

# **Traitemen<sup>t</sup>t de l'hépatite alcoolique aiguë sévère**

**Professeur Sylvie Naveau**

**Hôpital Antoine Béclère**

**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 µmol/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

# **Traitemen<sup>t</sup> sp<sup>éc</sup>ifique**

## **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**

- Cyanidalol : 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 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**

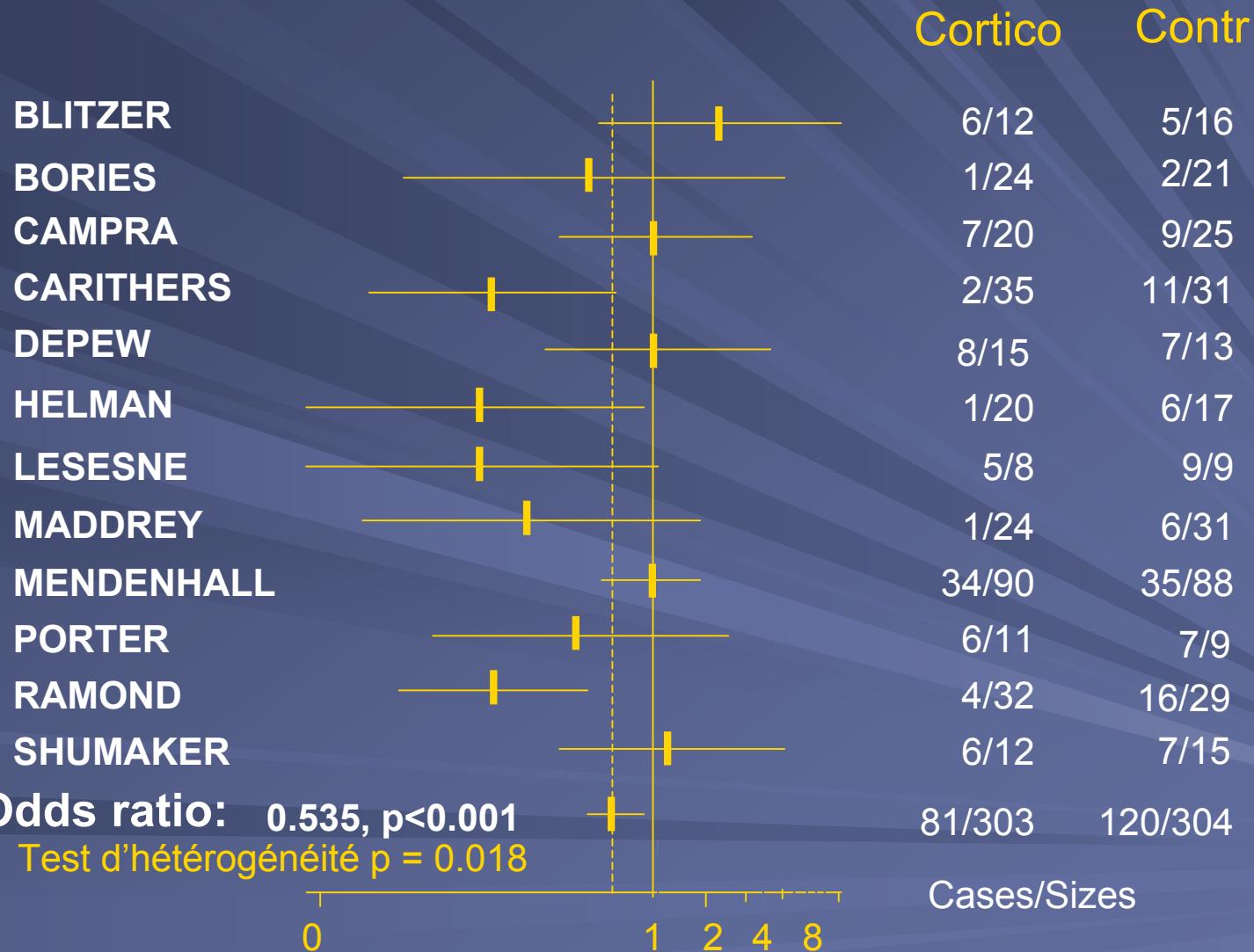
**CORTICOIDES = 4**

**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
Décès	12 (24,5 %)	24 (46,1 %)	0,037
Décès par Syndrome Hépatorénal	6 (50 %)	22 (91,7 %)	0,009

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

# **Conclusion**

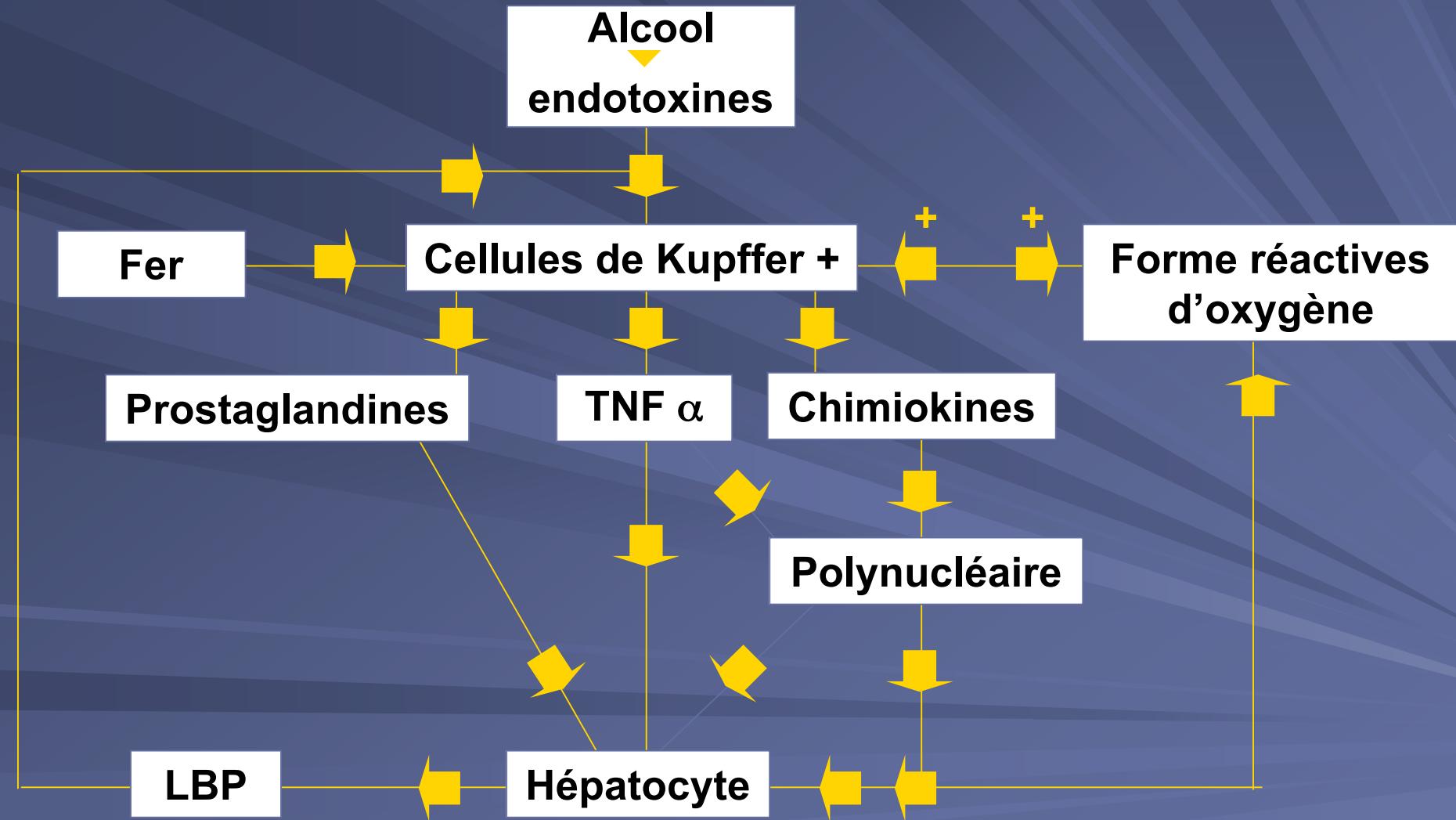
**Arrêt de l'alcool**

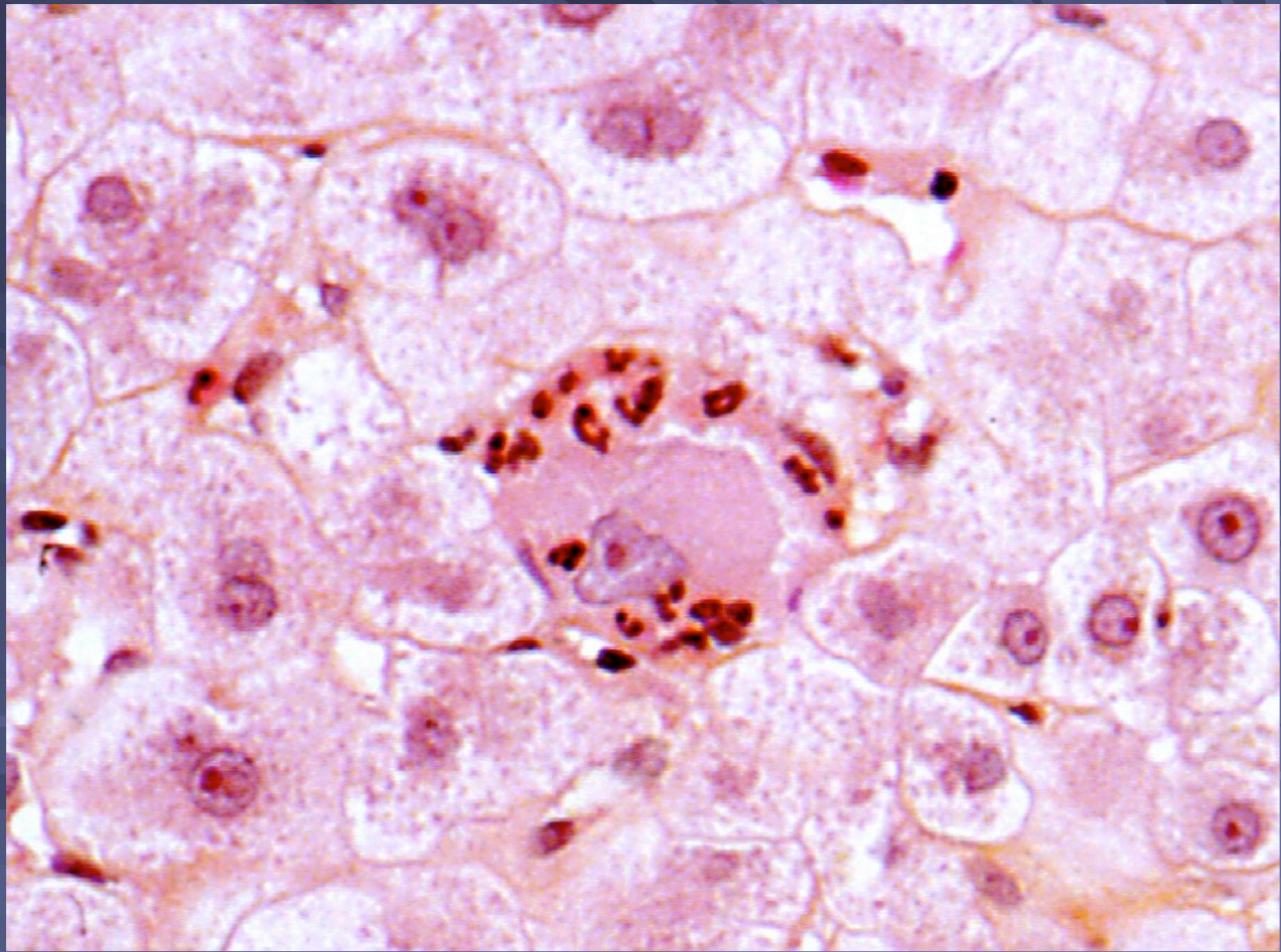
**Traitements de référence :  
corticoïdes mais mortalité aux  
alentour de 30%**

**Intérêt des anti-TNF- $\alpha$  ?**

# **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 → Cystène**

**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

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

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

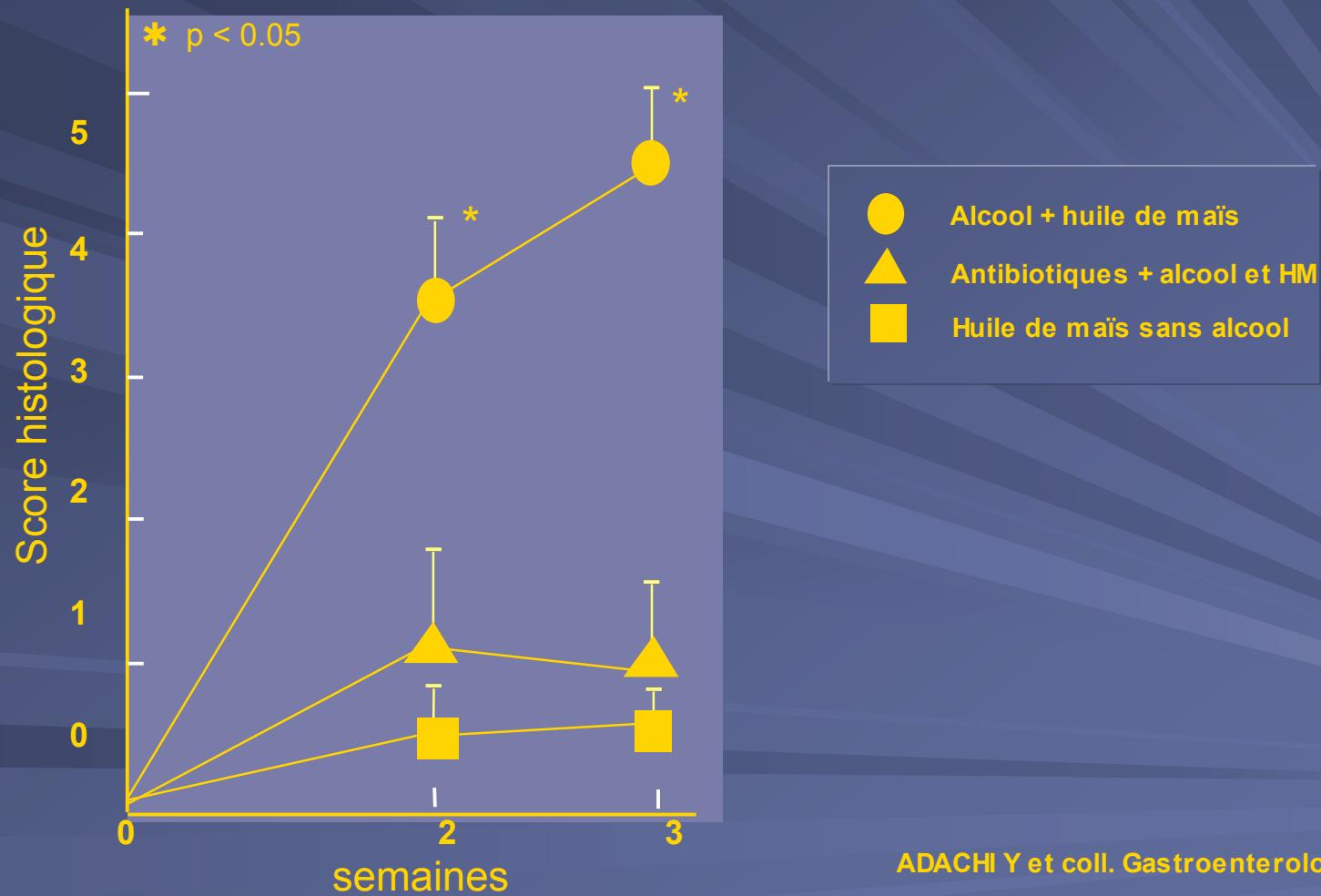
Stewart SF et coll J.Hepatol 2002 ;36:16.

# **Thérapie génique ?**

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

Wheeler MD, Gastroenterology 2001;120:1241-1250

# ANTIBIOTIQUES.



# 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 %

Kamimura S et Tsukamoto. Hepatology 1995 ;21 : 1304-1309

## **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>			
ALAT UI/I	<b>102 ± 15</b>	<b>43 ± 5</b>	<b>&lt; 0,05</b>
ASAT UI/I	<b>122 ± 18</b>	<b>73 ± 9</b>	<b>&lt; 0,05</b>
TBARS ( $\mu$ moles/g)	<b>63 ± 11</b>	<b>43 ± 5</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>A 17 semaines</b>			
ALAT UI/I	<b>155 ± 20</b>	<b>35 ± 7</b>	<b>&lt; 0,05</b>
ASAT UI/I	<b>207 ± 22</b>	<b>68 ± 11</b>	<b>&lt; 0,05</b>
TBARS ( $\mu$ moles/g)	<b>93 ± 34</b>	<b>41 ± 8</b>	<b>&lt; 0,05</b>

Kamimura S et Tsukamoto. Hepatology 1995 ;21 : 1304-1309

# 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	$5,5 \pm 0,6$	$5 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,4$	$< 0,05$

Yin M. Gastroenterology 1999 ; 117 : 942 – 952

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

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

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

# Anticorps anti-TNF- $\alpha$

↓

IL-10 → 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.

Enomoto N et coll Gastroenterogy 2002;123:291-300

# Anticorps anti-TNF- $\alpha$

↓

IL-10 → 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**

**S + anti-TNF**

**n = 11**

**Maddrey J0**

**39 (32-53)**

**S + placebo**

**n = 9**

**44 (33-50)**

**Maddrey J28**

**12 (7-52)\***

**22 (2-59)**

**Mortalité à  
3 mois**

**2**

**1**

**Infections**

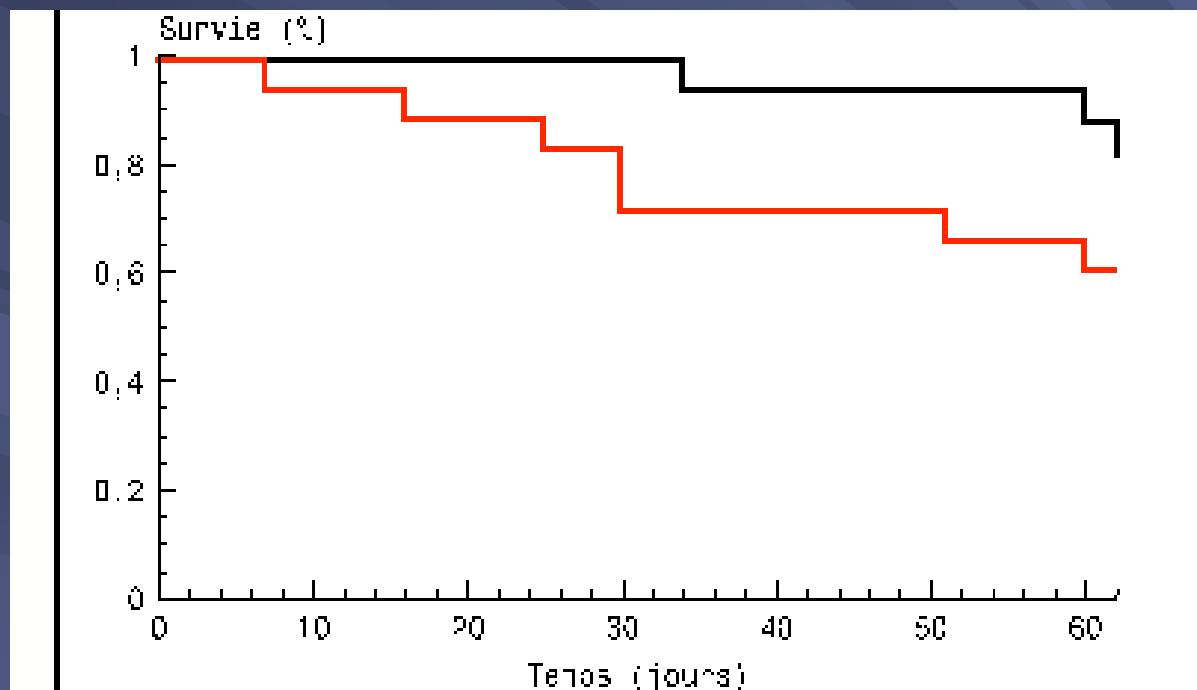
**2**

**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% ( - ) $<0.075$ )

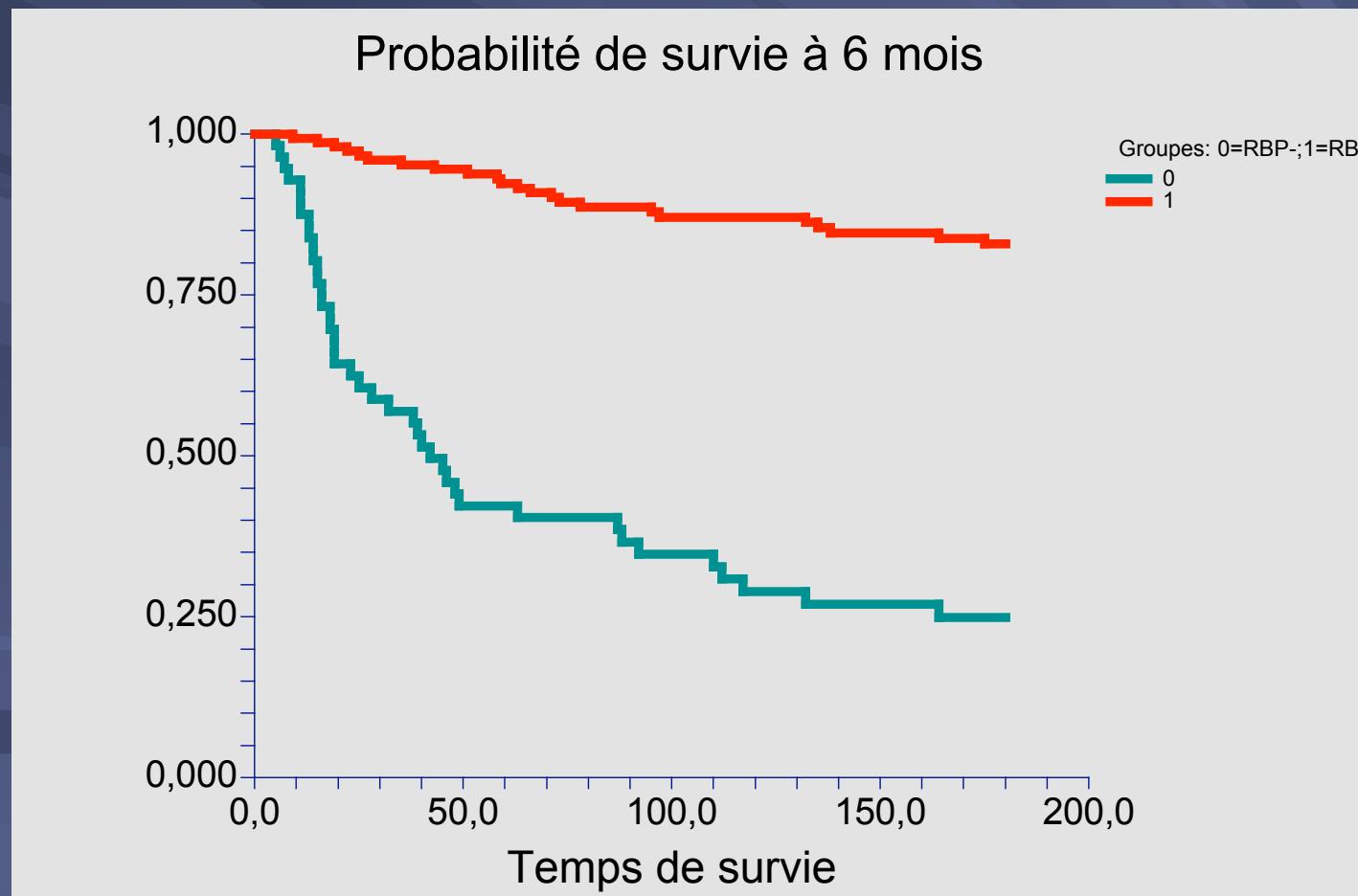
S.Naveau Hepatology 2004 39; 1390-7

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

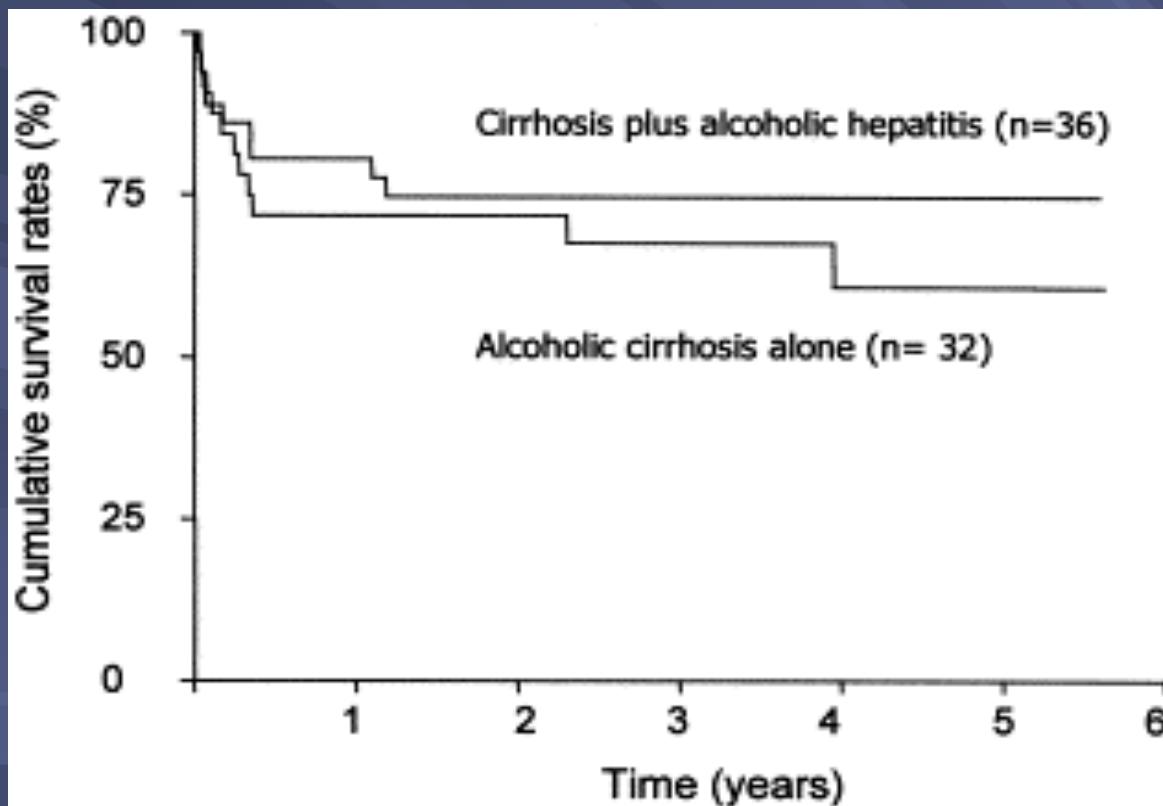
## **PRONOSTIC DES HAA TRAITEE PAR CORTICOÏDES SELON LA DIMINUTION OU NON DE LA BILIRUBINEMIE A J7**

**Répondeurs biologiques n:73%, survie à 6 mois:  $83\pm3\%$**

**Non répondeurs biologiques n:27%, survie à 6 mois:  $23\pm6\%$   
( $p<0.0001$ ).**



# Transplantation hépatique

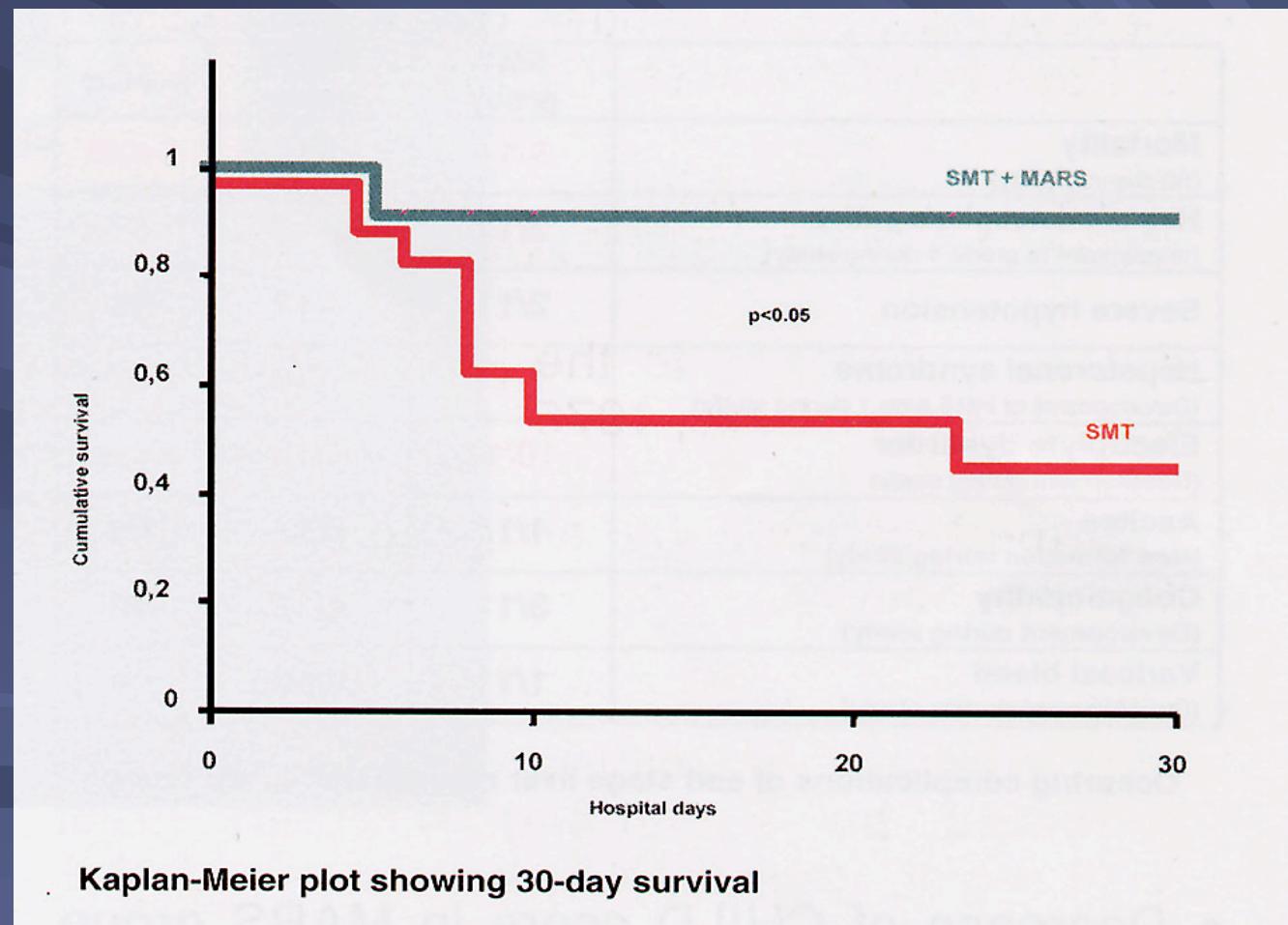


Tomé S et coll; J hepatol 2002;36:793-798.

# DIALYSE EXTRACORPORELLE

## Molecular Adsorption in a Recycling System

### MARS



Heeman U;Hepatology 2002;36:949-958.

# **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 ?