

# **Traitement de l'hépatite alcoolique aiguë sévère**

**Professeur Sylvie Naveau  
Hôpital Antoine Béchère**

**SEMINAIRE des DES d' HGE 14/1/2006**

**L 'hépatite alcoolique aiguë (HAA) est une forme sévère d 'hépatopathie liée à l 'alcool. La gravité des HAA est appréciée par la formule discriminante modifiée de Maddrey :**

**bilirubine en  $\mu\text{mol/litre}/17 + 4,6$  (TP du malade en secondes - TP du contrôle en secondes).**

**La mortalité à court terme des formes sévères peut atteindre 50%.**

# Arrêt de l'alcool

- Evolution clinique favorable de la majorité des formes modérées.
- Disparition des lésions histologiques mineures.
- +/- fibrose séquellaire

# Traitement spécifique

## **BUT:**

- Améliorer la survie des formes sévères.
- Prévenir l'apparition de la fibrose.

# **Traitements médicamenteux évalués :**

**32 essais thérapeutiques  
contrôlés randomisés**

# Mécanismes d'action des traitements médicamenteux

## Action anti-inflammatoire :

- Colchicine : 2
- Corticoïdes : 12

## Diminution de l'hypermétabolisme

- Propylthiouracile : 3

# Mécanismes d'action des traitements médicamenteux

## Hépatoprotection

- Cyanidolol : 1
- Acide  $\alpha$  lipoïque : 1
- Silymarine : 1
- Amlodipine : 1
- Malotilate : 1

# **Mécanismes d'action des traitements médicamenteux**

## **Amélioration de l'oxygénation de la région centrolobulaire**

- Amlodipine : 1

## **Augmentation de la régénération hépatique**

- Stéroïdes anabolisants : 2
- Insuline Glucagon : 6

# Mécanismes d'action des traitements médicamenteux

## Action antifibrosante

- Colchicine : 2
- D Penicillamine : 1

## Augmentation de la déformabilité des globules rouges et inhibition de la production du $\text{TNF-}\alpha$

- Pentoxifylline

# Problèmes méthodologiques

- Définition imprécise des critères d'inclusion (cirrhose, gravité) et d'exclusion
- Absence de preuve histologique de l'HAA
- Définition variable de la sévérité de l'HAA
- Faiblesse des effectifs
- Absence d'aveugle de l'essai
- Multiplicité des critères de jugement

# **ESSAIS POSITIFS**

## **SUR LA SURVIE A COURT TERME**

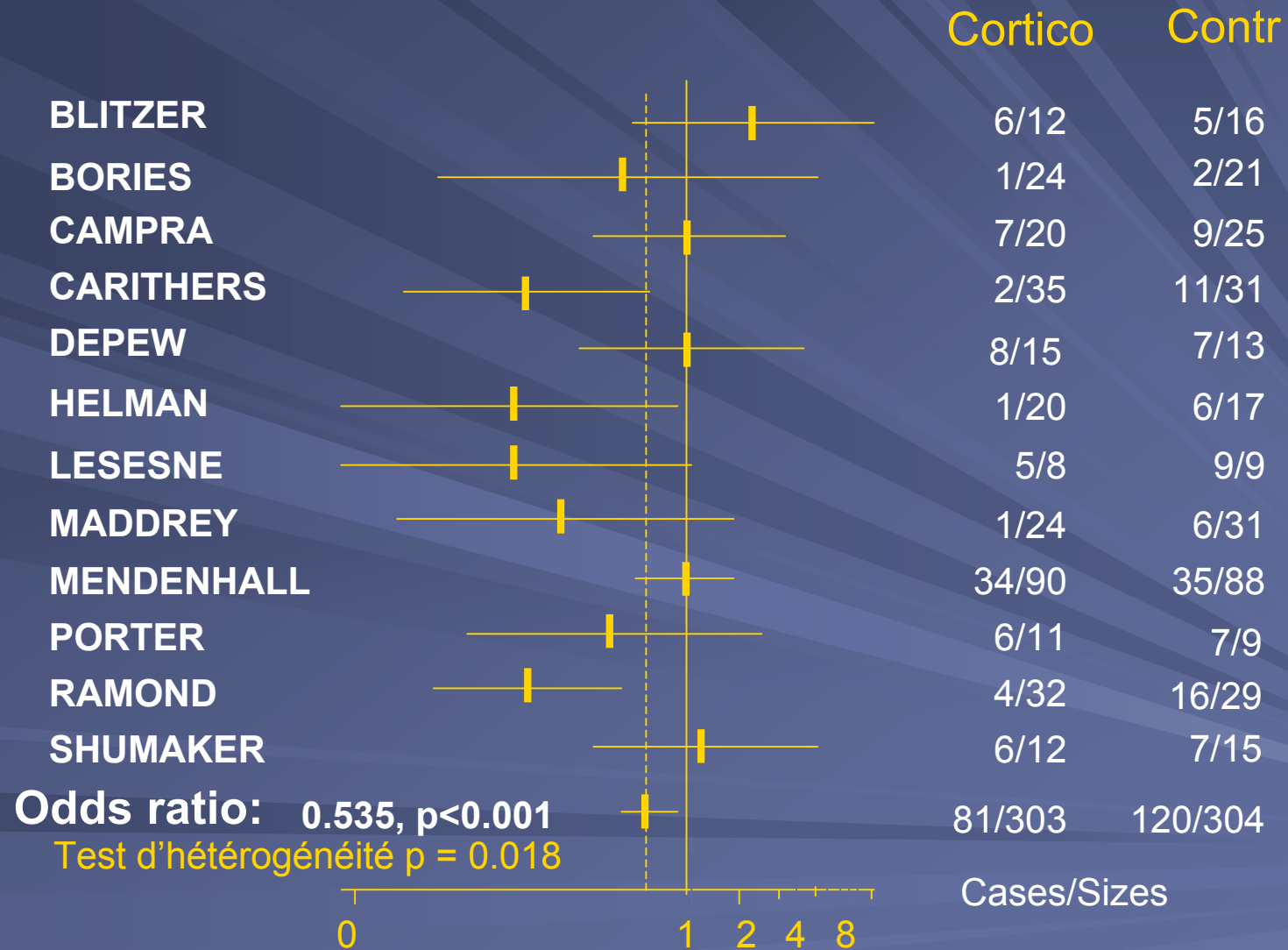
CORTICOIDES = 4

PENTOXIFYLLINE=1

# Corticoïdes

Auteurs	Date de point (mois)	% Biopsies	Formes Cliniques
Blitzer 1977	1	18 %	toutes
Bories 1987	1	100 %	toutes
Campra 1973	1,5	49 %	sévères
Carithers 1989	1	0 %	sévères
Depew 1980	1,5	4 %	sévères
Helman 1971	3	100 %	toutes
Lesesne 1978	1	NP	sévères
Maddrey 1978	1	44 %	toutes
Mendenhall 1984	3	NP	toutes
Porter 1971	1,5	35 %	sévères
Ramond 1992	2	100 %	sévères
Shumaker 1978	1	37 %	toutes

# Décès (méthode de Peto)



# Pentoxifylline

**HAA : Indice de Maddrey  $\geq 32$**

	Traités n = 49	Placebo n = 52	p
<b>Décès</b>	12 (24,5 %)	24 (46,1 %)	0,037
<b>Décès par Syndrome Hépatorénal</b>	6 (50 %)	22 (91,7 %)	0,009

Akriviadis et coll. Gastroenterology 2000 ; 119 : 1637-1648.

# Conclusion

**Arrêt de l'alcool**

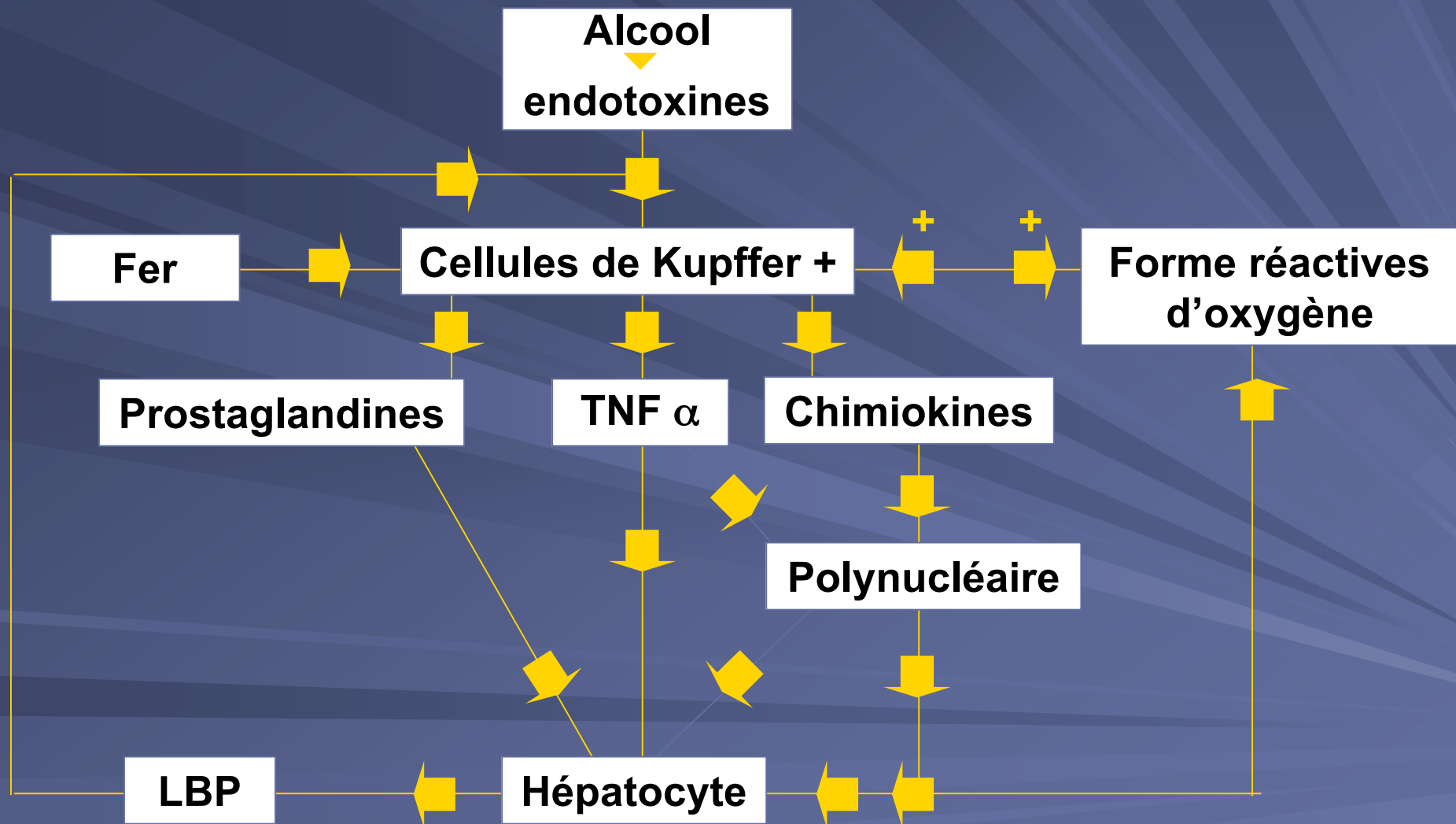
**Traitement de référence :  
corticoïdes mais mortalité aux  
alentour de 30%**

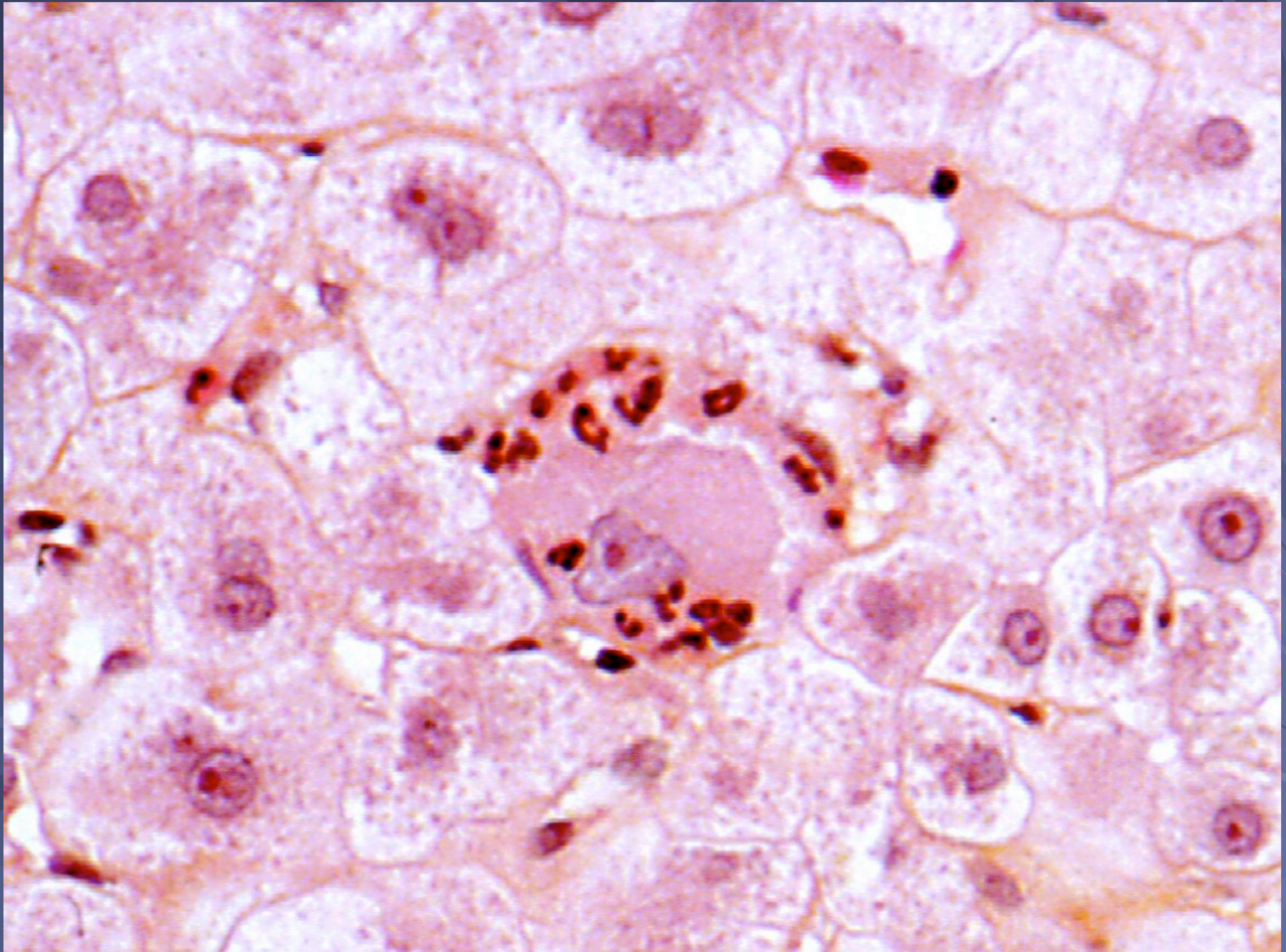
**Intérêt des anti-TNF- $\alpha$  ?**

The background of the slide is a dark blue field filled with numerous thin, parallel diagonal lines in a lighter blue shade, creating a textured, sunburst-like effect. Centered on this background is the title text in a bold, yellow, sans-serif font with a black outline.

# **PERSPECTIVES D'AVENIR**

# Cascade immuno - inflammatoire impliquée dans la Physiopathologie de l'hépatite alcoolique aiguë





**CIBLES:**

**RADICAUX LIBRES.**

**ENDOTOXINES.**

**TNF- $\alpha$**

# Dilinoleoyl Phosphatidyl Choline DLPC

- Antifibrosant
- ↘ Lipoperoxydation
- ↘ Induction par l'alcool du cytochrome P 450 2E1
- ➔ ↘ de la production de radicaux libres

Aleynik MK. Alcoholism Clin Exp Res 1999;23:96-100.

# S-Adenosylmethionine et N-Acetylcystéine

S-Adenosylmethionine → Cystéine

N-Acetylcysteine → épurateur de radicaux  
libres

→ Glutathion

Inhibition de la production  
de **TNF- $\alpha$**

## Cocktail anti-oxydant versus Corticoïdes

	<b>prednisolone n = 53</b>	<b>Anti-oxydants n = 48</b>	<b>p</b>
<b>Mortalité à 30 J</b>	30,2%	45,8%	0,04
<b>Mortalité à 1an</b>	54,7 %	60,4%	NS

**Cocktail anti-oxydant :N-acétylcystéine,vit A,C,E,sélénium,desferrioxamine,allopurinol.**

Phillips M et coll Hepatology 2001 ;34:250A.

## Cocktail anti-oxydant +/- Corticoïdes

	Anti-oxydants ± C n = 36	Placebo ± C n = 34	p
<b>Mortalité à 6mois</b>	52,8 %	55,8%	NS

**Cocktail anti-oxydant :** N-acétylcystéine,  
vit A,,E,sélénium,biotine,zinc,manganèse,cuivre,magnésium,folate,Coenzyme Q.

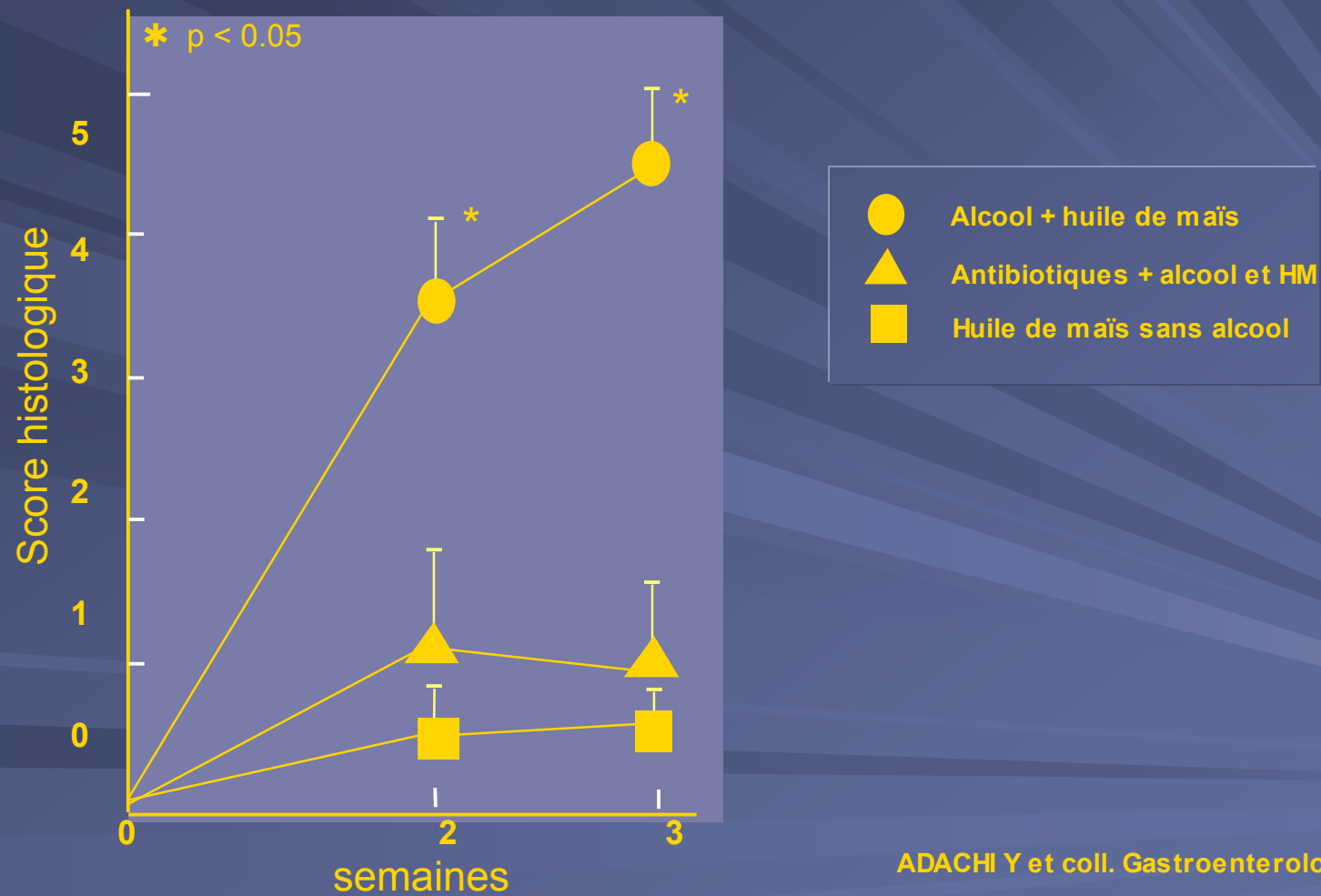
Stewart SF et coll J.Hepatol 2002 ;36:16.

# Thérapie génique ?

**Adénovirus recombinant  
contenant de la cuivre/zinc  
superoxide dismutase**

Wheeler MD, Gastroenterology 2001;120:1241-1250

# ANTIBIOTIQUES.



ADACHI Y et coll. Gastroenterology 1995; 108: 218-224

**TNF- $\alpha$**

**Augmentation de l'expression de l'ARNm du TNF- $\alpha$  par les cellules de Kupffer de rats ayant reçu une administration intragastrique continue d'alcool par rapport aux contrôles.**

	10 semaines	17 semaines
ARN m du TNF- $\alpha$	183 %	231 %

**ASAT, ALAT sériques et concentration  
hépatique des substances réagissant avec  
l'acide thiobarbiturique (TBARS) chez les rats  
alcooliques par rapport aux contrôles.**

	<b>Rats alcooliques</b>	<b>Contrôles</b>	<b>p</b>
<b>A 10 semaines</b>			
<b>ALAT UI/l</b>	<b>102 ± 15</b>	<b>43 ± 5</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>ASAT UI/l</b>	<b>122 ± 18</b>	<b>73 ± 9</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>TBARS (μmoles/g)</b>	<b>63 ± 11</b>	<b>43 ± 5</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>A 17 semaines</b>			
<b>ALAT UI/l</b>	<b>155 ± 20</b>	<b>35 ± 7</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>ASAT UI/l</b>	<b>207 ± 22</b>	<b>68 ± 11</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>TBARS (μmoles/g)</b>	<b>93 ± 34</b>	<b>41 ± 8</b>	<b>&lt; 0,05</b>

## Rôle du TNF- $\alpha$ dans les altérations hépatocytaires des rats ayant eu une administration intragastrique continue d'alcool et d'huile de maïs pendant 4 semaines.

	Souris Sauvages	Souris TNF - R2-	Souris TNF - R1-	p
Score histologique	5,5 $\pm$ 0,6	5 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,4	< 0,05

## Diminution de la nécrose et de l'inflammation par des anticorps anti-TNF chez le rat recevant une administration intragastrique continu d'alcool.

	Alcool	Alc + anti-TNF	p
ASAT UI/l	136 ± 12	90 ± 5	< 0.05
Score histologique de nécrose et d'inflammation		↗ significative	
Expression hépatique du TNF par rapport aux contrôles	↗ de 4 fois		
Expression du mARN de MIP 2	↗ de 3 fois	↗ significative	

Imuro Y. Gastroenterology 1997;26:1530-1537.

**Anticorps anti-TNF- $\alpha$**



**IL-10**  $\longrightarrow$  **TNF- $\alpha$**



**Thalidomide**

# **La Thalidomide**

## **chez le rat recevant une administration continue intragastrique d'alcool**

- **Diminution de la stéatose, de la nécrose et de l'inflammation .**
- **Diminution des transaminases et de la nécrose après injection de LPS.**
- **Supprime l'activation des cellules de Kupffer par les LPS.**
- **Supprime la production de TNF- $\alpha$  par les cellules de Kupffer.**

**Anticorps anti-TNF- $\alpha$**



**IL-10**  $\longrightarrow$  **TNF- $\alpha$**



**Thalidomide**

# IL-10

- L'IL-10 inhibe la production de cytokines proinflammatoires: IL-1 $\alpha$  et  $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-8.
- L'IL-10 diminue la production des FRO par les monocytes et les polynucléaires.

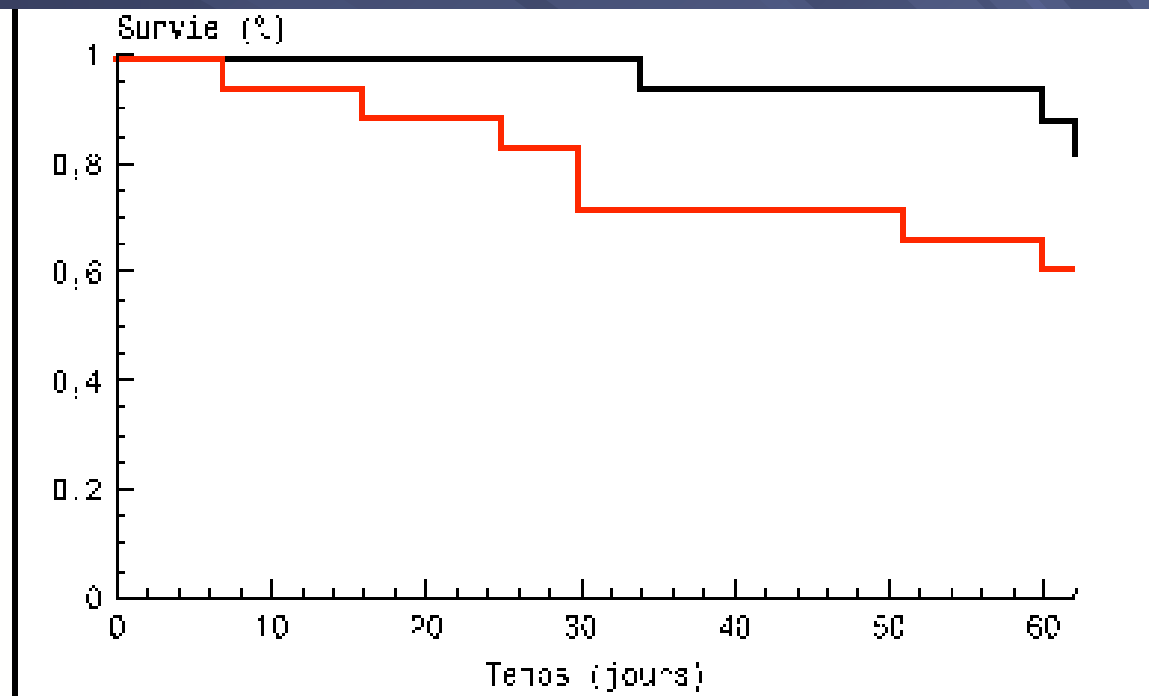
# Anti-TNF- $\alpha$ , Solupred versus Solupred, Placebo

	<b>S + anti-TNF</b> n = 11	<b>S + placebo</b> n = 9
<b>Maddrey J0</b>	39 (32-53)	44 (33-50)
<b>Maddrey J28</b>	12 (7-52)*	22 (2-59)
<b>Mortalité à 3 mois</b>	2	1
<b>Infections</b>	2	2

\* p < 0.05 versus J0

Spahr L. J.Hepatol 2002;37:448-455

**Évaluation de l'apport de l'anticorps monoclonal chimérique (cA2) anti tumor necrosis factor-alpha, associé aux corticoïdes sur la survie à deux mois chez les patients ayant une hépatite alcoolique aiguë sévère.**



- 3 décès dans le groupe Corticoïdes seuls: survie à 2mois: 82.35% ( - )
- 7 décès dans le groupe C+anti-TNF: survie à 2mois: 61.11% ( - ) <0.075)

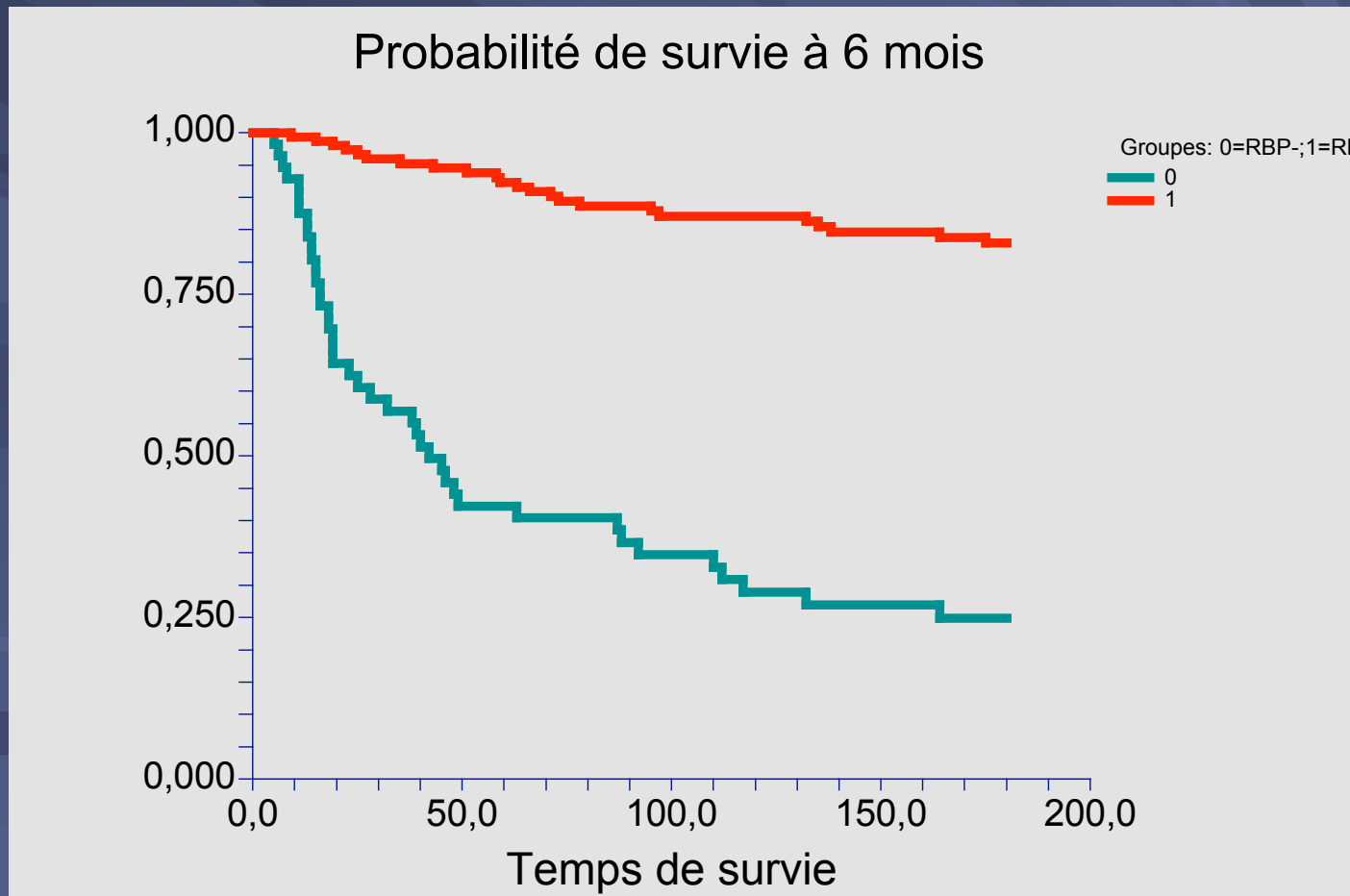
**S.Naveau Hepatology 2004 39; 1390-7**

**QUE PROPOSER AUX PATIENTS  
NON REPONDEURS AUX  
CORTICOÏDES?**

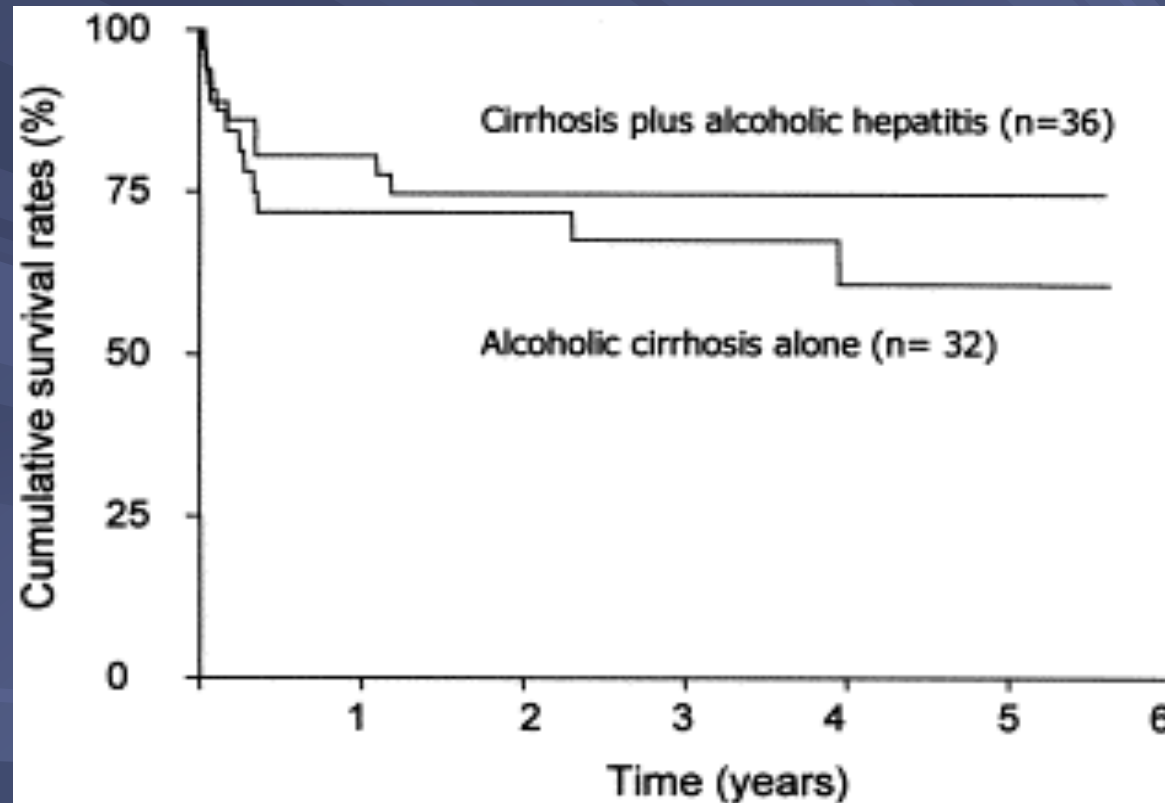
## PRONOSTIC DES HAA TRAITEE PAR CORTICOÏDES SELON LA DIMINUTION OU NON DE LA BILIRUBINEMIE A J7

Répondeurs biologiques n:73%,survie à 6 mois:  $83\pm 3\%$

Non répondeurs biologiques n:27%,survie à 6 mois:  $23\pm 6\%$   
( $p<0.0001$ ).



# Transplantation hépatique

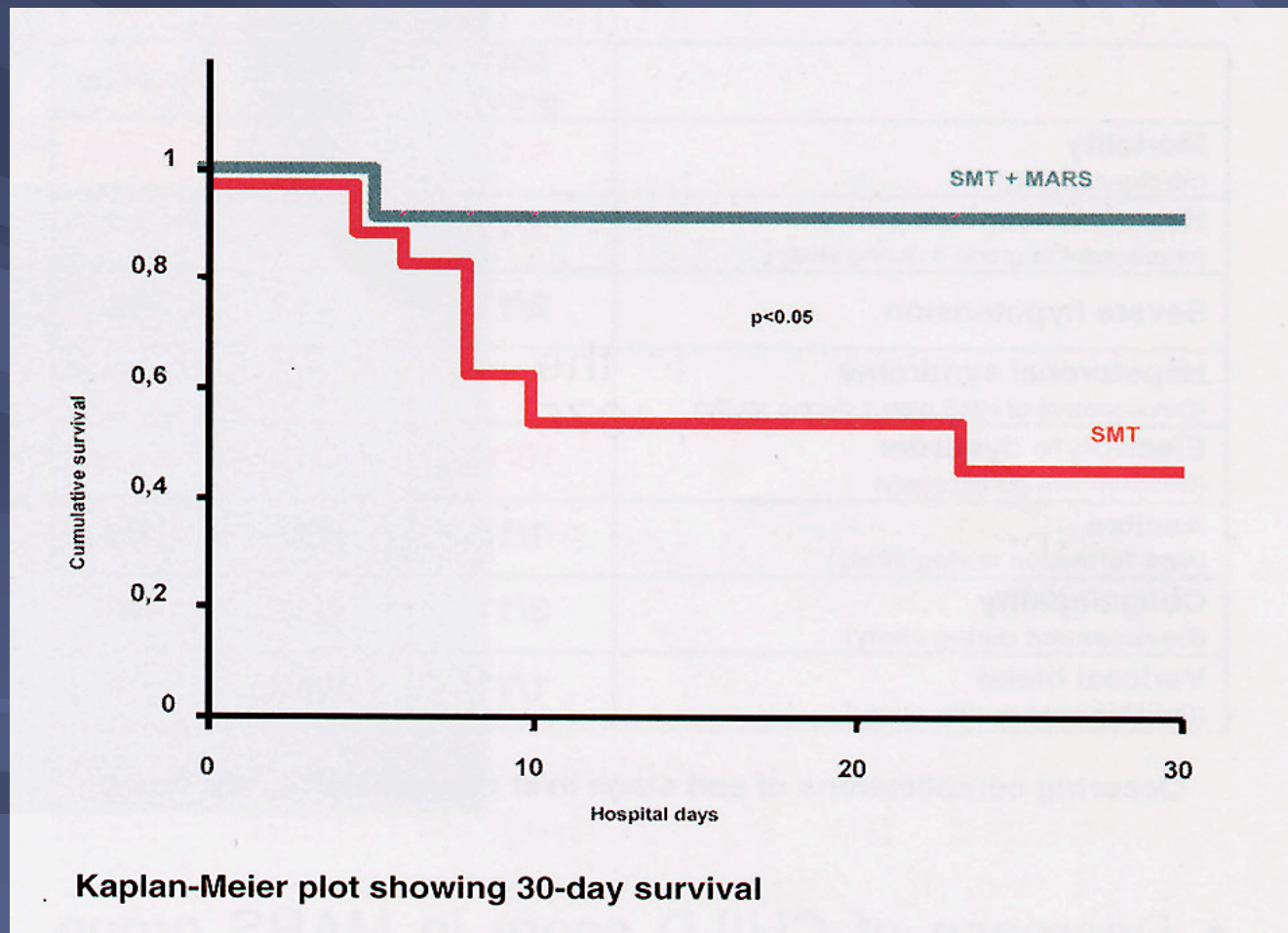


Tomé S et coll; J hepatol 2002;36:793-798.

# DIALYSE EXTRACORPORELLE

## Molecular Adsorption in a Recycling System

### MARS



# CONCLUSION

- ◆ Outre l'arrêt de l'alcool, la corticothérapie reste le traitement de référence de l'HAA sévère.
- ◆ De nouvelles thérapeutiques doivent être évaluées chez les non répondeurs aux corticoïdes:
  - Antibiotiques ayant ou non un effet anti-TNF ?
  - Mars ?
  - Transplantation ?