

Hépatite alcoolique : données physiopathologiques et perspectives thérapeutiques

MODULE 3

Philippe MATHURIN, Sébastien DHARANCY, Mathilde MALAPEL, Pierre DELTENRE, Frédéric TEXIER, Jean-Claude PARIS

Hépatogastroentérologie, CHRU Lille, Hôpital Claude Hurriez, 59037 Lille.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

- Aspects anatomo-cliniques et biologiques
- Histoire naturelle de l'hépatite alcoolique
- L'abstinence améliore la survie
- Des progrès dans la compréhension de la physiopathologie de l'hépatite alcoolique

CELLULES IMPLIQUÉES DANS L'INFLAMMATION AU COURS DE L'HÉPATITE ALCOOLIQUE AIGÜE

- Le polynucléaire neutrophile
- La cellule de Kupffer : un rôle essentiel dans la maladie alcoolique du foie

RÔLE DE L'ENDOTOXINE ET DE NF- κ B DANS LA MALADIE ALCOOLIQUE DU FOIE

- Généralités
- Principaux travaux

RÔLE DES CYTOKINES PROINFLAMMATOIRES DANS LA MALADIE ALCOOLIQUE DU FOIE

- Rôle du TNF α
- Rôle de l'interleukine-8

TRAITEMENT DE L'HÉPATITE ALCOOLIQUE AIGÜE

- Bilan des essais thérapeutiques randomisés en dehors de la corticothérapie
- Corticoïdes

DES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES ATTRAYANTES

- Pentoxifylline
- Anticorps anti-TNF α
- Autres molécules

CONCLUSION

Introduction

Aspects anatomo-cliniques et biologiques

Il existe schématiquement 4 tableaux anatomo-pathologiques au cours de la maladie alcoolique du foie (MAF) : la stéatose, macrovésiculaire le plus souvent et parfois microvésiculaire, la fibrose, l'hépatite alcoolique aiguë, et la cirrhose, stade ultime de la fibrogenèse alcoolique. Cette classification, souvent utilisée, est uniquement didactique car elle ne reflète pas toujours une progression chronologique, ce d'autant que ces quatre lésions sont souvent associées.

La présentation clinique de l'hépatite alcoolique (HA) est très variable. Le diagnostic est suspecté chez un buveur excessif

CONTENTS

Alcoholic hepatitis: pathophysiological data and therapeutic perspectives

Philippe MATHURIN, Sébastien DHARANCY, Mathilde MALAPEL, Pierre DELTENRE, Frédéric TEXIER, Jean-Claude PARIS
(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D103-D111)

INTRODUCTION

- Clinical and biological aspects
- Natural history of alcoholic hepatitis
- Alcohol withdrawal improves survival
- Better understanding of alcoholic hepatitis physiopathology

CELLS INVOLVED FOR INFLAMMATION IN ALCOHOLIC HEPATITIS

- Polymorphonuclear cells
- Kupffer cell: central role in alcoholic liver disease

ROLE OF ENDOTOXIN IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE

- General properties
- Main studies

ROLE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE

- Role of TNF α
- Role of interleukin-8

TREATMENT OF ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS

- Randomised therapeutic trials with the exception of steroids
- Steroids

ATTRACTIVE THERAPEUTIC PERSPECTIVES

- Pentoxifyllin
- Antibodies anti-TNF α
- Other molecules

CONCLUSION

présentant une hépatomégalie, signe clinique le plus fréquent (80 %), une fièvre habituellement inférieure à 38,5 °C (50 % des cas), une ascite (30 % des malades) essentiellement dans les formes sévères, un ictère (50 % des cas) et des douleurs de l'hypochondre droit [1]. L'association d'une fièvre, d'un ictère et d'une hépatomégalie douloureuse peut conduire au diagnostic erroné d'abcès hépatique ou d'angiocholite. La réalisation systématique d'une échographie ou d'un scanner permet d'éviter ces erreurs diagnostiques aux conséquences parfois mortelles si une intervention chirurgicale est réalisée. A côté de ces formes typiques, il existe des formes mineures dont les symptômes sont réduits, voire absents.

Sur le plan biologique, il existe une augmentation de l'activité sérique des transaminases (classiquement inférieure à 10 fois la normale) avec un rapport ASAT/ALAT > 1, de la bilirubine totale

prédominant sur la fraction conjuguée, et de la gammaglutamyl-transpeptidase atteignant parfois 10 à 20 fois la normale, une diminution du taux de prothrombine et du facteur V dans les formes sévères, et une hyperleucocytose avec un pourcentage de polynucléaires neutrophiles supérieure à 80 %. Dans les formes sévères, une hypophosphorémie et une hypoglycémie doivent être systématiquement recherchées et corrigées. La biopsie hépatique est indispensable au diagnostic d'HA, en raison des faibles sensibilités et spécificités des signes cliniques et biologiques. Elle est réalisée par voie transpariétale ou par voie transjugulaire en fonction de l'hémostase.

L'HA est définie par l'association d'une souffrance hépatocytaire (clarification, ballonnisation et nécrose hépatocytaire), d'une infiltration hépatique à polynucléaires neutrophiles et de corps de Mallory [1]. Cependant, bien que présents dans plus de 90 % des cas, les corps de Mallory ne sont pas indispensables au diagnostic d'hépatite alcoolique aiguë. Les signes de souffrance hépatocytaire consistent en une ballonnisation et une nécrose dite de clarification. Les hépatocytes ballonnés apparaissent sous forme arrondie. Des hépatocytes apoptotiques sont également observés. Les corps de Mallory, formations fortement éosinophiles, sont identifiés dans le cytoplasme clarifié des hépatocytes, sous forme de structures denses et rubannées. Ils correspondent à des altérations du cytosquelette hépatocytaire. Le second élément nécessaire au diagnostic histologique d'hépatite alcoolique aiguë est la présence d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles. Ceux-ci sont typiquement distribués autour d'hépatocytes en nécrose ou comportant des corps de Mallory.

Histoire naturelle de l'hépatite alcoolique

L'hépatite alcoolique ne survient que chez approximativement 20 % des alcooliques, même après des décennies d'intoxication. Bien que son histoire naturelle ne soit pas encore complètement élucidée, le diagnostic histologique d'HA est associé à une augmentation du risque de développer une cirrhose au cours de l'évolution. Ainsi, chez 29 malades ayant une hépatite alcoolique confirmée histologiquement et soumis à des biopsies hépatiques itératives sur une période de 1 à 3 ans, le développement d'une cirrhose a été observé dans 35 % des cas, des lésions d'hépatite alcoolique persistaient à distance dans 20 % des cas, et une disparition quasi complète des lésions a été trouvée dans 50 % des cas. Une régression significative des lésions hépatiques n'était observée que chez les malades devenus abstinents. Néanmoins, une cirrhose était observée chez 30 % des malades abstinents pendant le suivi [2]. Ces travaux montrent que, bien que le comportement ultérieur de buveur ait une influence majeure sur la progression de l'HA, une aggravation peut survenir chez les malades devenus abstinents.

A plus long terme, le diagnostic histologique d'HA a été associé à un risque de décès de 40 % dans les 5 années suivant la biopsie [3]. Toutefois, la sévérité de l'atteinte histologique de l'HA n'était pas prédictive de la survie. En revanche, le degré de fibrose est corrélé à la survie qui est plus élevée chez les malades ayant une HA et fibrose discrète (70 %) que chez les malades ayant une HA associée à une fibrose extensive (50 %).

En l'absence de traitement, la mortalité peut dépasser 50 % chez les malades atteints de formes sévères définies par un critère de Maddrey supérieur ≥ 32 [4].

L'abstinence améliore la survie

L'obtention d'une abstinence est un objectif prioritaire chez les buveurs excessifs présentant ou non une maladie alcoolique du foie. Dans le sous-groupe de malades atteints de maladie alcoolique du foie, cet objectif est d'autant plus impératif qu'il

serait associé à un bénéfice de survie. En effet, chez les malades ayant une cirrhose alcoolique prouvée histologiquement, la survie à 5 ans dans le groupe abstinent (60 %) était significativement supérieure à celle des malades ayant poursuivi leur consommation (40 %) [5]. Le bénéfice de survie chez les malades devenus abstinents était principalement dû à une diminution du pourcentage de décès d'origine hépatique. Chez les malades ayant une HA, il a également été observé que l'abstinence améliorerait la survie à 7 ans de 30 %.

Des progrès dans la compréhension de la physiopathologie de l'hépatite alcoolique

La pathogénie de l'atteinte hépatique liée à l'alcool fait intervenir des phénomènes métaboliques et toxiques intra-hépatocytaires tels que la production excessive de NADPH qui induit une acidose et des altérations du métabolisme lipidique ainsi que la production excessive d'acétaldéhyde et de formes réactives de l'oxygène qui dénaturent les membranes et les protéines enzymatiques [9]. Toutefois, de nombreux travaux indiquent que la physiopathologie de la MAF ne fait pas uniquement intervenir un mécanisme de toxicité dose-dépendant mais est également sous-tendue par un processus inflammatoire [6-8].

La cellule de Kupffer activée, le polynucléaire neutrophile, l'endotoxine, les cytokines inflammatoires, le fer et la peroxydation lipidique jouent un rôle central dans l'inflammation observée (figure 1). Par exemple, de nombreux travaux expérimentaux ont démontré le rôle prépondérant des cytokines dans la nécrose hépatique, les lésions endothéliales, la transformation myofibroblastique de la cellule étoilée du foie, le recrutement tissulaire des polynucléaires neutrophiles et enfin l'activation de la cellule de Kupffer. Par conséquent, l'inhibition de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et le contrôle de l'activation de la cellule de Kupffer ou du polynucléaire neutrophile pourraient représenter des axes thérapeutiques très attractifs.

Cellules impliquées dans l'inflammation au cours de l'hépatite alcoolique aiguë

Le polynucléaire neutrophile

Le polynucléaire neutrophile est activé par des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1, l'interleukine 8 et le

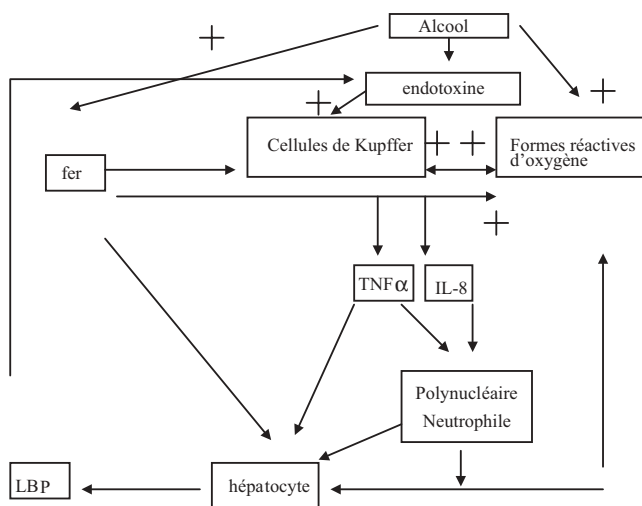


Fig. 1 – Hépatite alcoolique : une maladie multifactorielle.
Alcoholic hepatitis: a multifactorial disease.

TNF α [10-13]. Le recrutement tissulaire du neutrophile fait intervenir quatre étapes : (1) le contact initial entre le neutrophile et l'endothélium permettant le roulement du neutrophile ; (2) la diminution du roulement du neutrophile sur l'endothélium ; (3) l'adhésion du neutrophile à l'endothélium ; (4) enfin le passage trans-endothélial vers le tissu [14, 15]. L'adhésion entre polynucléaire neutrophile et cellule endothéliale fait intervenir essentiellement les sélectines, les *Intercellular Adhesion Molecules* 1 et 2 (ICAM1 et ICAM2) et les β 2 intégrines. L'adhésion du neutrophile à l'endothélium est facilitée par l'interaction entre les récepteurs β 2 intégrines CD11b/CD18 et CD11a/CD18 et leurs ligands, ICAM-1 et ICAM-2, présents à la surface cellulaire des cellules endothéliales [16, 17].

Ces molécules ont un rôle important dans la pathogénie de la maladie alcoolique du foie. En effet, au cours de la MAF, il existe une augmentation des expressions d'ICAM1 et des récepteurs β 2 intégrines permettant le recrutement des polynucléaires neutrophiles activés au niveau d'hépatocytes en voie de nécrose, aggravant ainsi les lésions tissulaires.

La cellule de Kupffer : un rôle essentiel dans la maladie alcoolique du foie

La cellule de Kupffer, macrophage résident du foie, est responsable de l'élimination de divers composés présents dans la circulation portale tels que certaines substances toxiques, les complexes immuns, l'endotoxine et les bactéries [18]. Cependant, de nombreuses études ont démontré que les fonctions de la cellule de Kupffer ne se limitent pas à des propriétés de phagocytose [19-21]. En effet, après fixation de l'endotoxine aux récepteurs CD14 et TLR4, la cellule de Kupffer synthétise des quantités importantes de cytokines pro-inflammatoires [22, 23]. En particulier, la cellule de Kupffer est le principal site de synthèse du TNF α , une cytokine proinflammatoire qui a un rôle majeur dans la pathogénie de la maladie alcoolique du foie [20, 24, 25]. Ceci est bien montré dans le modèle de maladie alcoolique du foie chez le rat, dans lequel, la déplétion du foie en cellules de Kupffer par administration de chlorure de gadolinium prévient le développement des lésions hépatiques [21]. L'activation de la cellule de Kupffer est principalement liée à la présence d'endotoxine d'origine bactérienne dans la veine porte, mais également à l'acétaldéhyde, aux produits de la peroxydation lipidique, aux cytokines inflammatoires, au facteur de transactivation NF- κ B et au fer [19, 26-38].

Rôle de l'endotoxine et de NF- κ B dans la maladie alcoolique du foie

Généralités

L'ENDOTOXINE

De nombreux travaux ont démontré le rôle majeur de l'endotoxine dans la MAF. L'endotoxine est le constituant principal de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Après interaction avec une protéine plasmique la LBP (LPS binding protein), le complexe endotoxine-LPS active un récepteur membranaire, le CD14, présent à la surface des cellules de la lignée monocyttaire [37, 39, 40] ce qui conduit à la synthèse et à la sécrétion de cytokines proinflammatoires, notamment l'interleukine-6, l'interleukine-8 et le TNF α .

Des travaux récents ont permis de mieux comprendre les mécanismes de transmission du signal induit par l'endotoxine. En effet, le gène murin impliqué dans l'insensibilité des lignées

C3H/HeJ et C57/10ScCr de souris résistantes à l'endotoxine a été identifié [41] : il s'agit du gène TLR4 murin, correspondant à un récepteur de la famille des *Toll Like Receptors* (TLR). Des données récentes indiquent que TLR4 est également impliqué dans la réponse cellulaire à l'endotoxine chez l'homme comme. Des souris déficientes pour le gène TLR4 expriment un phénotype similaire à celui de la lignée de souris C3H/HeJ [42]. Ainsi, il apparaît que les TLR jouent un rôle de co-récepteur du CD14 et sont essentiels à la transduction du signal induit par l'endotoxine.

NF- κ B

L'expression de la plupart des cytokines pro-inflammatoires et de certaines molécules d'adhérence est contrôlée par NF- κ B, un facteur transcriptionnel composé d'homo ou d'hétéro-dimères [43-46]. En l'absence de signal, NF- κ B est séquestré dans le cytosol par interaction avec une protéine inhibitrice I κ B [44-46]. La phosphorylation de I κ B provoque sa dégradation et conduit à la translocation NF- κ B dans le noyau (figure 2) où il exerce son action transactivatrice en se fixant dans les régions promotrices des gènes dont il contrôle la transcription [45-46].

L'endotoxine est un puissant inducteur de NF- κ B. Dans un second temps, des protéines tyrosine kinase activent la protéine kinase C qui stimule alors la synthèse des formes réactives de l'oxygène par le NADPH oxydase. Le rétrocontrôle positif exercé par les produits réactifs de l'oxygène sur les protéines tyrosine kinase induit une hyperproduction de cytokines par la cellule de Kupffer, permettant ainsi une amplification de l'activation cellulaire [23].

Principaux travaux

RÔLE DE L'ENDOTOXINE

De nombreux faits expérimentaux ont confirmé le rôle de l'endotoxine dans la genèse des lésions hépatiques liées à l'alcool [26, 38, 47-49]. Après administration aiguë d'alcool, la concentration d'endotoxine augmente progressivement dans la veine porte jusqu'à la deuxième heure [50]. Il existe un effet synergique entre l'alcool et l'endotoxine [24, 51-53]. En effet, l'administration intestinale d'endotoxine n'induit pas ou peu de lésions hépatiques chez les rats témoins alors qu'elle majore les lésions tissulaires chez les rats alcooliques [50].

Après administration chronique d'alcool durant 2 à 4 semaines, les rats alcooliques ont des taux plasmatiques de LPS

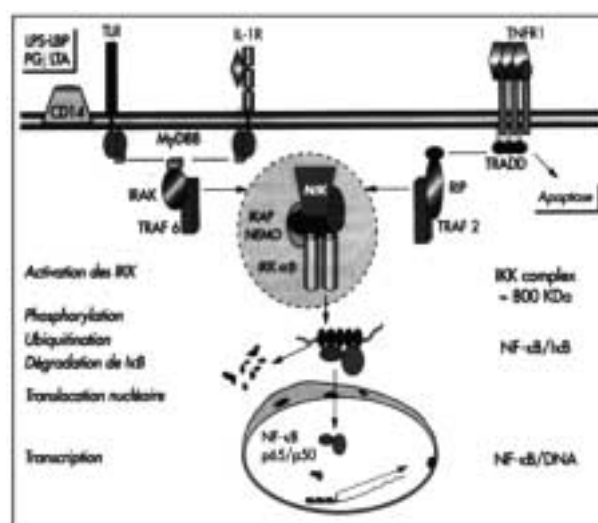


Fig. 2 – Représentation schématique de la voie de signalisation intracellulaire de l'endotoxine.

Intracellular transduction pathway elicited by endotoxin.

élevés par rapport aux animaux témoins qui n'ont pas d'endotoxine décelable dans le plasma [26, 48, 54]. Par ailleurs, l'expression du récepteur CD14 augmente dans les cellules de Kupffer de rats alcooliques [31, 34]. De plus, il existe une étroite corrélation entre d'une part, la sévérité des lésions hépatiques et d'autre part, les taux plasmatiques de LPS, l'expression tissulaire de CD14 et les taux hépatiques de LBP [48, 55, 56].

Des travaux ont testé l'hypothèse qu'une diminution des taux d'endotoxine diminuerait les lésions hépatiques induites par l'alcool [57, 58]. L'inhibition de l'endotoxine plasmatique a été obtenue par destruction des bactéries Gram négatifs du tube digestif après administration d'antibiotiques ou de lactobacilles [58, 59]. Dans ces 2 modèles, il existait effectivement une réduction des lésions histologiques et de l'activation de la cellule de Kupffer [57, 58]. L'endotoxine est fréquemment détectée dans le plasma des malades buveurs excessifs ayant des lésions histologiques du foie [47, 60-63]. L'administration aiguë d'alcool augmente la perméabilité gastrique et duodénale sans modifier la perméabilité de l'intestin grêle [64]. La perméabilité de l'intestin grêle des malades buveurs excessifs indemnes de lésions hépatiques n'est pas non plus altérée. À l'inverse, la perméabilité intestinale des buveurs excessifs ayant des lésions hépatiques est au moins 40 fois supérieure à celle de malades abstinentes avec ou sans maladie hépatique [65]. Cette augmentation de la perméabilité intestinale pourrait participer à l'augmentation de l'endotoxine plasmatique et être un cofacteur aggravant les lésions hépatiques chez les buveurs excessifs ayant développé des lésions hépatiques.

RÔLE DE NF- κ B

L'effet de l'alcool sur l'activité de NF- κ B varie en fonction du mode d'administration. *In vitro*, l'addition d'alcool à des monocytes en culture diminue l'activité transcriptionnelle de NF- κ B [66]. Ce résultat suggère que l'administration aiguë d'alcool inhibe la synthèse des cytokines pro-inflammatoires [67, 68]. À l'inverse, après administration chronique d'alcool, l'activité de NF- κ B des rats alcooliques augmente par rapport aux animaux témoins [36, 38, 69, 70]. Il existe une corrélation entre d'une part, l'activité de NF- κ B dans le foie et d'autre part, les taux d'endotoxine, le niveau de peroxydation lipidique et les taux hépatiques d'ARNm des cytokines pro-inflammatoires [69]. Les facteurs impliqués dans l'activation de NF- κ B sous l'action de l'éthanol sont probablement multiples incluant des produits réactifs de l'oxygène, des peroxydes lipidiques et peut-être également l'acétaldéhyde [19, 36, 70-72], bien que le rôle de ce dernier soit controversé [73].

Rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la maladie alcoolique du foie

Les principales cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la physiopathologie de la MAF sont l'interleukine-8 (IL-8) et surtout le TNF α .

Rôle du TNF α

Le TNF α intervient dans la destruction hépatocytaire engendrée par les polynucléaires neutrophiles et les cellules de Kupffer activées au cours de la MAF, comme l'ont montré des travaux expérimentaux chez le rat et des études cliniques chez les buveurs excessifs. En effet, son expression est augmentée dans les cellules de Kupffer de rat soumis à une intoxication alcoolique chronique [20, 74]. Par ailleurs, l'administration d'anticorps anti-TNF α prévient le développement des lésions hépatiques chez le rat

exposé chroniquement à l'alcool [75]. Parmi les 2 récepteurs du TNF α , TNFR1 et TNFR2, des études sur des souris ayant un gène inactivé pour l'un ou l'autre gène suggèrent que TNFR1 est responsable de la genèse des lésions hépatiques induites par l'alcool [25]. En résumé, ces différentes études expérimentales confirment le rôle majeur du TNF α dans la pathogénie de la maladie alcoolique du foie. La peroxydation lipidique et la diminution des stocks en glutathion, en particulier mitochondriaux, induites par l'alcool augmentent la synthèse mais aussi la toxicité cellulaire des cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF α [71, 76-78, 80]. Ces effets synergiques participent à l'aggravation des lésions hépatiques observées au cours de la maladie alcoolique du foie [79].

Chez les buveurs excessifs, il existe une augmentation significative du TNF α sérique en cas de cirrhose et en cas d'HA. Les monocytes isolés de malades atteints d'HA ont une production de TNF α plus importante que les monocytes isolés de volontaires sains [81]. Les taux sériques de TNF α les plus élevés sont observés chez les malades atteints d'HA [82]. L'endotoxine est le principal stimulus de la synthèse du TNF α , mais l'absence de corrélation entre les taux sériques de TNF α et d'endotoxine au cours de l'HA suggère l'intervention d'autres phénomènes de régulation [83]. Il semble que l'augmentation du TNF α soit essentiellement liée à l'HA, indépendamment de toute infection, car l'étude des malades atteints d'HA indemnes d'infection a montré des taux élevés de TNF α .

Quatre études ont évalué la valeur pronostique du taux de TNF α dans les formes sévères d'HA [60, 83-85].

Un taux élevé à l'admission de TNF α serait prédictif du décès. Cependant, dans ces travaux, le taux de TNF α était corrélé à la bilirubinémie, l'albuminémie et la créatininémie, suggérant que le TNF α pourrait n'être qu'un marqueur indirect de sévérité de l'HA. La valeur pronostique indépendante du taux sérique de TNF α , n'a été établie que dans deux séries de faibles effectifs et, reste donc encore à démontrer [83, 85].

Rôle de l'interleukine-8

L'interleukine-8 tient un rôle prépondérant dans le recrutement du neutrophile [10]. Chez l'homme, il existe plusieurs études suggérant que l'alcool pourrait stimuler la sécrétion d'IL-8. D'une part, les malades atteints d'hépatite alcoolique aiguë ont des taux sériques d'IL-8 significativement supérieurs à ceux de volontaires sains abstinentes et à ceux de malades atteints d'hépatopathie non alcoolique [86, 87]. D'autre part, l'abstinence semble associée à une diminution des taux sériques d'IL-8 [88]. Enfin, les taux sériques moyens d'interleukine-8 observés chez des malades atteints d'HA sont au moins 2 fois plus élevés que chez les malades ayant une cirrhose alcoolique non compliquée [63, 82]. Une augmentation des taux tissulaires d'IL-8 a également été observée au cours de l'HA, corrélée à l'intensité de l'infiltrat hépatique à polynucléaires neutrophiles [87]. L'évolution spontanée des taux plasmatiques d'IL-8 au cours de l'HA a été déterminée chez 40 malades non traités. Les taux sériques moyens d'IL-8, initialement très élevés, diminuaient de façon significative à 1 mois puis demeuraient en plateau jusqu'au sixième mois. Vingt malades gardaient un taux d'IL-8 significativement élevé à l'issue du suivi sans que mention ne soit faite de la poursuite ou non de l'intoxication éthylique [86]. Sous prednisolone, molécule utilisée dans les formes sévères d'HA et capable d'inhiber la production d'IL-8, les taux sériques moyens d'IL-8 diminuent de façon nette mais non significative au huitième jour chez des malades atteints d'HA sévère par rapport aux malades non traités [89].

Traitement de l'hépatite alcoolique aiguë

Bilan des essais thérapeutiques randomisés en dehors de la corticothérapie

À l'exception des corticoïdes, aucune des molécules testées jusqu'à présent n'est considérée comme efficace. En préalable, la plupart des études comportaient des insuffisances méthodologiques en terme de puissance statistique, de sélection des malades et de définition des critères de jugements. Ainsi, certains travaux ont évalué l'effet d'un traitement sur des critères biologiques et d'autres sur la survie à court terme ou à long terme [90].

Les stéroïdes anabolisants ont été étudiés en raison de leur effet bénéfique sur la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Il n'y avait pas de bénéfice de survie dans 2 essais randomisés. Le dernier essai, publié en 1993, combinait l'usage de l'oxandrolone et une supplémentation protidique et suggérait un éventuel bénéfice dans le groupe des malades ayant une dénutrition modérée. Cependant, en terme de survie globale sur l'ensemble des malades randomisés dans le groupe oxandrolone, il n'existait pas de différence de survie. Par ailleurs, il existe un risque, bien que non démontré, de survenue de carcinome hépatocellulaire. En conséquence, actuellement, il n'existe pas d'arguments pour l'utilisation des stéroïdes anabolisants dans l'HA [90].

L'association insuline-glucagon stimule la régénération hépatocytaire expérimentale. Trois essais randomisés ont évalué cette association dans l'HA. Une seule étude a montré un bénéfice de survie lié à l'association. Cependant, dans cet essai, l'HA n'était pas prouvée histologiquement et la méthode de randomisation était incorrecte. La dernière étude n'ayant inclus que des malades avec HA documentée histologiquement avait conclu à l'absence de bénéfice thérapeutique. Actuellement, il n'y a donc pas d'argument pour l'utilisation de l'association insuline-glucagon dans l'HA [90].

Il existe fréquemment une dénutrition et un bilan azoté négatif chez les malades ayant une HA. Ces arguments ont conduit plusieurs équipes à évaluer l'efficacité de l'assistance nutritionnelle chez ces malades. Les résultats des essais randomisés ont été contradictoires. Cependant une méta-analyse a conclu à l'absence de bénéfice de survie liée à la supplémentation nutritionnelle [90].

D'autres thérapeutiques telles que la colchicine, le propylthiouracile, et la sylimarine ont été évaluées. Ces différents traitements n'ont pas été associés à un bénéfice de survie [90].

Corticoïdes

La corticothérapie est la seule thérapeutique pouvant être actuellement utilisée chez les malades atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère. Des résultats discordants ont été observés, tant dans les essais randomisés que dans les 6 méta-analyses (5 ont conclu à l'efficacité probable du traitement et 1 à l'absence de bénéfice). Pour les raisons énumérées précédemment, le bénéfice de survie lié aux corticoïdes chez les malades ayant une hépatite alcoolique aiguë a été controversée. Une collaboration internationale après recueil des données individuelles des 3 derniers essais randomisés a démontré que les 113 malades traités par corticoïdes avaient une survie à 1 mois significativement supérieure aux 102 malades placebo : $84,6 \pm 3,4\%$ vs $65,1 \pm 4,8\%$ [91] (figure 3). Pendant la durée du traitement, la diminution de la bilirubinémie ($-79,1 \pm 116,9 \mu\text{mol/L}$) était plus importante dans le groupe traité que dans le groupe placebo ($-31,7 \pm 95,4$), et ce, dès le septième jour du traitement.

Trois équipes françaises ont évalué l'intérêt pronostique de la réponse biologique précoce (définie par un taux de bilirubine à J7 inférieur à celui du premier jour de traitement) chez 238 malades atteints d'hépatite alcoolique sévère. Les corticostéroïdes induisent une réponse biologique précoce dans 76 % des cas [92]. La survie des malades avec réponse biologique précoce était significativement supérieure à celle des malades sans réponse biologique précoce à 1 et 2 mois : $97 \pm 1\%$ vs $59 \pm 7\%$, $93 \pm 2\%$ vs $40 \pm 7\%$, $P < 0,001$. La réponse biologique précoce serait donc une variable simple permettant de prédire précocement la résistance aux corticoïdes. En conclusion, ces travaux démontrent que la corticothérapie améliore conjointement la survie et la fonction hépatique des malades ayant une HAA sévère et devrait être considérée comme le traitement de référence.

Afin d'apprécier le bénéfice à long terme de la corticothérapie chez les malades ayant une HA sévère, une étude française a comparé la survie à 2 ans, chez des sujets randomisés sous corticoïdes ($n = 32$), randomisés sous placebo ($n = 29$) et d'autre part chez des sujets traités depuis la fin de l'essai randomisé ($n = 61$) et chez un groupe témoin simulé ($n = 61$) utilisant le modèle pronostique de Bécclère [93]. Alors que la survie à 1 an était

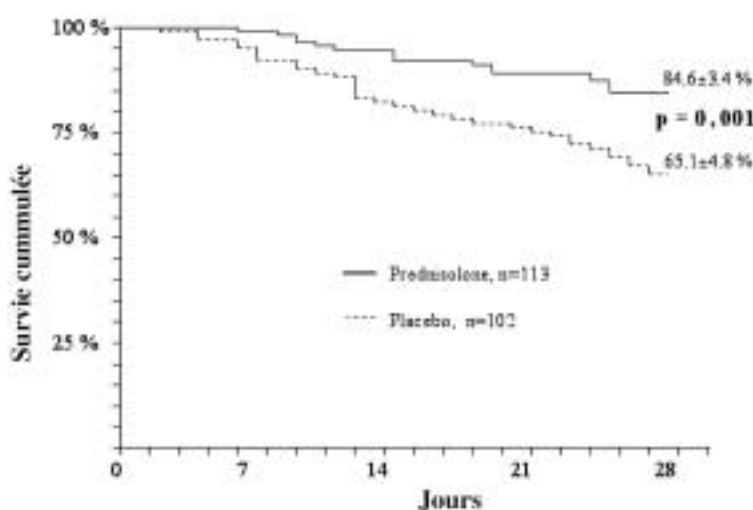


Fig. 3 – Analyse des données individuelles des trois derniers essais randomisés évaluant la capacité de la corticothérapie au cours de l'HA sévère avec un score de Maddrey ≥ 32 , d'après [91].

Analysis of individual data from 3 randomized trials of corticoid efficiency in severe alcoholic hepatitis with a Maddrey score ≥ 32 from [91].

significativement meilleure chez les malades traités par corticoïdes, cette différence disparaissait à 2 ans avec une survie moyenne de 50 % dans l'ensemble des malades. Ce travail démontre qu'à distance de l'épisode aigu, les complications liées à la cirrhose ont un rôle pronostique majeur. Il est également certain que l'abstinence à distance de l'épisode aigu a une influence déterminante sur la survie des malades.

Des perspectives thérapeutiques attrayantes

Pentoxifylline

In vitro, la pentoxifylline inhibe la sécrétion monocyttaire du TNF α , cytokine ayant un rôle majeur dans la pathogénie de la maladie alcoolique du foie. Une étude randomisée en double aveugle a comparé la pentoxifylline (1 200 mg par jour) au placebo chez 101 malades atteints d'une forme sévère d'hépatite alcoolique aiguë. À 6 mois, le taux de survie du groupe pentoxifylline était significativement supérieur à celui du groupe placebo : 75,5 % vs 54 %, P = 0,04 [94]. Le mécanisme de l'effet bénéfique de la pentoxifylline ne semblait pas lié à une diminution de production du TNF α puisque les taux sériques de TNF α n'étaient pas différents dans les 2 groupes. L'effet bénéfique de la pentoxifylline semblait principalement lié à une prévention du syndrome hépatorénal. En effet, une insuffisance rénale s'est développée chez 5 malades pentoxifylline et 20 malades placebo (P = 0,001) et a évolué en un syndrome hépatorénal respectivement chez 4 et 18 malades. L'administration de la pentoxifylline n'influait pas l'évolution de la bilirubinémie, du TP et du score de Maddrey, dans le groupe traité comparé au groupe placebo, pendant la durée du traitement. Cette étude comporte cependant certains défauts de conception, tels que l'absence de preuve histologique, l'inclusion de malades infectés par le VHC et l'absence de comparaison à la corticothérapie, traitement de référence. Il sera donc utile d'évaluer ce traitement par rapport à la corticothérapie et de tester le bénéfice de l'association.

Anticorps anti-TNF α

L'efficacité des anticorps anti-TNF α dans le traitement de l'hépatite alcoolique aiguë sévère a été récemment évaluée. Une étude pilote randomisée chez 20 malades a comparé l'effet biologique d'un traitement combiné associant une injection d'anticorps anti-TNF α et 1 mois de corticothérapie aux corticoïdes seuls. La diminution du score de Maddrey à un mois (de 39 à 22) et des cytokines interleukine-8 (301 à 145 pg/mL) et interleukine-6 (25 à 4,5) à 10 jours était plus importante chez les malades traités par anti-TNF α [95]. Une autre étude pilote, non randomisée, chez 12 malades a observé que l'administration d'anticorps anti-TNF α était associée à une amélioration de la fonction hépatique au vingt huitième jour [96]. L'efficacité des anticorps anti-TNF α a été évaluée dans un essai français multicentrique chez les malades ayant une hépatite alcoolique aiguë sévère. Les malades étaient randomisés dans un groupe traité par corticoïdes et dans un groupe traité par corticoïdes et anticorps anti-TNF α administrés à J0, J14 et J28. Malheureusement, ce travail a récemment été interrompu en raison d'une surmortalité dans le bras corticoïdes et anticorps anti-TNF α (S Naveau, communication personnelle). L'intérêt des anticorps anti-TNF α dans le traitement de l'hépatite alcoolique sévère reste donc à démontrer.

Autres molécules

L'interleukine-10 a été évaluée chez des malades atteints d'HA sévère. L'administration d'interleukine-10 n'avait pas

d'effet détectable sur l'évolution des paramètres biologiques et des taux des cytokines pro-inflammatoires (J Taieb, communication personnelle). Une étude a évalué la S-adenosyl méthionine dans la cirrhose alcoolique [97]. Après 2 ans de traitement, bien que la différence ne soit pas significative, la survie du groupe S-adenosyl méthionine semblait meilleure à celle du groupe placebo : 84 % vs 70 %, P = 0,08. La S-adenosyl méthionine n'a pas encore été évaluée chez les malades atteints d'hépatite alcoolique.

Conclusion

La compréhension de la physiopathologie de l'hépatite alcoolique est un pré-requis à l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques. En effet, les effets des cytokines font intervenir des phénomènes complexes de régulation et varient en fonction de l'homéostasie cellulaire. À titre d'exemple, le TNF α a un rôle bénéfique dans la régénération hépatique expérimentale après hépatectomie [98] et à l'inverse majore les lésions hépatiques de la maladie alcoolique. Ces effets complexes du TNF α sont liés à l'homéostasie cellulaire, la toxicité cellulaire du étant favorisée par la déplétion hépatocytaire en glutathion induite par le métabolisme de l'alcool [99]. Ainsi, l'inhibition TNF du TNF α pourrait être responsable d'effets délétères sur la régénération hépatique ou augmenter les risques d'infection.

RÉFÉRENCES

- Maddrey WC. Alcoholic hepatitis : clinicopathologic features and therapy. *Semin Liv Dis* 1988;8:91-102.
- Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33-42.
- Alexander JF, Lishner MW, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. The long term prognosis. *Am J Gastroenterol* 1971;56:515-5.
- Mathurin P, Taïeb J, Poynard T. La corticothérapie dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère : la fin d'une controverse ? *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:991-5.
- Powell WJ Jr, Klastin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968;44:406-20.
- Ho J, Buchweitz J, R Roth, P Ganey. Identification of factors from rat neutrophils responsible for cytotoxicity to isolated hepatocytes. *J Leukoc Biol* 1996;59:716-24.
- Jaeschke H., C. Wayne Smith, M. Clemens, P. Ganey, R. Roth. Mechanism of inflammatory liver injury : adhesion molecules and cytotoxicity of neutrophils. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;139:213-26.
- Olinger W, Dinges HP, Zatloukal K, Mair S, Gollwitsch F, Denk H. Immunohistochemical detection of tumor necrosis factor-alpha, other cytokines and adhesion molecules in human livers with alcoholic hepatitis. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1993;423:169-76.
- Lieber CS. Metabolism of alcohol : an update. In : *Alcoholic liver disease : pathology and pathogenesis*, P. Hall, ed. 1994, Edward Arnold.1994:17-40.
- Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989;84:1045-9.
- Ford Hutchinson AW, Bray MA, Doig MV, Shipley ME, Smith MJ. Leukotrien B. A potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. *Nature* 1980;286:264-5.
- Schiffmann E, Corcoran BA, Whal SM. N-formylmethionyl peptides as chemoattractants for leukocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1975;72:1059-62.

13. Mayer AMS, Zhang P, Spitzer JA. Increased surface expression of CD11b/c and CD18 appears to be associated from anti-CD11b/c monoclonal antibody stimulated O₂- anion generation in in vivo escherichia coli lipopolysaccharide and tumor necrosis factor alpha treated rat neutrophils. *Shock* 1994;2:289-25.
14. Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes : tethering and signalling molecules. *Immunol Today* 1992;13:93-9.
15. Granger DN, Kubes P. The microcirculation and inflammation : modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J Leukocyte Biol* 1994;55:662-75.
16. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346:425-34.
17. Abdelba SM, Buck CA. Integrins and other adhesion molecules. *FASEB* 1994;4:2868-80.
18. Toth A, Thomas P. Liver endocytosis and Kupffer cells. *Hepatology* 1992;16:255-66.
19. Thurman RG, Bradford BU, Limuro Y, Knecht KT, Connor HD, Adachi Y, et al. Role of Kupffer cells, endotoxin and free radicals in hepatotoxicity due to prolonged alcohol consumption : studies in female and male rats. *J Nutr* 1997;127:903S-906S.
20. Kamimura S, Tsukamoto H. Cytokine gene expression by kupffer cells in experimental alcoholic liver disease. *Hepatology* 1995;21:1304-9.
21. Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of kupffer cells prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Hepatology* 1994;20:453-60.
22. Zor U, Ferber E, Gergely P, Szucs K, Dombradi V, Goldman R. Reactive oxygen species mediate phorbol ester-regulated tyrosin phosphorylation and phosphoipase A2 activation : potentiation by vanadate. *Biochem J* 1993;295:879-88.
23. Lands WE. Cellular signals in alcohol-induced liver injury : a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:928-38.
24. Hansen J, Cherwitz DL, Allen JI. The role of tumor necrosis factor alpha in acute endotoxin-induced hepatotoxicity in ethanol-fed rats. *Hepatology* 1994;20:461-74.
25. Yin M, Wheeler MD, Kono H, Bradford BU, Gallucci RM, Luster MI, et al. Essential role of tumor necrosis factor a in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 1999;117:942-50.
26. Enomoto N, Ikejima K, Bradford B, Rivera C, Kono H, Brenner DA, et al. Alcohol causes both tolerance and sensitization of rat kupffer cells via mechanisms dependent on endotoxin. *Gastroenterology* 1998;115:443-51.
27. Enomoto N, Yamashina S, Kono H, Schemmer P, Rivera CA, Enomoto A, et al. Development of a new simple rat model of early alcohol-induced liver injury based on sensitization of Kupffer cells. *Hepatology* 1999;29:1680-9.
28. Goto M, Lemasters JJ, Thurman RG. Activation of voltage-dependent calcium channels in Kupffer cells by chronic treatment with alcohol in therat. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;267:1264-8.
29. Hart PH, Jones CA, Finlay-Jones JJ. Monocytes cultured in cytokine-defined environments differ from freshly isolated monocytes in their responses to IL-4 and IL-10. *J Leukoc Biol* 1995;57:909-18.
30. Heumann D, Gally P, Barras C, Zaech P, Ulevitch R, Tobias P, et al. Control of lipopolysaccharide (LPS) binding and LPS-induced tumor necrosis factor secretion in human peripheral blood monocytes. *J Immunol* 1992;148:3505-12.
31. Jarvelainen HA, Oinonen T, Lindros KO. Alcohol-induces expression on of the CD14 endotoxin receptor protein in rat Kupffer cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1547-51.
32. Limuro Y, Ikejima K, Rose ML, Bradford BU, Thurman RG. Nimodipine, a dihydroiridine-type calcium channel blocker, prevents alcoholic hepatitis caused by chronic intragastric ethanol exposure in the rat. *Hepatology* 1996;24:391-7.
33. Lin M, Rippe RA, Niemelä O, Brittenham G, Tsukamoto H. Role of iron in NF-KB activation and cytokine gene expression by rat hepatic macrophages. *Am J Physiol* 1997;272:G1355-64.
34. Lukkari TA, Jarvelainen HA, Oinonen T, Kettunen E, Lindros KO. Short term ethanol increases the expression of Kupffer cell CD14 receptor and lipopolysaccharide binding protein in rat liver. *Alcohol* 1999;34:311-9.
35. Tomita M, Yamamoto K, Kobaschi H, Ohmoto M, Tsuji T. Immunohistochemical phenotyping of liver macrophages in normal and diseased human liver. *Hepatology* 1994;20:317-25.
36. Tsukamoto H, Lin M, Ohata M, Giulivi C, French SW, Brittenham G. Iron primes hepatic macrophages for NF-kB activation in alcoholic liver injury. *Am J Physiol* 1999;277:G1240-50.
37. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990;249:1431-3.
38. Thurman RG. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998;275:G605-11.
39. Schumann RR, Leong SR, Flagg GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC, et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990;249:1429-31.
40. Ulevitch RJ, Tobias PS. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol* 1995;13:437-57.
41. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Huffel CV, Du X, et al. Defective LPS signalling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice : mutations in TLR4 gene. *Science* 1998;282:2085-8.
42. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Ogawa T, Takeda Y, et al. Cutting edge : Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide : evidence for TLR4 are the LPS gene product. *J Immunol* 1999;163:3749-52.
43. Verma IM, Stevenson JK, Schwarz EM, Van Antwerp D, Miyamoto S. Rel/NF-B/I Kappa B family : intimates tales of association and dissociation. *Genes Dev* 1995;22:2723-35.
44. Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I Kappa B proteins : new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996;14:649-83.
45. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor KB a pivotal factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336:1066-71.
46. May MJ, Ghosh S. Signal transduction through NF-KB. *Immunology Today* 1998;19:80-8.
47. Deviere J, Content J, Denys C, Vandebussche P, Schandene L, Wybran J, et al. Excessive in vitro bacterial lipopolysaccharide-induced production of monokines in cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:628-34.
48. Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SMH, Yamanaka T. Correlation with plasma endotoxin, prostaglandin E2, leukotriene B4, and thromboxane B2. *Am J Pathol* 1993;142:367-73.
49. Shenker S, Bay MK. Alcohol and endotoxin : another path to alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;19:1364-6.
50. Mathurin P, Deng QG, Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Tsukamoto H. Exacerbation of alcoholic liver injury by enteral endotoxin in rats. *Hepatology* 2000;32:1008-17.
51. Bhagwande BS, Apte M, Manwarring L, Dickeson J. Endotoxin induced hepatic necrosis in rats on alcohol diet. *J Pathol* 1987;151:47-53.
52. Honchel R, Ray MB, Marsano L, Cohen D, Lee E, Shedlofsky S, et al. Tumor necrosis factor in alcohol enhanced liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:665-9.
53. Shibayama Y, Asaka S, Nakata K. Endotoxin hepatotoxicity augmented by ethanol. *Exp Mol Pathol* 1991;55:196-202.
54. Nanji AA, Miao L, Thomas P, Rahemtulla A, Khwaja S, Zhao S, et al. Enhanced cyclooxygenase-2 gene expression in alcoholic liver disease in the rat. *Gastroenterology* 1997;112:943-51.

55. Rivera CA, Bradford BU, Seabra V, Thurman RG. Role of endotoxin in the hypermetabolic state after acute ethanol exposure. *Am J Physiol* 1998;275:G1252-8.
56. Su GL, Rahemtulla A, Thomas P, Klein RD, Wang SC, Nanji AA. CD14 and lipopolysaccharide binding protein expression in a rat model of alcoholic liver disease. *Am J Pathol* 1998;152:841-9.
57. Nanji A, Khettry U, Sadrzadeh S. Lactobacillus feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:243-7.
58. Adachi Y, Moore LE, Bradford BU, Gao W, Thurman RG. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 1995;108:218-24.
59. Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SM. Lactobacillus feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:243-7.
60. Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ, Logan G, Allen JI. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin 6 concentrations in cirrhotic alcoholic patients. *Hepatology* 1991;13:267-76.
61. Bode C, Kugler V, Bode JC. Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of liver disease following acute alcohol excess. *J Hepatol* 1987;4:8-14.
62. Bird GLA, Sheron N, Goka AKJ, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990;112:917-20.
63. Sheron N, Bird G, Goka G, Alexander G, Williams R. Elevated plasma interleukin-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1991;84:449-53.
64. Keshavarzian A, Fields JZ, Vaeth J, Hollmes EW. The differing effects of acute and chronic alcohol on gastric and intestinal permeability. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2205-11.
65. Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Ider F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis : a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol* 1999;94:200-7.
66. Mandrekar P, Catalano D, Szabo G. Alcohol-induced regulation of nuclear regulatory factor-KB in human monocytes. *Alc Clin Exp Res* 1997;21:988-94.
67. Fox ES, Cantrell CH, Leingang KA. Inhibition of the Kupffer cell inflammatory response by acute ethanol : NF-KB activation and subsequent cytokine production. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;225:134-40.
68. Spitzer JJ, Bautista AP. Tolerance and sensitivity : ethanol and Kupffer cells. *Gastroenterology* 1998;115:494-6.
69. Nanji AA, Jokelainen K, Rahemtulla A, Miao L, Fogt F, Matsumoto H, et al. Activation of nuclear factor Kappa B and cytokine imbalance in experimental alcoholic liver disease in the rat. *Hepatology* 1999;30:934-43.
70. Tsukamoto H, Horne W, Kamimura S, Niemelä O, Parkkila S, Ylä-Herttuala S, et al. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron. *J Clin Invest* 1995;96:620-30.
71. Roman J, Colell A, Blasco C, Caballeria J, Pares A, Rodes J, et al. Differential role of ethanol and acetaldehyde in the induction of oxidative stress in Hep G2 cells : Effect on transcription factors AP-1 and NF-KB. *Hepatology* 1999;30:1473-80.
72. Wheeler MD, Kono H, Rusyn I, Artee GE, McCarty D, Samulski RJ, et al. Chronic ethanol increases adeno-associated viral transgene expression in rat liver via oxidant and NFkB-dependent mechanisms. *Hepatology* 2000;32:1050-9.
73. Jokelainen K, Thomas P, Lindros K, Nanji AA. Acetaldehyde inhibits NF-KB activation through IKB-alpha preservation in rat Kupffer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;253:834-6.
74. Nanji AA, Zhao S, Sadrzadeh SMH, Waxman DJ. Use of reverse transcription-polymerase chain reaction to evaluate in vivo cytokine gene expression in rats fed ethanol for long periods. *Hepatology* 1994;19:1483-7.
75. Limuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Khono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation due to chronic exposure to ethanol in rats. *Hepatology* 1997;26:1530-7.
76. Fernandez-Checa JC, Kaplowitz N, Garcia-Ruiz C, Collel A, Miranda M, Mari M, et al. GSH transport in mitochondria : defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect. *Am J Physiol* 1997;273:G7-17.
77. Goossens V, Grooten J, De Vos K, Fiers W. Direct evidence for tumor necrosis factor induced mitochondrial reactive oxygen intermediates and their involvement in cytotoxicity. *Proc Natl Sci USA* 1995;92:8115-9.
78. Chaudri G, Clark IA. Reactive oxygen species facilitate the in vitro and in vivo lipopolysaccharide-induced release of tumor necrosis factor. *J Immunol* 1989;143:1290-4.
79. Garcia-Ruiz C, Collel A, Morales A, Kaplowitz N, Fernandez-Checa JC. Role of oxidative stress generated from the mitochondrial electron transport chain and mitochondrial electron transport chain and mitochondrial glutathione status in loss of mitochondrial function and activation of transcription factor-kappa B : studies with isolated mitochondria and rat hepatocytes. *Mol Pharmacol* 1995;48:825-34.
80. Neuman MG, Shear NH, Bellentani S, Tiribelli C. Role of cytokines in ethanol-induced cytotoxicity in vitro in Hep G2 cells. *Gastroenterology* 1998;115:157-68.
81. McClain CJ, Cohen DA. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1989;9:349-51.
82. Taïeb J, Mathurin P, Elbim C, Cluzel P, Arce-Vicioso M, Bernard B, et al. Blood neutrophil functions and cytokine synthesis in severe alcoholic hepatitis. Effect of corticosteroids. *J Hepatol* 2000;32:579-86.
83. Bird G, Sheron N, Goka J, Alexander G, Williams R. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Int Med* 1990;112:917-20.
84. Felver ME, Mezey E, McGuire M, Mitchell MC, Herlong HF, Veech GA, et al. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 1990;14:255-9.
85. Rodriguez RE, Gonzalez RE, Santolaria FF, Milena AA, Rodriguez MF, Oramas RJ, et al. Cytokine levels in acute alcoholic hepatitis : a sequential study. *Drug Alcohol Depend* 1995;39:23-7.
86. Hill DB, Marsano LS, McClain CJ. Increased plasma interleukin-8 concentrations in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1993;18:576-80.
87. Sheron N, Bird G, Koskinas J, Portmann B, Ceska M, Lindley I, et al. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin IL8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue level correlate with neutrophil infiltration. *Hepatology* 1993;18:41-6.
88. Martinez F, Thomas NM, Darban H, Cox TJ, Wood S, Watson RR. Interleukin-6 and interleukin-8 production by mononuclear cells of chronic alcoholics during treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:1193-7.
89. Richardet J, Dehoux M, Mal F, Roulot D, Labadie H, Pol S, et al. Influence of corticosteroids on plasma cytokines concentrations in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1993;18:S75.
90. Mathurin P, Poynard T. Pharmacological treatment for alcoholic hepatitis and cirrhosis : present practice and future strategies. In : *Ethanol and the liver : mechanisms and management*. P.V. Sherman D, Watson R, eds. 2002, Harwood Academic Publisher. p. 592-613.
91. Mathurin P, Mendenhall C, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH) : individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials. *J Hepatol* 2002;36:480-7.
92. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonnel N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early biological response (EBR) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis (AH) treated by prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363-9.

93. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe biopsy-proven alcoholic hepatitis treated by prednisolone : randomized trial, new cohort, and simulation. *Gastroenterology* 1996;110:1847-53.
94. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis : a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-48.
95. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis : a randomized pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-55.
96. Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davies NA, Offner FA, Hodges SJ, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:419-5.
97. Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, Caballera L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis : a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999;30:1081-9.
98. Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor : deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1441-6.
99. Lluís JM, Colell A, Garcia-Ruiz C, Kaplowitz N, Fernandez-Checa JC. Acetaldehyde impairs mitochondrial glutathione transport in HepG2 cells through reticulum stress. *Gastroenterology* 2003;124:708-14.