

HEPATOLOGIE

Obésité, stéato-hépatite non-alcoolique, alcool

Stéphane Lévy

Service d'hépto-gastroentérologie, Hôpital Robert Debré (Reims)

Parmi les thèmes récurrents du 51e congrès de l'Association américaine pour l'étude du foie qui s'est tenu à Dallas (Texas) du 26 au 31 octobre, les interactions sur le foie de l'alcool, de l'obésité et des stéato-hépatites non alcooliques (NASH) ont tenu une place importante.

Les équipes de la Pitié-Salpêtrière et d'Antoine-Béclère¹ présentaient, en collaboration avec 3 équipes américaines, les résultats d'une méta-analyse des données individuelles concernant l'intérêt de l'utilisation des corticoïdes dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère, i.e. avec un score de Maddrey ≥ 32 . L'analyse de 3 essais randomisés a permis de comparer 119 patients traités et 104 sujets du groupe placebo. Les 2 groupes étaient comparables en termes de démographie et de sévérité de la maladie hépatique. Après les 28 jours de traitement, la survie était plus importante dans le groupe traité par corticoïdes ($p < 0,001$). Après analyse multivariée, l'âge, la créatininémie et le traitement par corticoïdes apparaissaient comme des facteurs pronostiques indépendants. Ces résultats confirment des données qui restaient controversées.

La même équipe² a étudié l'infiltrat à polynucléaires neutrophiles de 15 patients traités pour une hépatite alcoolique aiguë sévère. Ce travail suggère l'existence d'une production bénéfique d'*hepatocyte growth factors* pré-stockés (une cytokine impliquée dans la régénération hépatique et corrélée à la survie dans l'hépatite alcoolique) par les polynucléaires du foie.

,L'équipe du CDC à Atlanta³ a étudié la présence d'une

consommation importante d'alcool (CIA) dans une cohorte de 220 patients suivis, en moyenne 27 mois, chez qui une maladie chronique du foie venait d'être diagnostiquée. La CIA était évaluée par l'index de consommation alcoolique au long cours (ACI, Skinner 1979) et définie comme suit : 40 g/jour chez la femme et 60 g/jour chez l'homme sur une période de 10 ans au moins. Une CIA était présente chez 65 des 220 patients (30 %). Il y avait une différence significative entre les buveurs sévères et les autres en ce qui concerne le sexe (80 % vs 60 % d'hommes) mais pas l'âge. Une infection par le VHC était notée dans 22 % des cas de CIA. Cette CIA était rarement diagnostiquée par le clinicien, en particulier en cas d'hépatite chronique C. La recherche d'une consommation chronique importante d'alcool devrait être systématique et validée par un questionnaire standardisé.

,Les conséquences cliniques d'une consommation d'alcool lorsqu'il existe déjà une cirrhose (quelle qu'en soit la cause) ne sont pas bien connues. Une équipe internationale menée par G. Garcia-Tsao, de l'université de Yale⁴, a mesuré l'augmentation du gradient de pression sus-hépatique (gradient qui définit l'hypertension portale) de 212 patients ayant une cirrhose jusqu'alors non compliquée (patients inclus dans un essai de béta-bloquants). Les patients étaient séparés en 4 groupes en fonction de leur statut VHC (n = 144) et de leur consommation d'alcool pendant leur vie (soit environ 60 g/j et 20 g/j respectivement chez l'homme et la femme). Une mesure de la pression au cours du suivi (moyenne 34 mois) a été possible au moins une fois pour 156 patients. Les résultats permettent de confirmer que la consommation d'alcool augmente le risque de complications liées à l'hypertension portale, plus particulièrement chez ceux qui ont une cirrhose virale C.

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) est une entité histopathologique qui suscite un regain d'intérêt ces dernières années du fait de sa pathogénie, encore inexpliquée, et des associations morbides souvent observées.

S. Naveau et coll.⁵ ont recherché si les facteurs prédictifs d'une fibrose dans la NASH (âge, obésité, diabète et surcharge en fer) étaient aussi valables pour les maladies alcooliques du foie. Une biopsie du foie, avec quantification de la fibrose et de la surcharge en fer (coloration de Perls), a été réalisée chez 268 patients alcooliques. Après ajustement sur la consommation quotidienne d'alcool et la durée de l'alcoolisation, et en analyse multivariée, le score de fibrose était effectivement significativement corrélé à l'âge, à l'index de masse corporelle, au sexe féminin, au score de surcharge en fer et à la glycémie.

,La rôle aggravant d'une stéatose VHC sur la fibrogénèse reste

controversé, en particulier s'il existe un deuxième facteur fibrosant, comme une infection par le VHC. A. Monto et coll., de l'hôpital universitaire de San Francisco⁶, ont cherché un lien entre la présence de stéatose et la fibrose chez 324 patients consultant pour une hépatite C. Parmi eux, il y avait 84 % d'hommes et 8 % de lésions de cirrhose. Il existait une corrélation entre la sévérité de la stéatose et la présence de la fibrose. Par ailleurs, en analyse multivariée, seuls l'index de masse corporelle et un diabète étaient associés à la présence de stéatose - mais pas la consommation d'alcool (évaluée par une consommation globale sur toute la durée de leur vie !). Les auteurs suggèrent de prévenir l'apparition de cette surcharge en graisses avant l'aggravation des lésions de fibrose secondaire à l'infection virale.

,V. Ratziu et coll.⁷ ont essayé d'expliquer pourquoi l'âge était un facteur aggravant de la fibrose hépatique dans diverses causes de maladie chronique du foie comme l'hémochromatose, l'hépatite C ou la NASH. Les auteurs ont quantifié la fibrose induite chimiquement (CCl₄) de 2 groupes de rats (jeunes et vieux). D'autres facteurs étaient simultanément étudiés : enzymes anti-oxydantes, glutathion intra-hépatique, activité du cytochrome P450IIE1 et ADN mitochondrial (ADNmt). En conclusion, la sénescence aggrave la fibrose en particulier dans des modèles liés à la libération de radicaux libres. Deux mécanismes physiopathologiques sont suggérés : d'une part, une réduction de l'activité des enzymes anti-oxydantes et lésions de l'ADNmt avec nécrose hépatocytaire et production exagérée de radicaux libres et de stress oxydatif ; d'autre part, une susceptibilité accrue avec l'âge aux stimuli fibrogéniques.

,Enfin, M. Wei et coll.⁸ ont montré qu'il existait un lien entre une bilirubinémie basse à jeun et le risque de maladie coronarienne ultérieure. Plusieurs études rétrospectives avaient suggéré cette relation en postulant que la bilirubine était un anti-oxydant protecteur puissant. Cette étude prospective cas-contrôle a permis de suivre 17 332 hommes pendant 11 ans en moyenne. La bilirubinémie moyenne était de 10,9 micromol/l chez les hommes avec une maladie coronarienne et de 13,3 pour les autres ($p < 0,001$) ; une association dose-réponse était observée. Cette relation statistique restait significative après ajustement sur l'âge, l'année de l'examen, l'hypercholestérolémie, l'HTA, le diabète, une maladie cardiopulmonaire, le surpoids, la consommation d'alcool et de cigarettes.

1 - Mathurin P et al.

" Corticosteroids decrease short term mortality in patients with severe alcoholic hepatitis : individual data meta-analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials "

poster 1039

2 - Taieb J et al.

" Neutrophils are a major source of hepatocyte growth factor in patients with severe acute alcoholic hepatitis. Effect of the corticosteroid therapy "

poster 148

3 - Navarro VJ et al.

" Alcohol use in patients with newly diagnosed chronic liver disease "

poster 1059

4 - Garcia-Tsao G_ et al.

" Deleterious effect of alcohol on portal hypertension in compensated cirrhosis secondary to hepatitis C "

poster 602

5 - Naveau S et al. " Independent risk factors of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease "

poster 1046

6 - Monto A et al. " Steatosis on liver biopsy in patients with hepatitis C is associated with obesity and diabetes, but not with lifetime alcohol use "

poster 415

7 - Ratziu V et al. " Increased fibrotic response in the ageing liver "

communication orale 570

8 - Wei M et al. " Fasting serum bilirubin concentrations and the risk of subsequent coronary heart disease death in men "

communication orale 618