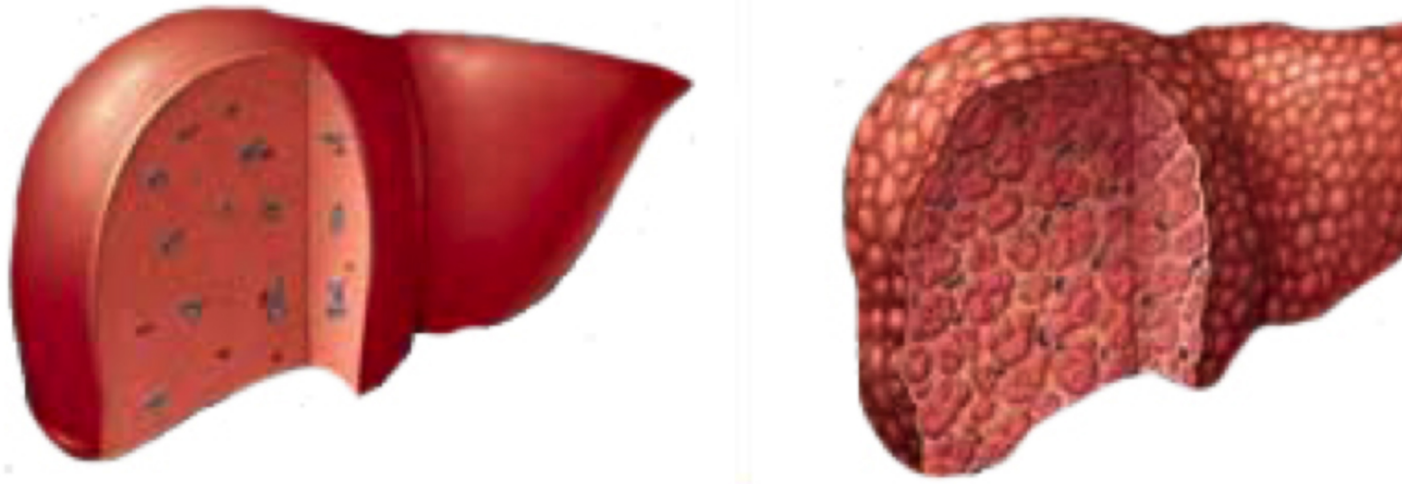
GROUPE DE RECHERCHE SUR L'ALCOOL ET LES PHARMACODÉPENDANCES

AF

LA MALADIE ALCOOLIQUE DU FOIE

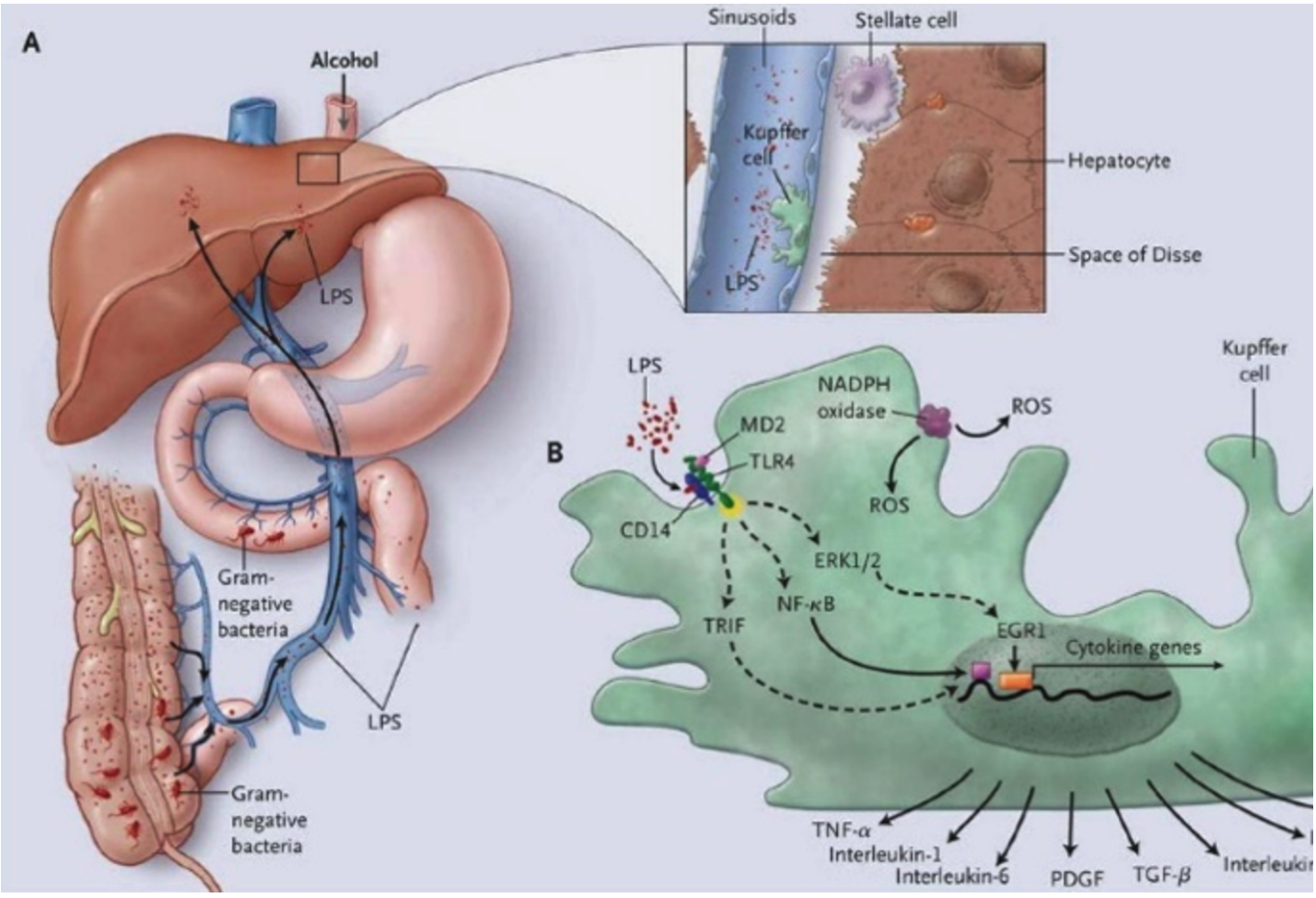
Une consommation chronique à des doses importantes d'alcool est nocive pour différents organes et systèmes du consommateur. Parmi ceux-là, le foie est un organe particulièrement touché par les alcoolopathies puisqu'il est le siège de plus de 75% du métabolisme de l'alcool. Or, cette métabolisation est à l'origine de nombreux toxiques, comme les espèces réactives oxygénées (ROS) ou l'acétaldéhyde, qui provoquent un stress oxydatif et une lyse des hépatocytes. L'alcool provoque aussi le passage d'endotoxines dans le système vasculaire en augmentant la perméabilité de la barrière intestinale, ce qui ajoute une composante immune aux réactions inflammatoires qui causent une dégradation hépatique. On parle alors de Maladie Alcoolique du Foie (MAF).



Comparaison entre un foie sain (à gauche) et un foie cirrhotique (à droite),
Source : Fondation Mayo

Bien que tous les buveurs à risque ne développent pas ce genre de pathologie, cela touche tout de même 20 à 40% d'entre eux, ce qui en fait des troubles fréquents en clinique avec une morbi-mortalité importante. En effet, d'après une étude sur la mortalité induite par une consommation d'alcool en France en 2009 (Guérin et al, 2013), la MAF représente 9387 décès par an. Soit plus de 19% de la mortalité totale engendrée par l'alcool.

La MAF comprend classiquement la stéatose hépatique, la cirrhose alcoolique ou encore l'hépatite alcoolique aiguë. La stéatose correspond à une présence importante de triglycérides au niveau des hépatocytes, ce qui provoque un gonflement jusqu'à la nécrose de ces cellules. Cette nécrose, libérant le contenu cellulaire dans le milieu, déclenche elle-même une inflammation qui dans certains cas peut résulter en une fibrose, c'est-à-dire à une cicatrice où le tissu hépatique est remplacé par du tissu fibreux. L'accumulation de ces fibroses empêchant la régénération hépatique, et remplaçant peu à peu le tissu fonctionnel, sont elles-mêmes à l'origine du développement d'une cirrhose du foie. L'hépatite alcoolique quant à elle est d'origine multifactorielle, avec des effets à la fois du stress oxydatif issu du métabolisme alcoolique, mais aussi du passage de lipopolysaccharide (LPS) dans la circulation portale faisant suite à l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale après une consommation chronique d'alcool.



Activation des cellules de Kupffer (macrophages résidents du foie) dans l'Hépatite Alcoolique Aiguë,
Source : New-England Journal of Medicine, 2009

A l'heure actuelle, l'enjeu est de déterminer pourquoi certaines personnes développent une MAF quand d'autres, à consommation identique, n'en développent pas. Cela passe par une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces troubles. Présentement, plusieurs facteurs de risque sont connus, tel que la nutrition, l'obésité, le sexe, le tabagisme, les facteurs génétiques non liés au sexe, ou bien même les habitudes de consommation (en dehors des repas, différents types de boisson, …).

Au sein du laboratoire nous nous intéressons en particulier à l'hépatite alcoolique aiguë (HAA), à la fois au niveau clinique en collaboration avec le service d'Hépato-Gastroentérologie du CHU d'Amiens-Picardie, qu'au niveau préclinique à l'aide de modélisation animale chez le rongeur. Notre but étant de mieux comprendre la physiopathologie de ce trouble pour améliorer à la fois le repérage précoce des patients – puisque l'une des caractéristiques de l'HAA est son taux de mortalité est de 45% à 1 mois sans traitement – mais aussi la prise en charge de ces patients car le taux de mortalité reste de 35-80% à 6 mois en fonction de la réponse au traitement. A noter qu'environ 40% des patients sont non-répondeurs au traitement actuel (composé de glucocorticoïdes), un autre enjeu est donc de trouver des marqueurs permettant l'identification précoce de ces patients pour une prise en charge personnalisée.

PUBLICATIONS RECENTES

Nguyen-Khac Eric, D Chatelain, **Hakim Houchi**, and **Virginie Lloyd**. “Hépatite Alcoolique Aiguë Sévère.” *EMC Hépatologie*, 2014.

Morales-Ibanez, Oriol, Marlene Domínguez, Sung H. Ki, Miguel Marcos, Javier F. Chaves, **Eric Nguyen-Khac**, **Hakim Houchi**, et al. “Human and Experimental Evidence Supporting a Role for Osteopontin in Alcoholic Hepatitis.” *Hepatology (Baltimore, Md.)* 58, no. 5 (November 2013): 1742–56. doi:10.1002/hep.26521.

Nguyen-Khac Eric, Thierry Thevenot, Marie-Astrid Piquet, Saïd Benferhat, Odile Goria, Denis Chatelain, Blaise Tramier, et al. “Glucocorticoids plus N-Acetylcysteine in Severe Alcoholic Hepatitis.” *The New England Journal of Medicine* 365, no. 19 (November 10, 2011): 1781–89. doi:10.1056/NEJMoa1101214.

Nguyen-Khac Eric, **Hakim Houchi**, **Martine Daoust**, Jean Louis Dupas, and **Mickaël Naassila**. “Lack of Association between Tumour Necrosis Factor Receptor Types 1 and 2 Gene Polymorphism and Severe Acute Alcoholic Hepatitis.” *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 22, no. 7 (July 2010): 794–800. doi:10.1097/MEG.0b013e32832f5bba.

Nguyen-Khac Eric, **Hakim Houchi**, **Martine Daoust**, and **Mickaël Naassïla**. “The Genetics of Alcoholic Liver Disease: Better Patient Group Definition Is Required.” *The American Journal of Gastroenterology* 104, no. 7 (July 2009): 1848–49; author reply 1849. doi:10.1038/ajg.2009.255.

Thèse récente :

« Polymorphisme du gène GLCCI1 dans la réponse au traitement par corticostéroïdes dans l’hépatite alcoolique aiguë » par Virginie Lloyd, thèse de médecine soutenue le 17/11/2014

Voir aussi :
L'hépatite alcoolique aiguë sévère : modalités actuelles de la prise en charge. Pr Eric Nguyen-Khac

VIDEOS