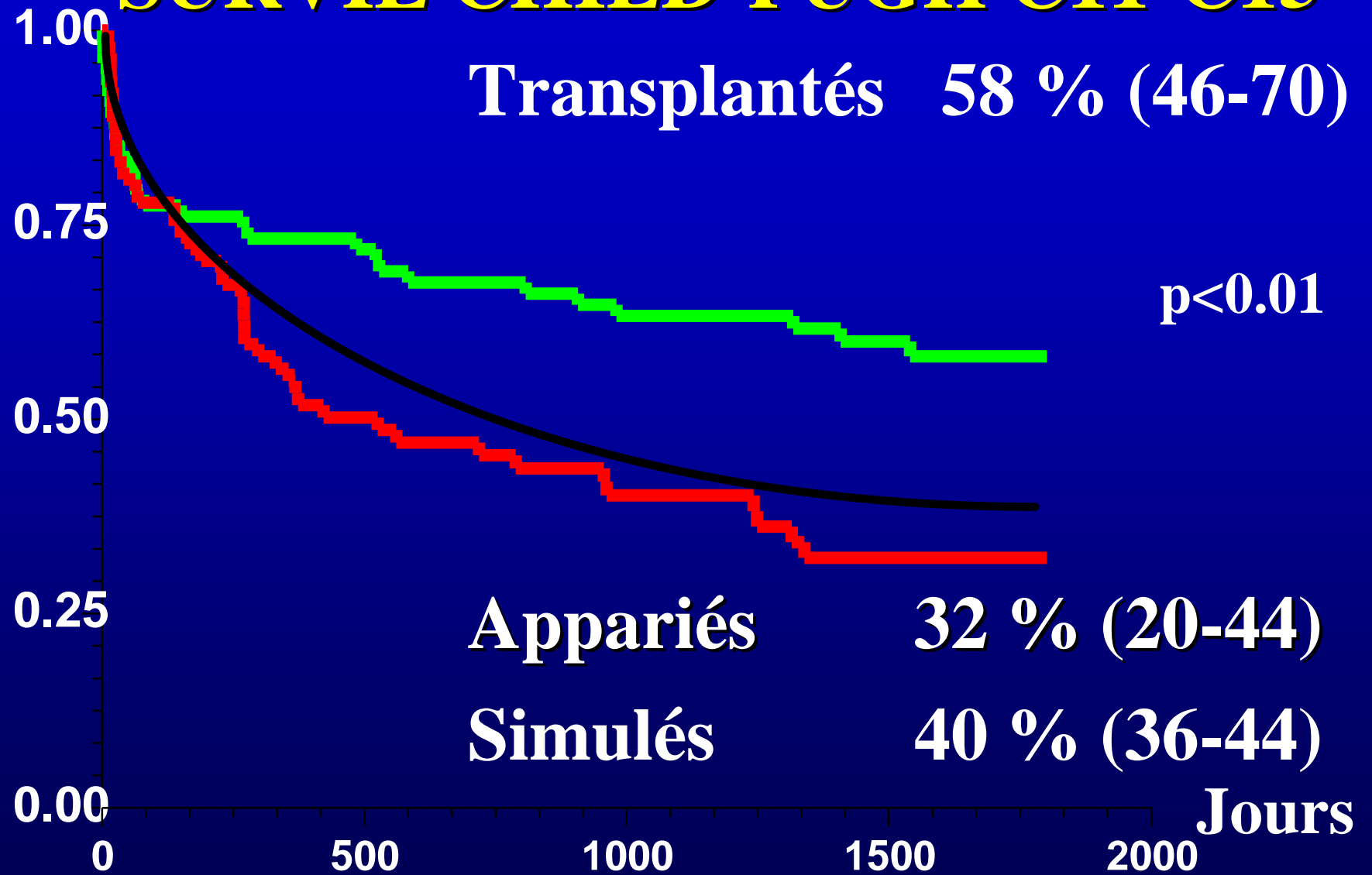


SURVIE CHILD-PUGH B8-B10



SURVIE CHILD-PUGH C11-C15

Transplantés 58 % (46-70)



ANALYSE MULTIVARIÉE EFFET TRANSPLANTATION SUR LA SURVIE: risque relatif

- Transplantation 1.5 $p=0.02$
- Score Béclère 2.0 $p<0.0001$
- Transplantation 1.6 $p=0.008$
- Pugh score 1.2 $p<0.001$

FACTEURS PRONOSTIQUES POTENTIELS:

sans valeur pronostique indépendante

- **indication de la transplantation,**
- **expérience du centre**
- **année de l'inclusion**
- **abstinence alcoolique avant et après l'inclusion**

RÉSUMÉ

- **La transplantation augmente la survie à 5 ans des sujets avec cirrhose alcoolique:
72 vs 52 %**
- **Particulièrement chez les sujets avec une cirrhose sévère: 56 vs 32 %**
- **Parmi les sujets avec une cirrhose moins sévère le bénéfice relatif n'est pas significatif**

CONCLUSION

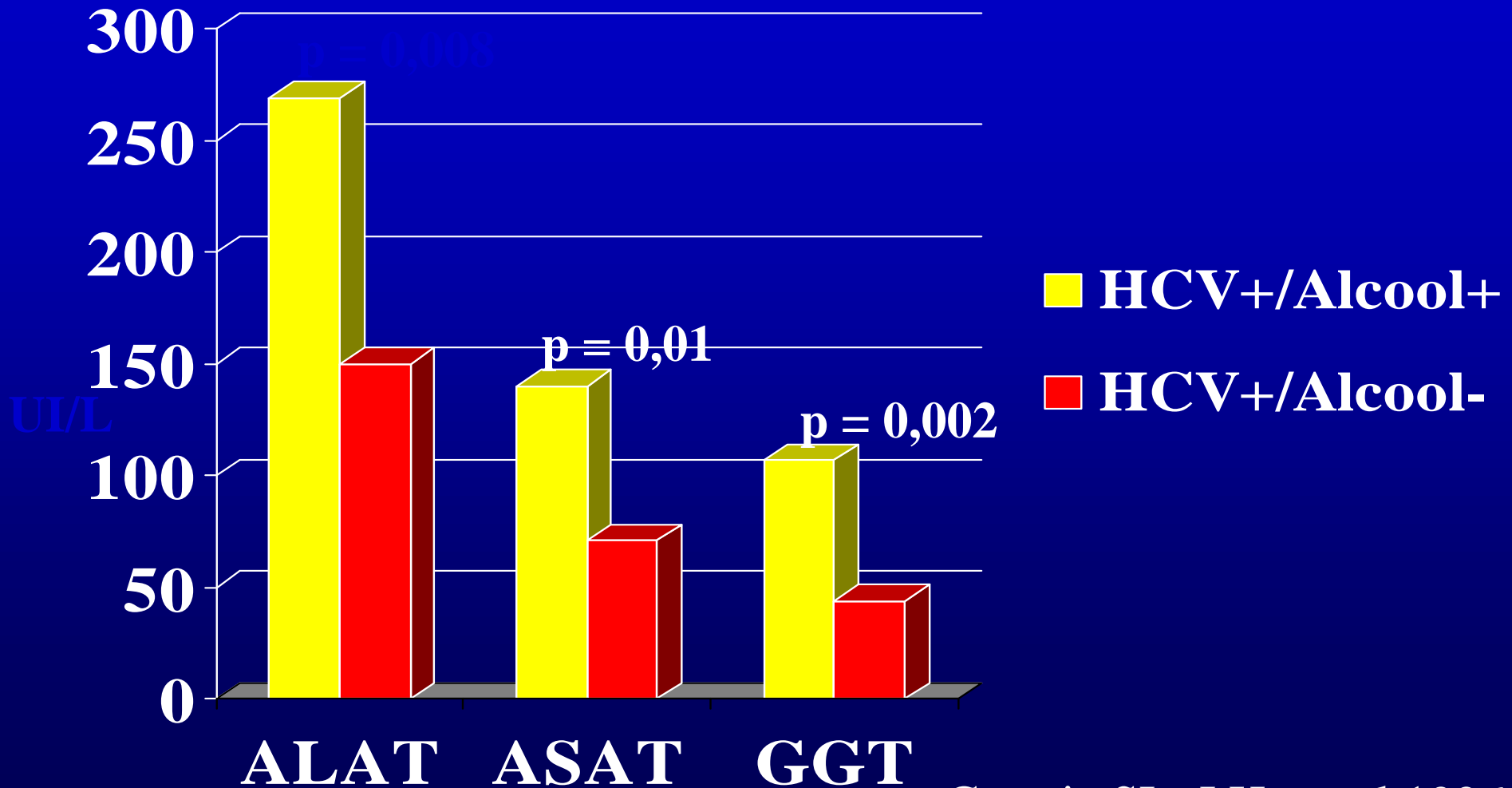
**Patients avec cirrhose alcoolique sévère
doivent être transplanté**

ALCOOL ET VIRUS C

Une relation synergique délétère

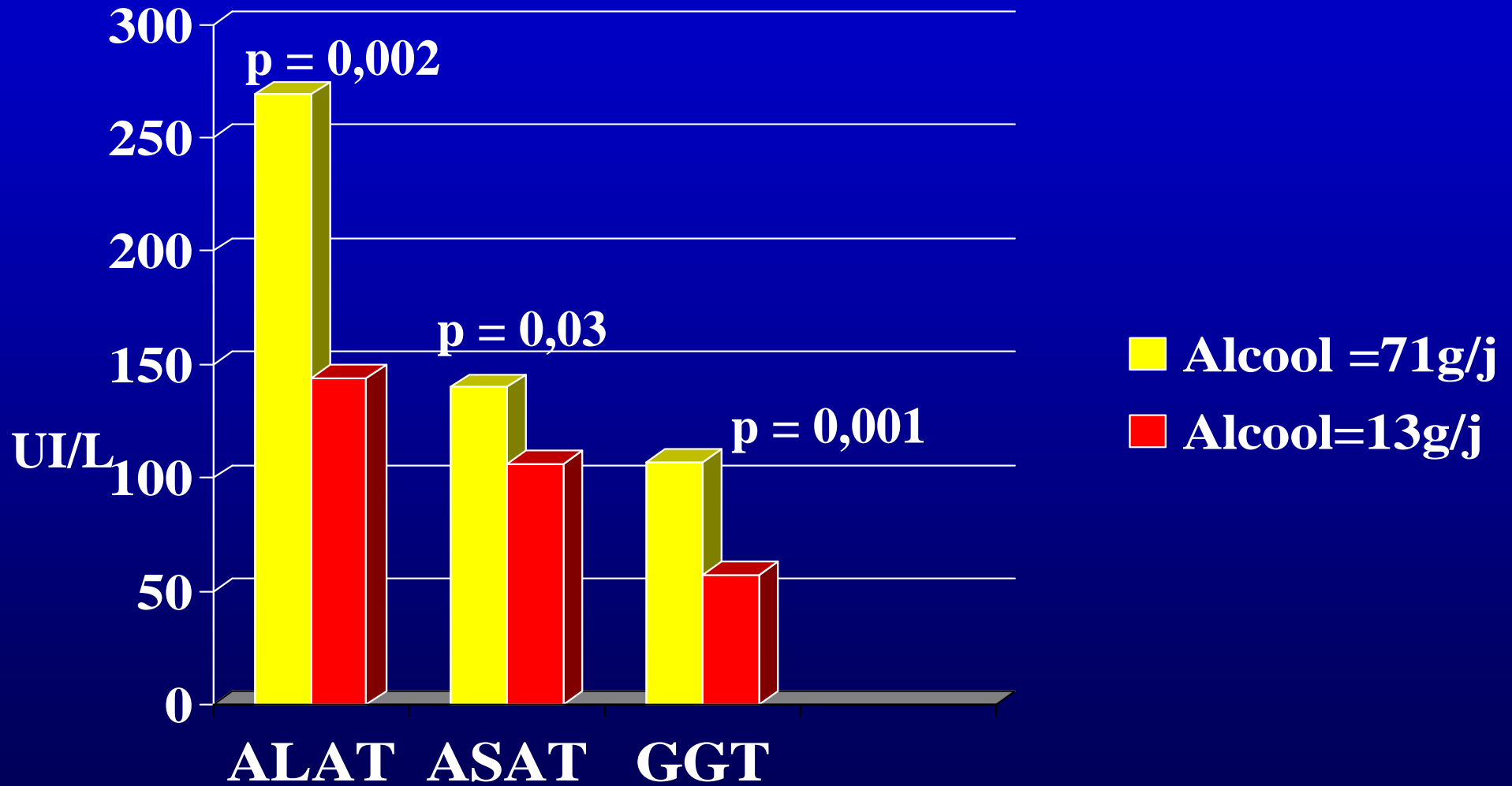
ALCOOL ET HCV

Marqueurs biologiques



Cromie SL, J Hepatol 1996

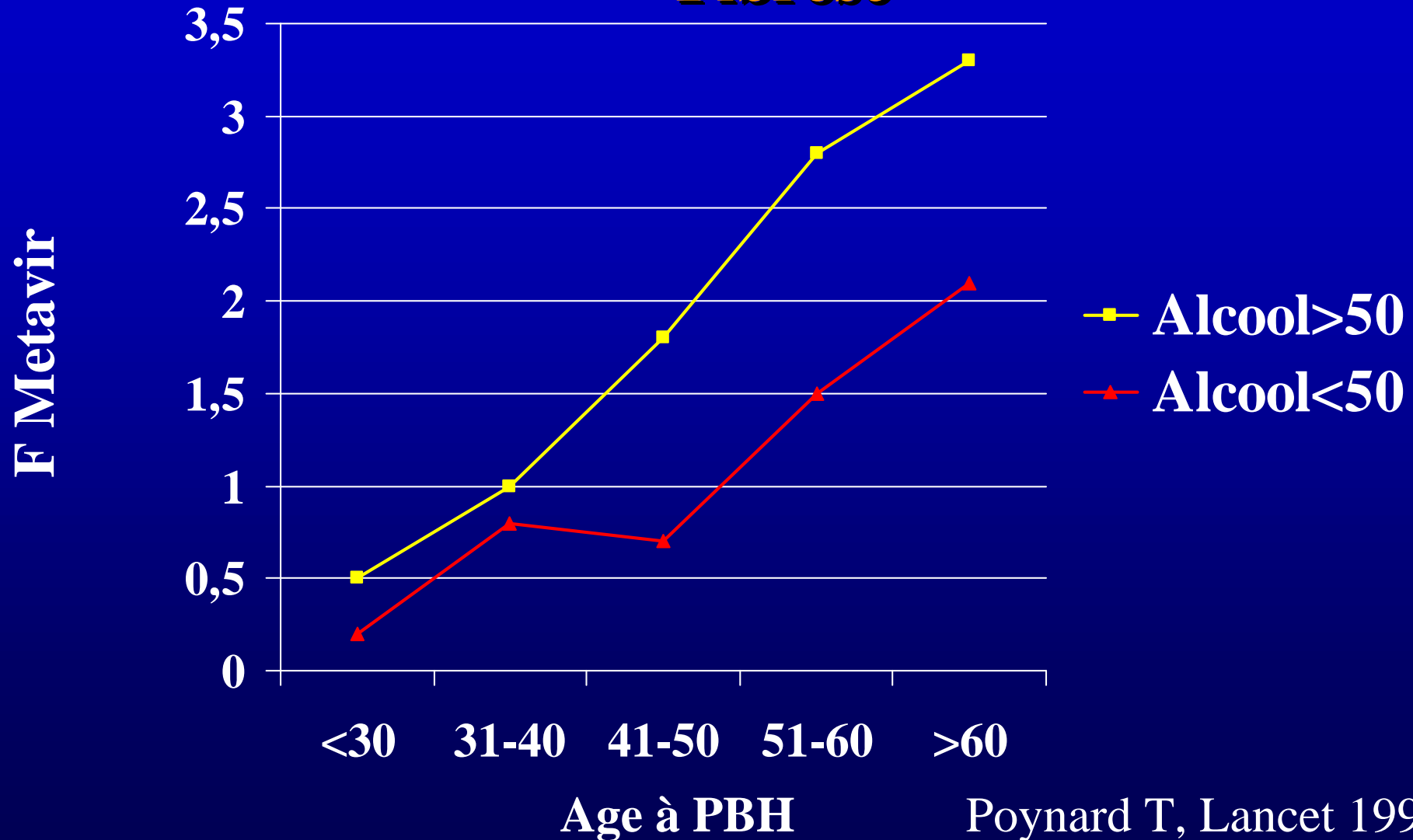
ABSTINENCE ET HCV



Cromie SL, J Hepatol 1996

HCV ET ALCOOL

Fibrose



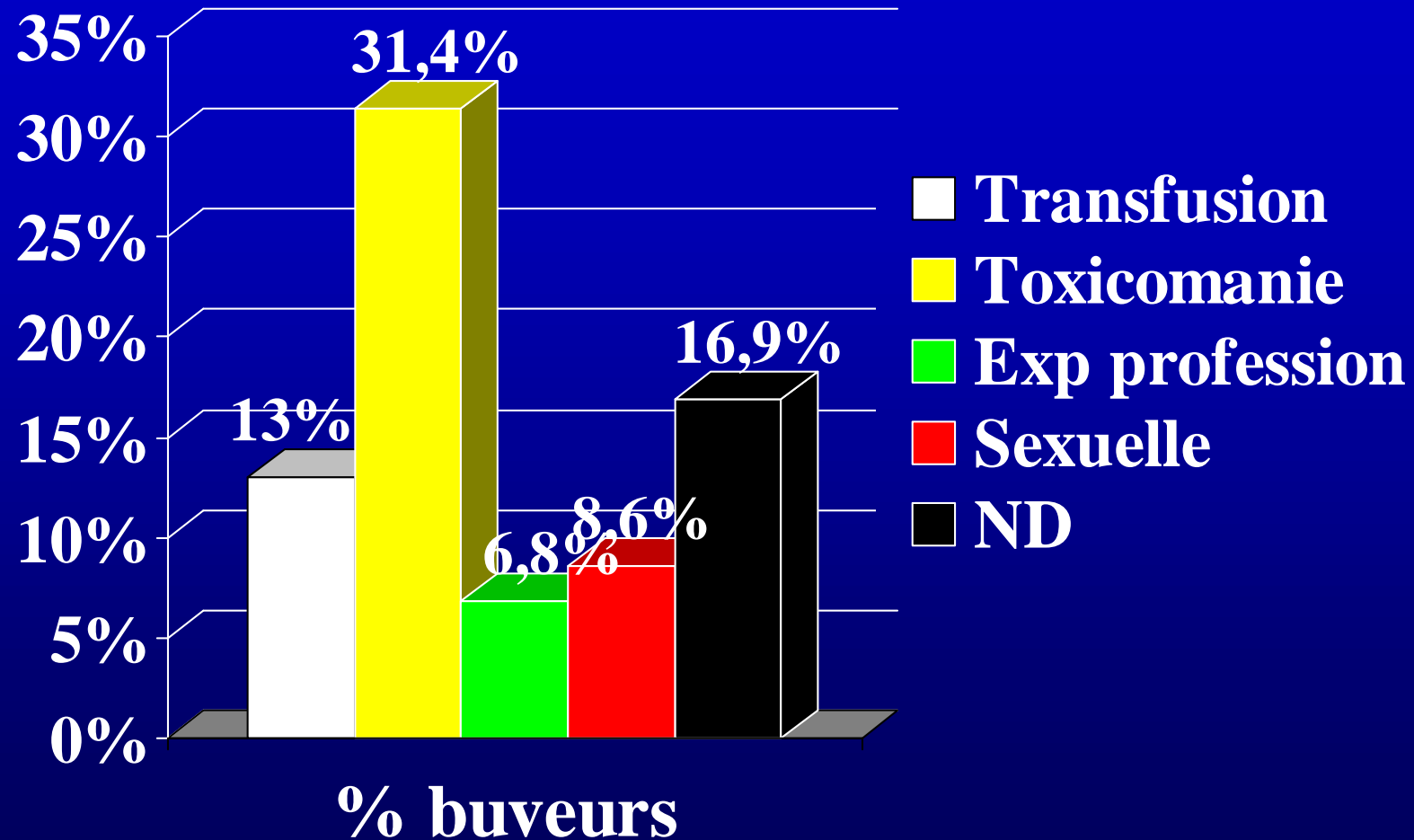
HCV ET ALCOOL

Progression annuelle de la fibrose

- 3 facteurs indépendants prédictifs de progression annuelle de la fibrose:
 - ⇒ alcool: RR :2,36 95%CI:1,62-3,35; p=0,0001
 - ⇒ âge à l'infection
 - ⇒ sexe masculin

Poynard T, Lancet 1997

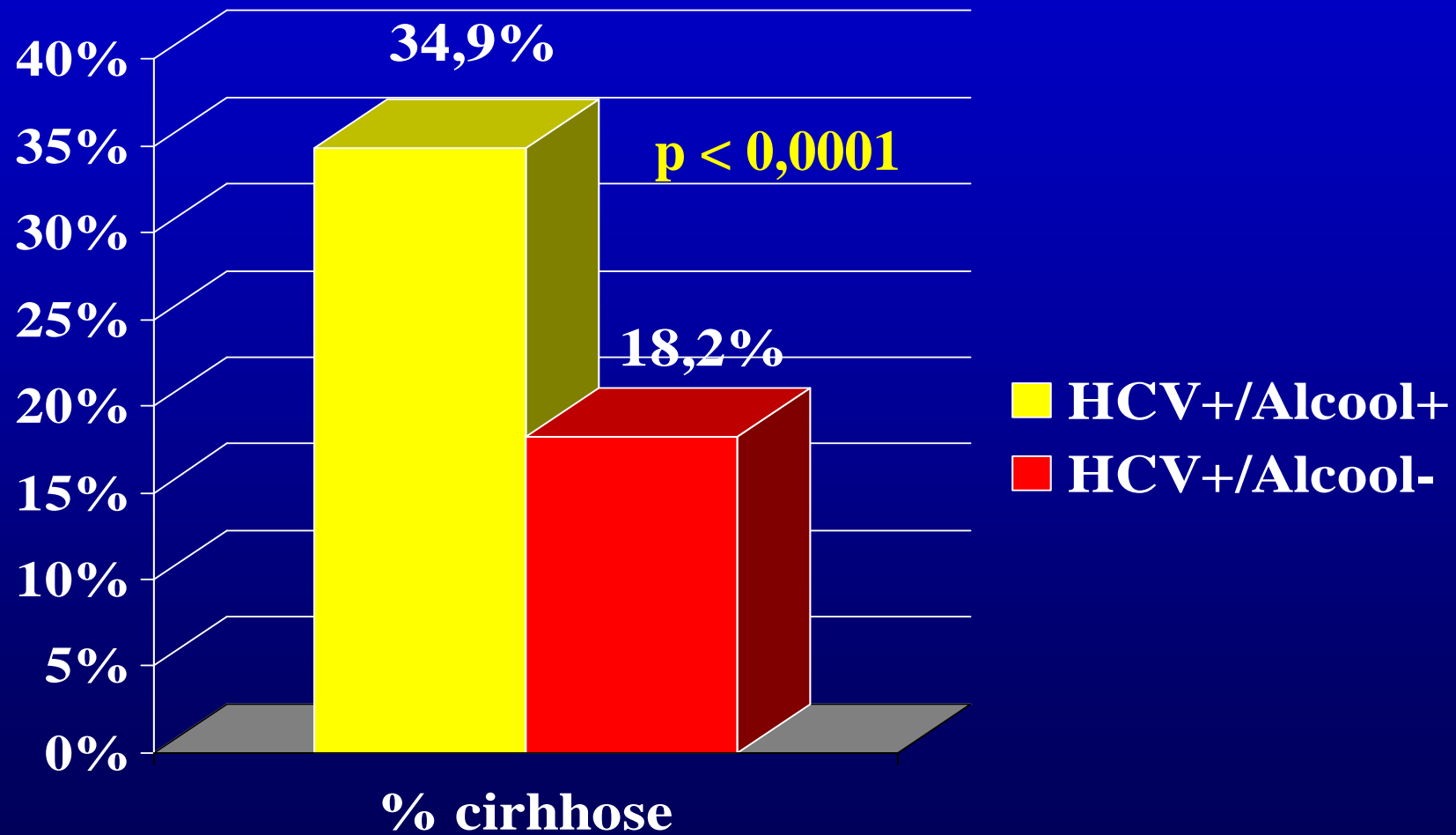
HCV ET ALCOOL (n=6664)



Roudot-Thoraval F, Hepatology 1997

ALCOOL ET HCV

n=6664 patients



Roudot-Thoraval F, Hepatology 1997