

# L'Hépatite Alcoolique Aiguë

L. BERTRAND, MD

Professeur, *Clinique médicale, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier, France*

Au siècle dernier, les auteurs français englobaient sous le terme d'hépatite alcoolique (HA) le foie gras et la cirrhose, en individualisant une variété intermédiaire: l'hépatite subaiguë alcoolique (Debove et Achard, 1895). Cette appellation a été reprise en langue anglaise sous le nom de 'acute alcoholic hepatitis' (Beckett et coll., 1961; Green et coll., 1963) pour décrire une insuffisance hépatique aiguë entièrement dépendante de l'alcoolisme chronique (Phillips et Davidson, 1954) mais excluant la cirrhose et anatomiquement caractérisée par une stéatose plus ou moins accentuée, une nécrose focale et une réaction inflammatoire. C'est pourquoi est souvent utilisée une deuxième appellation: 'stéato-nécrose alcoolique' (Cazal et Mirouze, 1959; Harinasuta et coll., 1967). Enfin, une troisième a été proposée: 'sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic' (Edmonson et coll., 1963) qui souligne la présence dans les hépatocytes de corps hyalins caractéristiques décrits en 1911 par Mallory et depuis oubliés.

Quoique qualifiée d'aiguë dans sa forme typique, l'hépatite alcoolique (HA) appartient à l'alcoolisme chronique dont elle est l'état pré-cirrhotique type (Bertrand et coll., 1966). Mais, on peut observer ses lésions (en particulier foyers de nécrose et corps hyalins de Mallory (CHM)) à toutes les étapes de l'intoxication y compris dans les nodules de régénération de la cirrhose constituée. Pour marquer cette conception seront distinguées ici: pour l'essentiel, l'HA aiguë ou subaiguë qui prélude à la cirrhose et, à propos de cette évolution, l'HA sur cirrhose constituée.

## ETUDE CLINIQUE

L'HA se démasque chez un alcoolique chronique âgé de 40 ans en moyenne et absorbant 160 g d'éthanol/j depuis 15 à 20 ans. Il s'agit habituellement de sujets ayant une mauvaise insertion sociale et dont l'intoxication alcoolique est récemment accentuée. Aucun facteur constitutionnel prédisposant n'est connu. Le symptôme fondamental en est le gros foie lisse et douloureux, parfois masqué par l'ascite; facultatifs mais évocateurs sont les angiomes stellaires.

L'HA aiguë est rare: nous l'observons 6 à 7 fois/an pour un recrutement annuel d'une centaine de cirrhoses nouvelles (dont 65 pour cent environ sont vraiment alcooliques). Outre l'hépatomégalie, les symptômes sont: déclin rapide, ictère accentué, ascite parfois abondante, douleur abdominale (en fait hépatalgie), fièvre modérée. Cet ensemble peut évoquer un abdomen aigu, égarer le malade en milieu

chirurgical et aboutir à une laparotomie inutile ou dangereuse (Huber et Engelhart, 1967). Le pronostic est toujours grave, parfois mortel.

L'HA subaiguë est plus fréquente: elle correspond à un diagnostic anticipé du médecin ou à une intoxication atténuée du malade. En dehors du gros foie et du déclin, il y a peu de symptômes, en particulier il n'y a ni ictère ni ascite. Le diagnostic hésite souvent avec un hépatome. Le pronostic est meilleur, du moins immédiatement.

Enfin, on peut individualiser une HA latente chez un buveur, découverte à l'occasion d'une pneumonie ou d'un delirium tremens.

Du point de vue biologique, en dehors de l'hyperbilirubinémie facultative, on observe presque toujours: leucocytose-neutrocytose, augmentation élective de la transaminase aspartique, forte élévation de la  $\gamma$ -GT. Dans la forme aiguë seulement, il y a des témoins biologiques d'une grande défaillance hépatique comme dans l'hépatite virale maligne. Paradoxalement, la fixation d'un radio-colloïde par les cellules de Kùpffer est réduite ou nulle (foie étient, Hecht et coll., 1974). A ce stade, les immunoglobulines ne sont pas élevées; il y a parfois des anticorps anti-muscle lisse (Bertrand et coll., 1977).

## LESIONS ANATOMIQUES

En laparoscopie, le foie est gros (débordant largement l'auvent costal), lisse, jaune et sillonné d'un fin lacis capillaire lui donnant une couleur 'orange sanguine'; son bord antérieur est arrondi (Bertrand et Michel, 1968). La dilatation des veines du ligament rond et la petite splénomégalie signent l'hypertension portale; celle-ci est de type intra-hépatique (gradient porto-cave élevé avec chute en 'marche d'escalier' au retrait du cathéter) comme dans une cirrhose constituée (Bertrand et Michel, 1967).

En microscopie optique, la lésion fondamentale est la nécrose centro-lobulaire des hépatocytes avec réaction inflammatoire phagocytaire, doublée d'une prolifération de fibroblastes et du collagène entraînant la disparition de la veine sus-hépatique; cette lésion est la véritable cause d'hypertension portale de l'HA très avant la constitution des nodules cirrhotiques (Bertrand et Michel, 1967; Reynolds et coll., 1969). Il y a presque toujours une stéatose macrovacuolaire plus ou moins étendue dans la zone périportale. Enfin, hautement caractéristique et — à notre avis — nécessaire au diagnostic, est la présence plus ou moins abondante de CHM situés à cheval entre les lésions stéatosiques et nécrotiques qui peuvent les masquer (siège confirmé par reconstruction: Ohta et coll., 1976). Le pathologiste, méconnaissant ou ne voyant pas les CHM (comme ce fut le cas pendant 50 ans après leur description) peut — selon la dominante lésionnelle — répondre: stéatose alcoolique massive ou hépatite cytolytique (toxique ou virale); inversement, il peut affirmer une HA sur la seule présence de CHM alors qu'il s'agit d'une hépatopathie non alcoolique: cirrhose biliaire primitive (Keeley et coll., 1972),

maladie de Wilson (Sternlieb, 1972), hépatite au maléate de perhexilline (Beaugrand et coll., 1977), il est vrai dans un contexte anatomo-clinique différent.

En microscopie photonique, les lésions les plus intéressantes sont les hépatocytes (Desmet et de Vos, 1977): hypertrophie vésiculaire du réticulum endoplasmique lisse, mégamitochondries et, surtout, amas de micro-filaments en 'branches de buisson' correspondant aux CHM (Yokoo et coll., 1972).

## EVOLUTION

L'HA aiguë entraîne la mort dans 25 pour cent des cas en défaillance hépatique aiguë. Les signes péjoratifs sont: très gros foie, ictère intense, ascite abondante, et effondrement des grandes fonctions homéostasiques. La mort survient en 15 à 30 jours en coma hépatique précédé ou non d'hémorragie digestive. Le foie est énorme avec stéatose et surtout nécrose très étendue.

En cas de survie, habituelle dans la forme subaiguë, l'évolution se fait presque toujours vers la fibrose cicatricielle (la guérison anatomique est très rare: environ 5 pour cent des cas). L'amélioration clinique et biologique est lente; en laparoscopie, le foie diminue mais reste gros, devient pâle et valloné, les corps de Mallory disparaissent, la nécrose centro-lobulaire fait place à des plaques étoilées de collagène (déjà décrites par Sabourin en 1884). Cette situation, qui correspond en partie à la dite cirrhose hypertrophique alcoolique, peut se stabiliser (10 pour cent des cas) ou — beaucoup plus souvent — évoluer vers la cirrhose atrophique nodulaire (60 pour cent des cas) (Michel et Reynolds, 1975).

Lorsque la cirrhose est constituée — habituellement vers l'âge de 50 ans — et si l'intoxication alcoolique continue surviennent ictère, ascite, hémorragie, jadis qualifiés poussées évolutives ou insuffisance hépatique terminale qui sont des épisodes d'HA signés par la présence de lésions de nécrose et de corps de Mallory, sur biopsie ou fragment autopsique (Beckett et coll., 1961; Feldmann et coll., 1970; expérience personnelle).

## PHYSIOPATHOLOGIE

Malgré une meilleure connaissance des effets morphologiques et métaboliques de l'alcool sur le foie (Lieber et coll., 1971), le mécanisme de l'HA et son potentiel cirrhogène restent mal élucidés. Ici, sont esquissées une affirmation: la nécrose alcoolique (et non la stéatose) est responsable de l'évolution cirrhogène, et une interrogation: quelle est la signification des corps de Mallory?

*Stéatose et/ou nécrose alcoolique et évolution cirrhogène.* La stéatose massive, alcoolique ou non (gravidique, infantile, du kwashiorkor) n'est jamais cirrhogène. Le temps est révolu où, sur les données expérimentales chez le rat carencé en choline, la stéatose alcoolique chez l'homme était considérée à l'origine de la cirrhose alors qualifiée de nutritionnelle (à travers la séquence: lipodiestemata, collapsus, fibrose; Hartroft et Ridout, 1958); en effet, chez l'homme volontaire puis chez le babouin (Rubin et Lieber, 1968, 1974), il a été confirmé que

l'éthanol produit une stéatose massive en 12 jours même avec un régime riche en protéines. Les mêmes auteurs (Lieber et coll., 1975) ont reproduit, chez 15 babouins soumis à une intoxication chronique avec régime équilibré, la séquence: stéatose précoce dans tous les cas, hépatite alcoolique (inflammation à polynucléaires avec ou sans CHM, sclérose) dans 5 cas et une cirrhose micronodulaire tardive (après 2 ans) de type septal dans 5 cas, leur permettant de conclure à la responsabilité directe de l'alcool sur le foie. De notre côté (Bertrand et Michel, 1968), sur biopsies sériées chez l'homme alcoolique, nous avons proposé la séquence: nécrose aiguë, fibrose cicatricielle, cirrhose nodulaire, et identifié (à la suite de Popper et coll., 1960) la cirrhose alcoolique à une cirrhose post-nécrotique. La controverse sur le rôle prédisposant de la malnutrition a été ranimée par l'observation de stéatose hépatique avec CHM après anastomose jéjuno-iléale pour obésité (Peters et Reynolds, 1973); mais le rôle partiel de l'alcool et d'autres agents toxiques d'origine intestinale a été suspecté.

*Signification des corps de Mallory.* La substance hyaline des corps de Mallory est une lipoprotéine complexe (Zetterman et coll., 1976); son identification à l'actine, appuyée par la présence d'anticorps anti-muscle lisse, semble affirmée par immunofluorescence indirecte (Holborow, 1972) et réfutée par électrophorèse comparative sur gel de polyacrylamide (Rubin et Lieber, 1975). Les CHM sont formés d'un agglomérat cytoplasmique fibrillaire de micro-filaments normalement présents en petit nombre sous la membrane; pour cette raison et parce qu'ils entourent souvent des grains de glycogène (réserve réputée sensible aux agressions), il ne s'agit pas d'un matériel nécrotique (en 1911, Mallory parlait seulement de dégénération). En conséquence, à l'appellation de nécrose hyaline, on devrait substituer celle de 'nécrose alcoolique avec corps hyalins'. En dehors des hépatopathies non alcooliques précitées, les CHM ont été reproduits par la griséfulvine (Denk et coll., 1975) et par la phalloïdine (Gabbiani et coll., 1975) chez le rat. Enfin, pour Leevy et coll. (1976), la substance hyaline peut se comporter comme un auto-antigène et induire une double — ou triple — réponse immunitaire concourant à la nécrose cellulaire: formation d'immuns-complexes provenant d'auto-anticorps sécrétés par les plasmocytes (issus des lymphocytes B), effet cytotoxique des lymphocytes T activés, et — peut-être — effet lytique de cellules K (lymphocytes non sensibilisés). Ces phénomènes expliqueraient que l'HA puisse évoluer vers la cirrhose après arrêt de l'intoxication alcoolique comme une maladie auto-entretenu.

## TRAITEMENT

Le meilleur traitement de l'HA est prophylactique par dépistage de l'alcoolisme chronique: enquête clinique, psychologique et biologique (dosage de la  $\gamma$ -GT) dans les collectivités socio-professionnelles exposées. Lorsque l'HA est déclarée, le traitement est surtout symptomatique: renutrition parentérale si nécessaire, régime désodé en cas d'ascite, drogues anti-ammoniacales en cas d'encéphalopathie,

tamponnement des varices oesophagiennes en cas d'hématémèse. Les corticoïdes n'ont donné aucun bénéfice appréciable (Hecht et coll., 1974), les inhibiteurs du collagène (pénicillamine, colchicine) ont été essayés sans résultat convaincant (Resnick et Iber, 1972).

## SUMMARY

Acute alcoholic hepatitis is an anatomical (fatty liver with sclerosing hyaline necrosis) and a clinical (hepatomegaly with a variety of symptoms of hepatic failure) entity arising out of chronic alcoholism, and of a typically 'pre-cirrhotic' state.

Although fatal in 25 per cent of acute cases due to failure of homeostasis, it often leaves a centrilobular scarring necrosis which in more than 60 per cent of cases progresses to nodular cirrhosis. Continued alcoholism worsens the prognosis.

Alcoholic hepatitis may be confused with acute abdominal catastrophes or with a hepatoma. The characteristic Mallory bodies found on liver biopsy are found rarely in non-alcoholic hepatitis.

There is no effective treatment for this disease except reduction of alcohol intake; indeed, the disease may become self-perpetuating.

*This article is based on a paper read at the Fourth Conference of the European Association of Internal Medicine (AEMIE) held in Strasbourg in April 1977.*

## Bibliographie

- Beaugrand, M., Poupon, R., Callard, P., Lageron, A., Levy, V. G., de Saint Maur, P. P., Ferrier, J. P. et Darnis, F. (1977) 'Hépatites au maléate de perhexilline (Pexid). Association Française pour l'Etude du Foie, Montpellier.
- Beckett, A. G., Livingstone, A. V. et Hill, K. R. (1961) *British Medical Journal*, **11**, 1113.
- Bertrand, L., Reynolds, T. B. et Michel, H. (1966) *Presse Médicale*, **74**, 2837.
- Bertrand, L. et Michel, H. (1967) *Epatologia*, **13**, 581.
- Bertrand, L. et Michel, H. (1968) *Revue du Praticien*, **18**, 2323.
- Bertrand, L., Serre, A., Bascoul, S. et Boixados, M. (1977) 'L'anticorps anti-muscle lisse. Stigmate de cirrhose?' Colloque de Vichy sur les hépatites et l'antigène Australia, 20-21 septembre 1975, sous presse.
- Cazal, P. et Mirouze, J. (1959) In *Cirrhose alcoolique et nutritionnelle*, p. 117. (XXXIIe Congrès Français de médecine, Lausanne, 1959). Paris: Masson & Cie.
- Debove, G. M. et Achard, Ch. (1895) In *Manuel de Médecine*, tome VI p. 77. Paris: Rueff et Cie.
- Denk, H., Gschnait, F. et Wolff, K. (1975) *Laboratory Investigation*, **32**, 773.
- Desmet, V. J. et de Vos, R. (1977) 'Ultrastructure of alcoholic liver disease'. International Symposium on Alcoholic Liver Disease, Fondazione Giovanni Lorenzini, Varese, 21 June 1975, sous presse.
- Edmonson, H. A., Peters, R. L., Reynolds, T. B. et Kuzma, O. T. (1963) *Annals of Internal Medicine*, **59**, 646.
- Feldmann, G., Oudea, P., Molas, G., Domart-Oudea, M. C. et Fauvert, R. (1970) *Presse Médicale*, **78**, 409.
- Gabbiani, G., Montesano, R., Tuchweber, B., Salas, M. et Orci, L. (1975) *Laboratory Investigation*, **33**, 562.
- Green, J., Mistilis, S. et Schiff, L. (1963) *Archives of Internal Medicine*, **112**, 67.
- Harinasuta, U., Chomet, B., Ishak, K. et coll. (1967) *Medicine* (Baltimore), **46**, 141.
- Hartroft, W. S. et Ridout, J. H. (1958) *American Journal of Pathology*, **27**, 951.
- Hecht, Y., Benisty, H. et Caroli, I. (1974) *Médecine et Chirurgie Digestives*, **3**, 383.

- Holborow, E. J. (1972) *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 65, 481.
- Huber, F. et Engelhart, G. (1967) *Gastroenterologica*, 108, 94.
- Keeley, A. F., Iseri, O. A. et Gottlieb, L. S. (1972) *Gastroenterology*, 62, 280.
- Leevy, C. M., Chen, T., Luisada-Opper, A. et coll. (1976) In *Progress in Liver Diseases*, vol. 5. (Ed. H. Popper and F. Schaffner). New York: Grune and Stratton.
- Lieber, C. S., Rubin, E., Decarli, L. M. et Joly, J. G. (1971) *Revue de Médecine*, 46, 233.
- Lieber, C. S., Decarli, L. M. et Rubin, E. (1975) *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72, 437.
- Mallory, F. B. (1911) *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 22, 69.
- Michel, H. et Reynolds, T. B. (1975) *Nouvelle Presse Médicale*, 4, 1965.
- Ohta, W., Inoue, T., Fukuhara, J., Kubota, M., Uhida, M., Itoshima, T., Shimada, Y., Bode, J. Ch. et Martini, G. A. (1976) *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 14, 233.
- Peters, R. L. et Reynolds, T. B. (1973) *Gastroenterology*, 65, A40/564 (abstract).
- Phillips, G. B. et Davidson, C. S. (1954) *Archives of Internal Medicine*, 94, 585.
- Popper, H., Rubin, E., Krus, S. et Schaffner, F. (1960) *Gastroenterology*, 39, 669.
- Resnick, R. H. et Iber, F. (1972) *Gut*, 13, 68.
- Reynolds, T. B., Hidemura, R., Michel, H. et Peters, R. (1969) *Annals of Internal Medicine*, 70, 497.
- Rubin, E. et Lieber, C. S. (1968) *New England Journal of Medicine*, 278, 869.
- Rubin, E. et Lieber, C. S. (1974) *New England Journal of Medicine*, 290, 128.
- Rubin, E. et Lieber, C. S. (1975) In *Clinics in Gastroenterology* IV, p. 247. London, Philadelphia and Toronto: Saunders.
- Sabourin, Ch. (1884) *Revue de Médecine*, 4, 113.
- Sternlieb, I. (1972) In *Progress in Liver Disease* IV, p. 511. New York and London: Grune and Stratton.
- Yokoo, H., Minick, O., Batti, F. et Kent, G. (1972) *American Journal of Pathology*, 69, 25.
- Zetterman, R. K., Luisada-Opper, A. et Leevy, C. M. (1976) *Gastroenterology*, 70, 382.

## THE MINER'S FRIEND

John Ayrton Paris had them standing in the aisles when he lectured at the College. More than that, the subject of his lectures was *Materia Medica*. Many pharmacologists wrestling with generations of medical students have not produced this extraordinary facility for instruction which always drew a capacity audience. But Paris was a remarkable man. In 1809, at the age of 23, he was elected physician to the Westminster Hospital. Modern junior staff please note. With every prospect of succeeding in the London scene (and what other place was there for success at that time?) he resigned from the Westminster to go to Penzance in 1813. He went to replace a Dr Borlase who was a great friend of Humphry Davy. Paris loved Cornwall and the people loved him. He founded the Royal Geographical Society of Cornwall and took an expert interest in Cornish tin mines. A very close friendship grew between Paris and Davy. Paris invented a safety bar that prevented the premature explosion of blasting powder. This was hailed as a boon to miners on a par with Davy's invention of the safety lamp. Paris stayed in Cornwall for only five years. He re-established himself in London with his work in *Materia Medica* and eventually became President of the College in 1844. He wrote a two-volume biography of Humphry Davy and also wrote on the 'Accidents which occur in the mines of Cornwall'.