

L'aspect morpho-biologique du foie de l'alcoolique (non cirrhotique) et son évolution

Autor(en): **Menghini, G.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **16 (1960)**

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307436>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Clinique Médicale de l'Université de Perugia (Italie) – Directeur: Prof. G. Dominic

L'aspect morpho-bioptique du foie de l'alcoolique (non cirrhotique) et son évolution

Par G. Menghini

Dès le début de cette étude, nous nous sommes proposés de définir les caractéristiques histologiques du foie de l'alcoolique, avant l'apparition de manifestations cliniques évidentes de compromission hépatique. Nous avons exclu par conséquent toutes les cirrhoses alcooliques et nous nous sommes limités aux cas d'alcoolisme chronique purs, dans lesquels les signes subjectifs et fonctionnels de l'hépatopathie alcoolique sont extrêmement faibles ou manquent totalement (3, 6, 11, 23, 24).

Il s'agit des cas définis par *Cachera* (3), sous le nom d'« hépatite congestive des buveurs » et par *Albot*, sous celui d'« hépatite alcoolique subaiguë » : début obligatoire de l'altération du foie par l'alcool ; elles représentent tout ce qui n'est pas la cirrhose mais qui, cependant, peut y mener (1).

Etant donné les limitations et la non-spécificité des données physiques et fonctionnelles, seule la ponction-biopsie hépatique peut permettre l'observation et le relevé des altérations de la structure morphologique qui accompagnent l'hépatopathie alcoolique.

Nous illustrerons successivement les caractéristiques des lésions observées et leur évolution et enfin les résultats de nos recherches sur l'interprétation pathogénétique de la stéatose alcoolique.

Classifications des cas

Pendant 8 ans environ, nous avons étudié 120 cas d'alcoolisme chronique, chez lesquels nous avons pratiqué une ou plusieurs biopsies hépatiques. Il s'agit d'individus masculins dans le plus grand nombre des cas, 3 fois seulement, nous avons trouvé l'alcoolisme chez des femmes.

L'âge moyen est de 46,6 ans, avec un maximum de 67 ans et un minimum de 31 ans. Il est intéressant de souligner qu'il s'agit constamment d'alcoolisme par le vin : celui provoqué par les liqueurs ou autres boissons alcoolisées est pratiquement inconnu dans notre région. Ce sont toujours de « gros buveurs » qui, depuis de nombreuses années, souvent des dizaines d'années, buvaient 2 litres de vin ou plus par jour. Tous nos cas sont

ceux de travailleurs manuels: en majeure partie des paysans, des manœuvres et des ouvriers.

Directives méthodologiques

Puisque la recherche embrasse une période considérable, il existe une certaine inégalité dans l'orientation méthodologique suivie au cours des années successives.

La technique suivant laquelle la biopsie hépatique a été pratiquée est différente: jusqu'en 1956, nous avons utilisé la méthode d'*Inversen* avec quelques modifications, puis, toutes les biopsies ont été pratiquées suivant notre méthode (18).

Au cours des années, nous avons aussi modifié notre choix en matière de fixatifs histologiques. Pendant une longue période, nous avons utilisé le liquide de *Holland*, puis, successivement, celui de *Carnoy* et de *Held* pour nous arrêter enfin au formol salé à 10%. Le type de fixatif choisi n'influence pas de manière sensible la morphologie des lésions élémentaires étudiées dans cette recherche, par conséquent, la diversité des fixatifs utilisés dans les années consécutives ne modifie et n'infirmes pas l'observation et la comparaison des données histologiques. En règle générale, nous avons toujours pratiqué la première biopsie le plus tôt possible après l'hospitalisation: ceci pour éviter que les lésions hépatiques les plus facilement réversibles ne puissent diminuer et disparaître avant la biopsie. On ne doit pas oublier que suivant des conditions particulières, la stéatose de l'alcoolique, comme d'ailleurs la stéatose expérimentale (*Hartroft* [7, 8, 9]), peut régresser sans laisser de trace en l'espace de quelques jours (2, 4, 5, 12, 14, 22).

Les biopsies ont toujours été pratiquées le matin sur le patient à jeun.

Remarques histologiques

Nous illustrerons successivement les lésions du foie les plus fréquentes et les plus caractéristiques.

Le tableau 1 présente une image de la morphologie hépatique de l'al-

Tableau 1

	Nombre des cas avec			Total
	1 +	2 +	3 +	
Stéatose	49	18	14	80 (64,0%)
Nécroses	36	7	3	46 (38,3%)
Congestion	23	17	1	41 (34,1%)
Infiltration portale	20	13	0	33 (27,5%)
Fibrose portale	4	5	0	9 (7,5%)

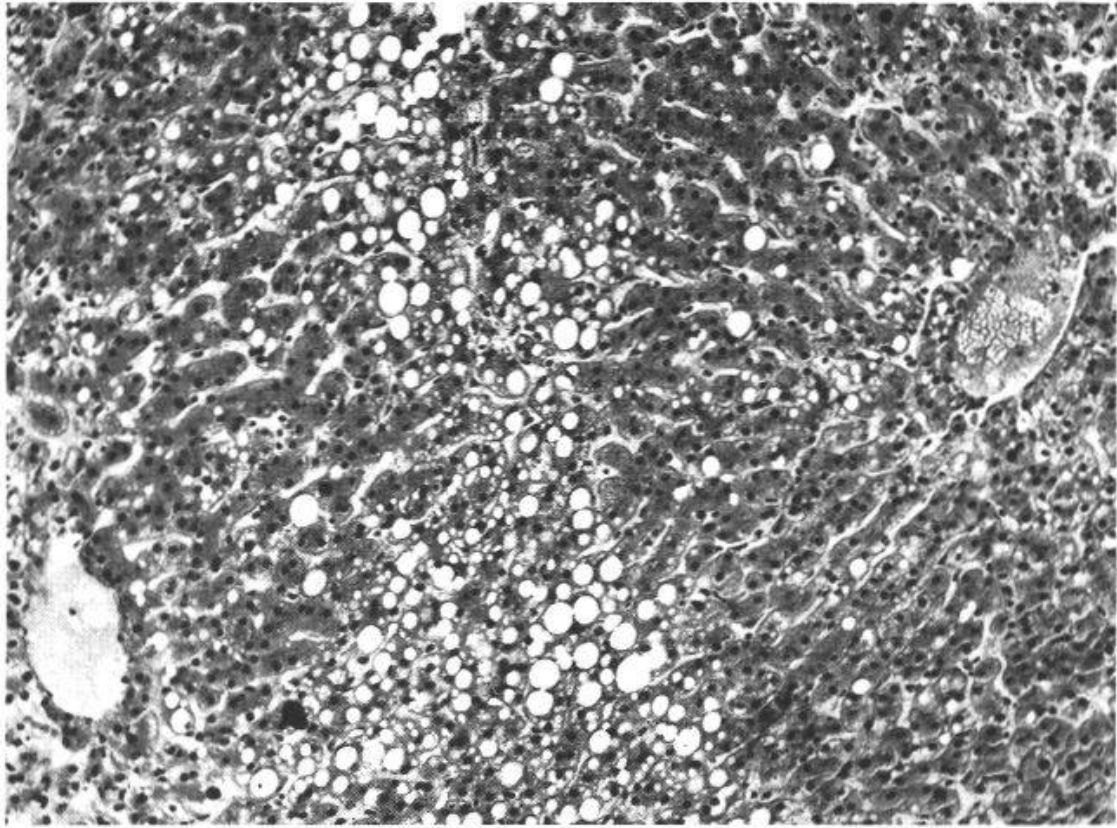


Fig. 1. Stéatose zonale à localisation périlobulaire. Les deux veines centrales sont équidistantes de la bande de stéatose. P.-b.h. 51186. Hém.-Eos. 90 ×.

coolique suffisamment claire. Exception faite pour la stéatose qui atteint relativement souvent une intensité très élevée, les autres lésions, même les plus fréquentes, sont en général peu accentuées et un faible pourcentage seulement atteint le degré maximum.

Stéatose. La fréquence totale de la stéatose ne s'éloigne pas beaucoup de celle indiquée par les autres auteurs. Dans 64% de nos cas, le diagnostic de stéatose est positif. Si cependant on ne tient compte que des degrés de stéatose les plus intenses, c'est-à-dire ceux que nous avons indiqués avec 2+ et 3+, le pourcentage descend à 25%. La disposition des zones stéatosiques varie considérablement selon les cas: parfois la lésion est propagée de manière uniforme dans presque toutes les régions intéressées par la section, d'autres fois, elle assume une distribution typiquement zonale. Dans ce dernier cas, il est fréquent de trouver une plus grande condensation des cellules stéatosiques à la périphérie du lobule (fig. 1). En aucun cas, il nous a été donné de relever une distribution centrale de la stéatose, ce qui est en opposition avec l'avis formel de certains auteurs (21).

Le polymorphisme de la cellule hépatique frappée d'infiltrations graisseuses est remarquable. On passe des cas de vacuolisation à petites bulles,

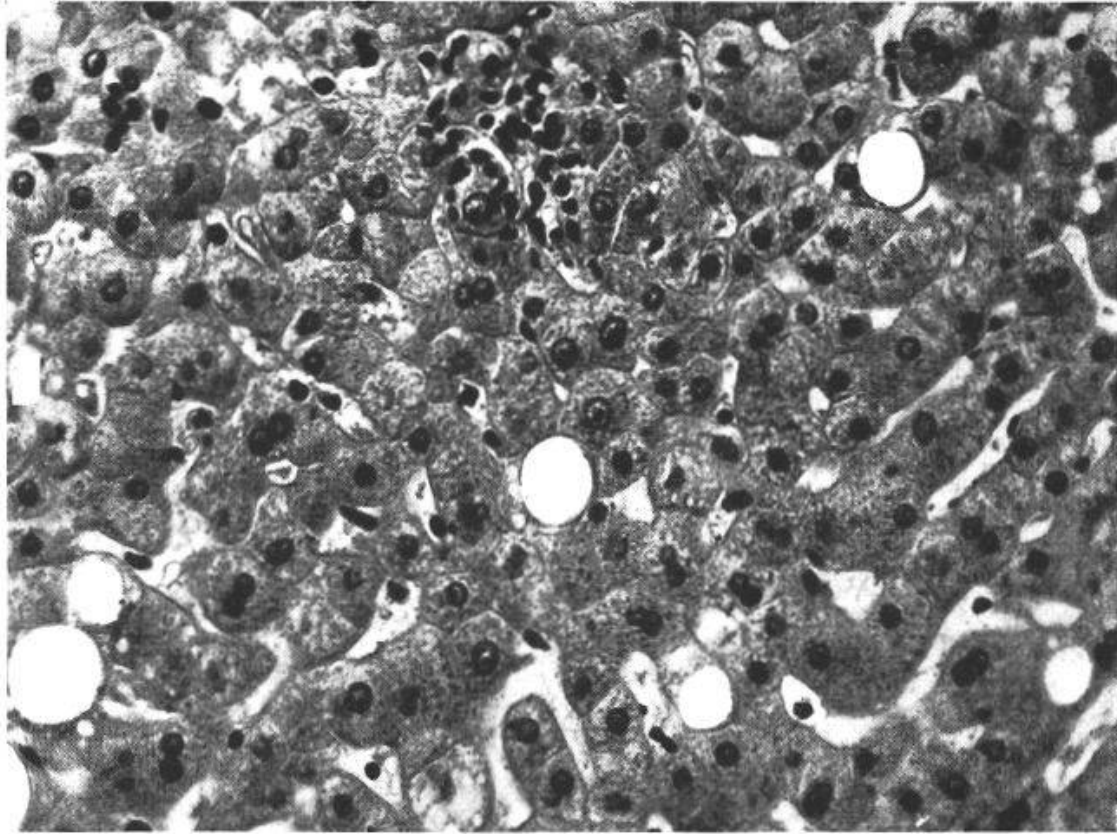


Fig. 2. Petite nécrose avec infiltration polymorphonucléaire. P.-b.h. 53408. Hém.-Eos. 90×.

qui donnent au cytoplasme l'aspect d'un crible plus ou moins fin, aux cas de vacuolisation à grosses bulles uniques, qui occupent toute la cellule en réduisant le cytoplasme à un mince anneau périphérique, avec le noyau écrasé d'un côté, comme une pierre sertie dans une bague.

Il n'est pas rare, que lorsque deux ou plusieurs vésicules contiguës s'adossent l'une à l'autre, le mince «septum» intervésiculaire, essentiellement constitué par le cytoplasme poussé à la périphérie, se rompe en donnant lieu aux figures polynucléaires décrites par *Hartroft* et appelées par lui «lipodiastaemata», dont la signification et la genèse sont discutées (7-9).

Nécroses focales. Nous avons trouvé des manifestations de type «nécrotique» dans 46 cas, avec un pourcentage de 38,3%. On doit mettre cependant en évidence le fait que, dans la grande majorité des cas (36 sur 46), les phénomènes nécrotiques ont une intensité limitée classifiée dans le groupe indiqué par 1+.

Donc, dans un faible pourcentage des sujets étudiés, les phénomènes régressifs atteignent une intensité importante. Dans la plupart des cas, tout se réduit à quelques petites zones de «dépithélisation», avec 8-10 éléments d'infiltration du type rotundo-cellulaire à fréquente localisation intralobulaire (fig. 2).

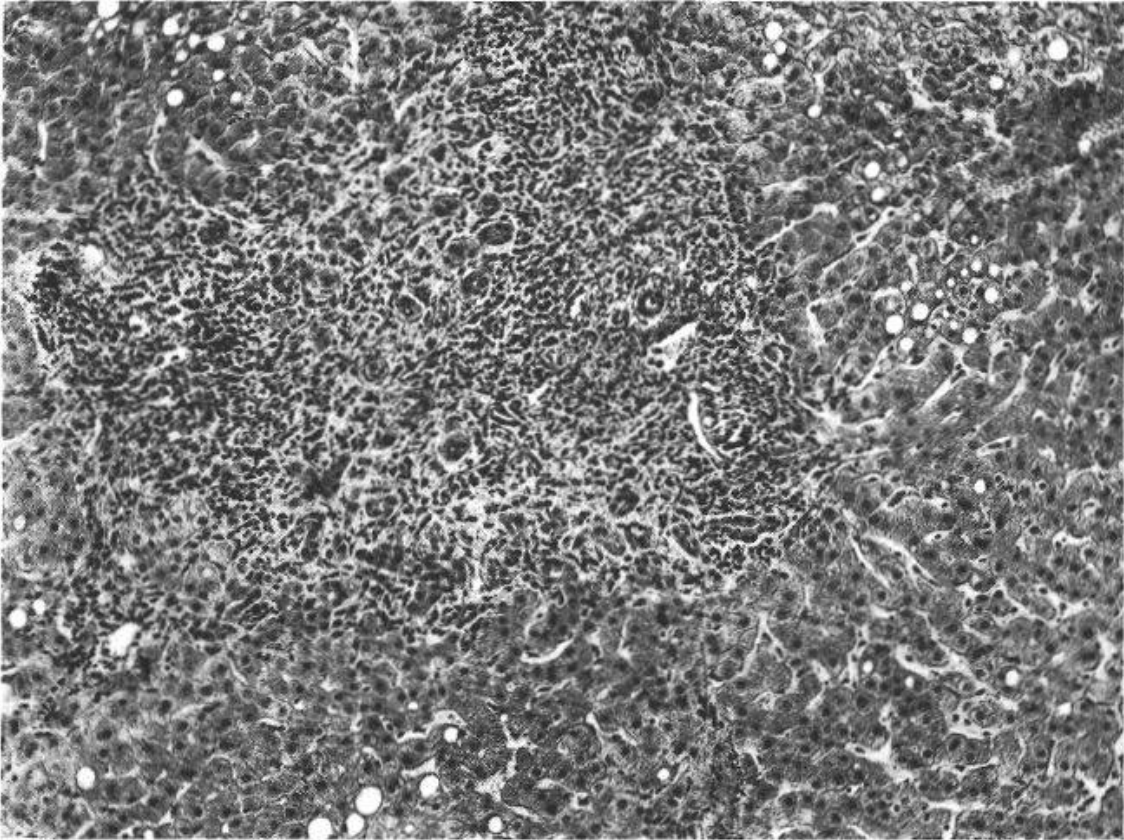


Fig. 3. Nécrose étendue à localisation apparemment périportale. P.-b.h. 51178. Hém.-Eos. 90 ×.

On trouve exceptionnellement des nécroses étendues: dans le cas représenté dans la figure 3, la nécrose a une extension sublobulaire et est accompagnée de phénomènes de prolifération tubulaire et d'infiltration polymorphocellulaire. Dans un cas, l'intensité et l'extension des phénomènes cytolytiques rappellent le tableau décrit récemment par *Albot* sous le nom d'«hépatite cytolitique».

Congestion. On constate fréquemment des phénomènes congestifs dans le foie de l'alcoolique. Nous les avons en effet constatés dans 34,1 % des cas étudiés par nous (soit 41 sur 120). Quoique la congestion n'atteigne pas en général des intensités très élevées, la majorité des cas présente des degrés d'évidence remarquable (17 cas dans le groupe classifié avec 2+).

Il faut remarquer la coïncidence fréquente de la congestion sinusoidale avec la stéatose des degrés plus élevés. Cette association a été interprétée (*Himsworth* [10]) dans le sens que la stéatose, déformant le profil de la travée hépatique, ferait obstacle à la circulation des sinusoides et créerait, par conséquent, les conditions favorables à l'instauration de la congestion sanguine.

Les sinusoides se présentent dilatés, tortueux et pleins de sang. En raison de la coexistence de la stéatose, il n'est pas toujours facile de don-

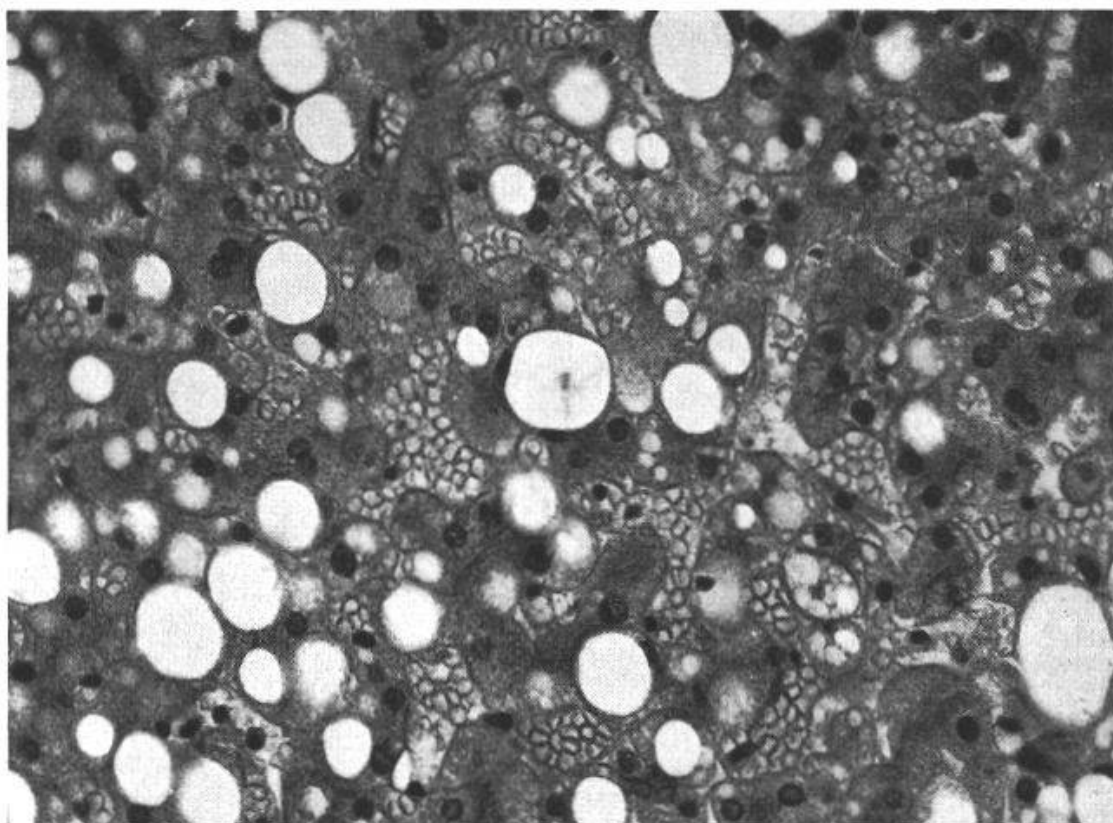


Fig. 4. Stéatose à grosses bulles. Au centre de la figure, une vésicule de stéatose à deux noyaux. Congestion sinusoidale intense. P.-b.h. 56376. Hém.-Eos. 90×.

ner un jugement sur le siège de la congestion par rapport au lobule; le plus souvent, elle semble cependant préférer les zones médiolobulaires.

Infiltrations portales. Dans 33 cas, à savoir 27,5% du total, les espaces de Glisson présentaient des phénomènes d'infiltration à caractère anormal. Il s'agissait souvent (dans 20 cas) d'une «cellularité» de degré modeste, mais pour un bon nombre de sujets (13 sur 120), l'infiltration, habituellement du type rotundocellulaire, apparaissait tellement étendue et compacte qu'elle présentait un caractère pathologique bien défini.

Fibrose portale. Parmi les différentes manifestations pathologiques relevées, la présence de faits fibrotiques est d'une importance peu notable: dans 9 cas seulement (7,5%), il a été observé une fibrose de degré appréciable (1+ dans 5 cas et 2+ dans 4 cas), dont la localisation correspond aux espaces portaux.

Elle se manifeste souvent par la formation d'éperons de tissu de connexion, qui donnent à l'espace porte un aspect caractéristique de hérisson (fig. 5). Ces cloisons suivent tantôt l'interlobule ou s'enfoncent dans le lobule même. De toute façon, cela n'offre jamais un grand relief dans l'ensemble du tableau histologique de l'hépatite alcoolique.

En conclusion, nos observations confirment le fait que la lésion histo-

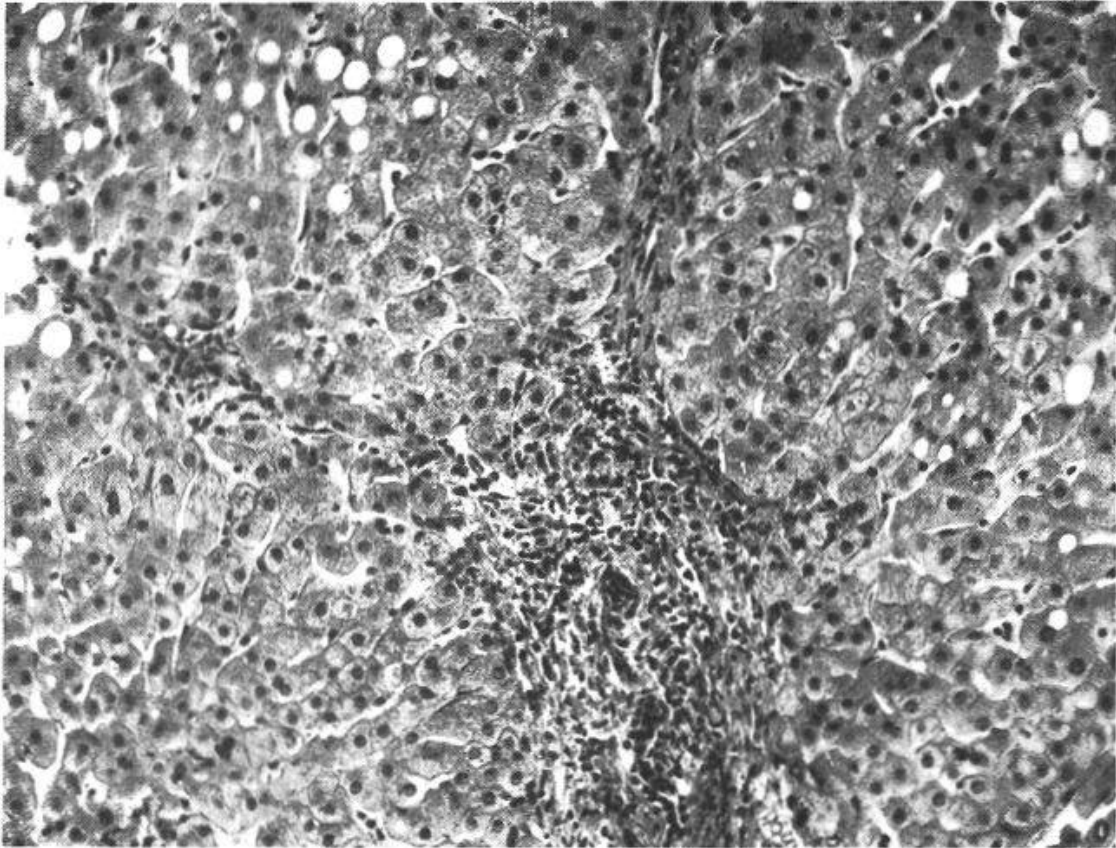


Fig. 5. Espace porte avec infiltration manifeste. Remarquer l'aspect « en hérisson » de l'espace par la présence de minces septums fibro-infiltratifs qui s'approfondissent dans le parenchyme. P.-b.h. 56408. Hém.-Eos. 90 ×.

logique la plus fréquente dans le foie de l'alcoolique non cirrhotique est la stéatose, avec localisation de préférence périlobulaire. Nous devons remarquer que dans les stéatoses carentielles expérimentales, l'infiltration graisseuse dans ses phases initiales trouve son siège le plus fréquent dans les zones centrolobulaires (9).

Les phénomènes régressifs et congestifs, tout en présentant en général une plus faible évidence que la stéatose, sont tout aussi fréquents et constituent un élément de grande importance dans la caractérisation du tableau histologique du foie de l'alcoolique.

Il est difficile de dire quelle est leur pathogenèse et si le rapport pathogénétique, supposé par quelques auteurs, que la stéatose détermine les troubles de circulation et que ceux-ci déterminent à leur tour tous les phénomènes régressifs par anoxie, correspond à la réalité (*Himsworth* [10]); mais il est très vraisemblable que ces lésions conditionnent par la suite l'apparition d'affections évolutives du foie.

Evolution de la stéatose

Dans les 12 cas où on avait trouvé, à la première biopsie, une stéatose évidente (non inférieure à 2+), nous avons pu suivre l'évolution de la

stéatose grâce à des biopsies successives pratiquées à différents laps de temps. Il n'était administré aux malades aucun traitement médicamenteux.

Ils étaient seulement soumis à la diète habituelle des hôpitaux avec défense absolue d'alcool. La ponction-biopsie hépatique de contrôle a fait remarquer, dans 6 cas, la disparition presque totale de la stéatose et, dans 4 cas, une forte réduction; dans 2 cas seulement, l'altération s'est faiblement modifiée. La période minimum, après laquelle on a exécuté le contrôle et constaté la disparition de l'infiltration graisseuse, a été de 7 jours, avec une moyenne de 10 à 15 jours. Nos observations nous ont permis de confirmer ce que d'autres auteurs avaient déjà constaté à la suite de recherches expérimentales et de constatations cliniques, à savoir que la stéatose est extrêmement labile tant que la graisse est intracellulaire: la disparition de la graisse extracellulaire (kystes graisseux) est au contraire beaucoup plus lente, parfois éloignée de plusieurs semaines de la résorption de la stéatose intracellulaire.

La biopsie permet souvent, après la disparition de la stéatose intracellulaire, l'observation de kystes persistants, disposés irrégulièrement dans le lobule sans aucune dislocation préférentielle apparente. Le repos et la diète sont considérés comme les facteurs les plus importants de la régression (2, 4, 5, 12, 14, 22); mais, même les diètes normoprotéiques atteignent le même but (*Klatskin* et *Yesner* [13]) et ne demandent pas plus de temps.

Alcool et lipotropes dans la pathogenèse de la stéatose

L'hypothèse nutritionnelle a conditionné l'interprétation de la pathogenèse des lésions hépatiques de l'alcoolique dans les dernières années et, par conséquent, d'après cette conception, on a tenté d'expliquer le phénomène de la rapide régression de la stéatose. On a admis que les différents facteurs qui entrent en jeu et précisément: a) repos, b) normalisation de la diète, c) amélioration de la fonction gastro-intestinale, d) suppression de l'alcool, agissent en normalisant par voie directe ou indirecte l'activité lipotropique.

En réalité, il n'existe pas de phénomènes cliniques apodictiques à l'appui de cette conception. Même les observations clinico-expérimentales portées à l'appui sont peu nombreuses et non dépourvues de critiques, comme nous le verrons bientôt.

Si l'on accepte la présupposition que la métamorphose graisseuse du foie de l'alcoolique est due à une déficience de facteurs lipotropes par manque d'absorption ou par un apport diététique insuffisant, on doit conclure que l'administration de lipotropes est en mesure de combattre

la stéatose même si l'alcool n'est pas suspendu. Dans la littérature médicale, on ne trouve que trois travaux clinico-expérimentaux qui semblent confirmer cette conclusion: le premier de *Patek et Post* (19) 1941, le second de *Volwiler, Jones et Mallory* (26) 1948 et le troisième plus récent de *Summerskill, Wolfe et Davidson* (25) 1957.

Tous ces auteurs ont contrôlé le comportement du foie de l'alcoolique après la normalisation de la diète avec ou sans addition de facteurs lipotropes, *en continuant à administrer l'alcool*. Tous concluent que la diète et les substances lipotropes sont en mesure de corriger les manifestations hépatiques de l'alcoolique *même si celui-ci continue à boire*. En réalité, la valeur probante de ces observations est considérablement limitée par quelques évidentes lacunes méthodologiques. Le travail de *Patek et Post* est uniquement basé sur des contrôles fonctionnels: pour cette raison, comme le contrôle histologique manque, les auteurs ne peuvent naturellement pas arriver à quelque conclusion sur le comportement de la stéatose.

Les principales objections qu'on peut faire à *Volwiler* et collab. aussi bien qu'à *Summerskill* et collab. peuvent être énoncées comme suit:

1. La quantité d'alcool administré est insuffisante (60 ml, *Volwiler*, 90-120 ml, *Summerskill* et collab.) et trop éloignée de celle à laquelle l'alcoolique est habitué. Il suffit de penser que 3 litres de vin, quantité qu'un alcoolique moyen dépasse facilement, correspondent à plus de 300 ml d'alcool éthylique.

2. Le remplacement de la boisson alcoolique habituelle par l'alcool éthylique pur mélangé avec du jus de fruit, qui a été adopté par les auteurs cités, éloigne beaucoup trop l'expérience de la réalité clinique.

3. Il n'a été tenu aucun compte du temps écoulé entre le moment de l'hospitalisation et le début de l'expérimentation.

4. Les cas choisis s'adaptent mal à l'étude des lésions élémentaires du foie de l'alcoolique, car, à peu près tous présentent des manifestations pathologiques graves et évolutives.

Pour contrôler si les substances lipotropes sont capables de combattre la stéatose de l'alcoolique, il est nécessaire d'administrer ces substances, tout en faisant continuer au patient l'absorption d'alcool; mais il est nécessaire que le malade s'éloigne le moins possible de son régime de vie habituel, même en ce qui concerne son vice.

Il est certain qu'il n'est pas facile de se mettre dans les conditions expérimentales idéales pour une recherche de ce genre. Il est nécessaire de disposer d'un nombre important de sujets voués à l'alcool, chez lesquels on puisse pratiquer la biopsie, au moment de l'hospitalisation, pour

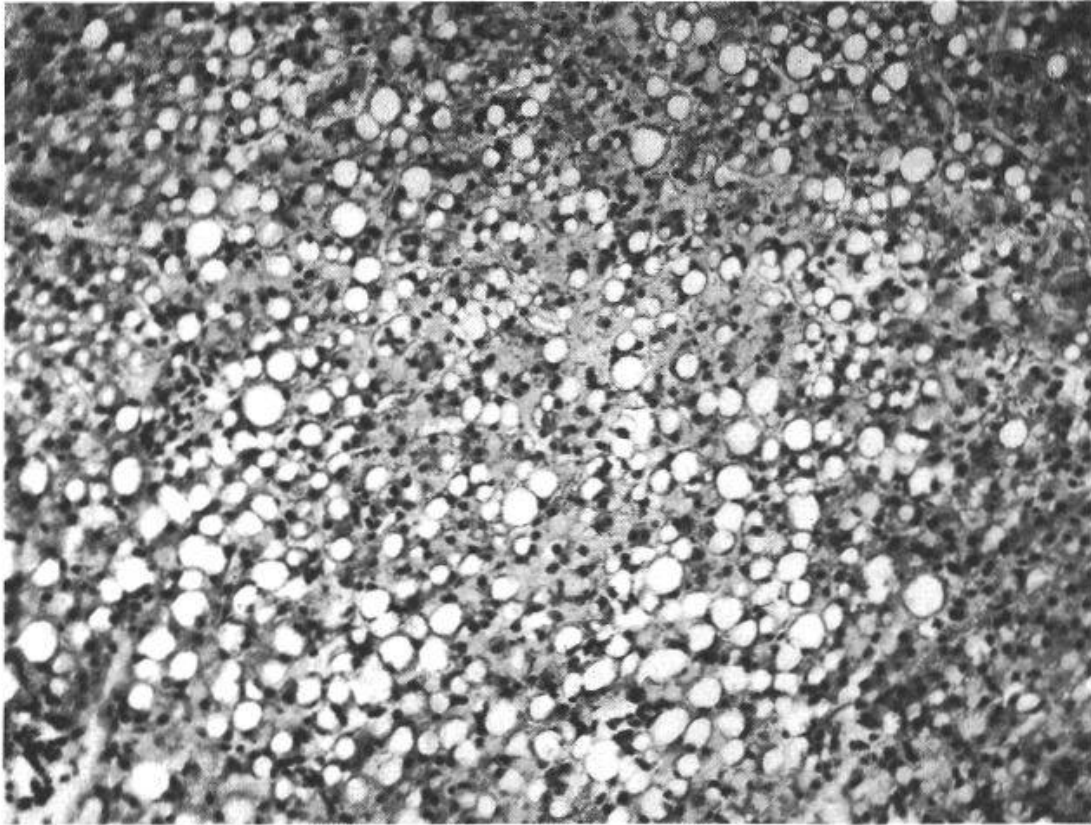


Fig. 6. Cas 2. Première ponction-biopsie hépatique, 48 heures après l'hospitalisation. Stéatose intense (3+). P.-b.h. 56287. Hém.-Eos. 90×.

dépister les cas présentant une stéatose suffisamment intense pour une recherche. Il faut ensuite surmonter de sérieuses difficultés psychologiques et ambiantes, d'abord pour obtenir le consentement des patients et de leurs familles, ensuite pour pratiquer des séries de contrôles biopiques et pour continuer l'administration de l'alcool.

D'ailleurs si l'on veut obtenir des données acceptables, il est indispensable de se conformer le plus fidèlement possible à ces prémisses méthodologiques. C'est là tout ce que nous nous sommes efforcés de faire au cours de notre expérimentation clinique.

Observations clinico-expérimentales

Dans les séries de recherches que nous avons pu réaliser, nous avons mis les sujets choisis à la diète ordinaire d'hôpital et nous les avons laissés libres de boire leur vin préféré sans aucune limite quantitative. En même temps, nous commençons le traitement lipotrope, en prescrivant par voie buccale 6 g de méthionine et par injection (i.m.) 2 g de choline.

Chaque semaine, nous soumettions les patients à la ponction-biopsie hépatique pour suivre l'évolution de la stéatose. Nous décrivons les différents cas en suivant l'ordre chronologique et en limitant notre illustra-

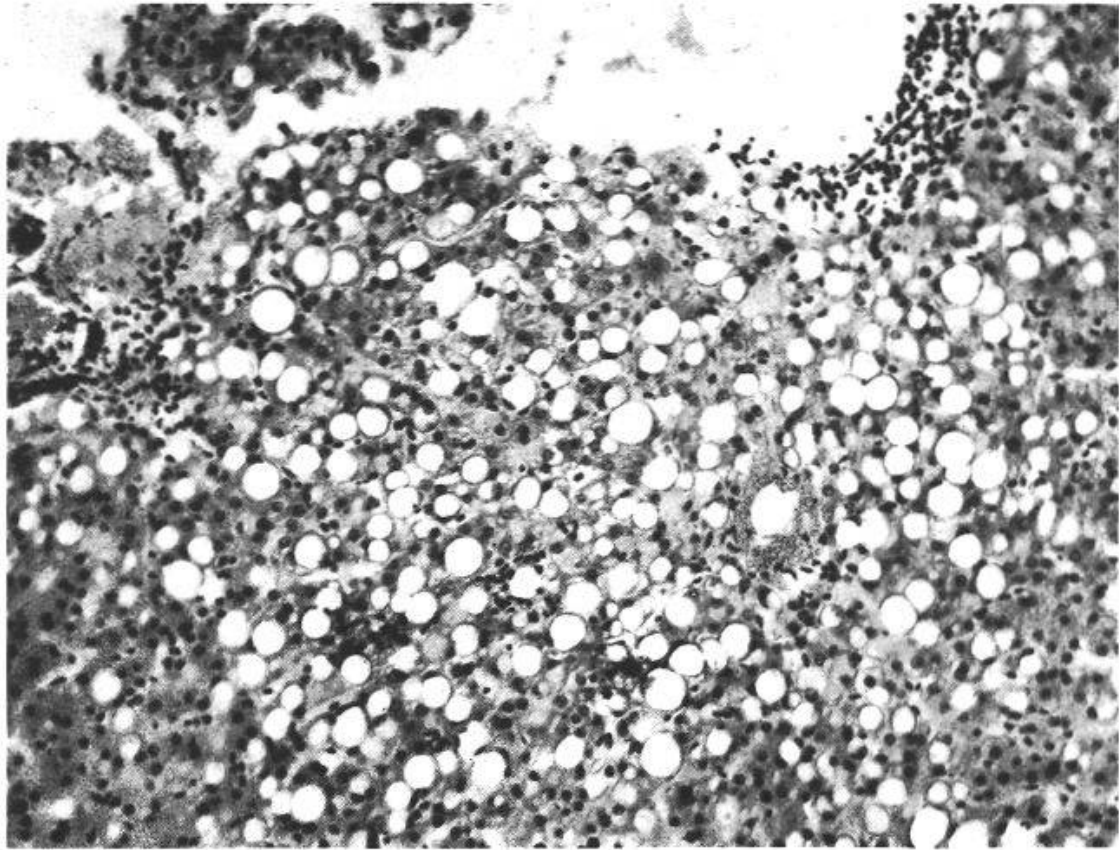


Fig. 7. Même cas: deuxième ponction-biopsie hépatique après 8 jours de traitement par l'alcool et les lipotropes. P.-b.h. 56296. Hém.-Eos. 90 ×.

tion clinique aux éléments sémiologiques et histologiques essentiels aux fins de la recherche.

Cas N° 1: Eliseo M., 47 ans, manœuvre

Il est à son second hébergement à l'hôpital psychiatrique avec le diagnostic suivant: «mélancolie périodique chez alcoolique». Il boit du vin depuis l'âge scolaire: au début 2-3 verres par jour, puis par augmentation graduelle, il est arrivé actuellement à 2-3 litres quotidiens.

L'anamnèse pathologique est négative. A l'examen objectif, le foie déborde l'arc costal d'environ deux doigts.

On commence le traitement alcool-lipotrope le 3e jour de l'hospitalisation. Pour des raisons indépendantes de notre volonté, il ne fut pas possible de pratiquer plus de deux biopsies.

Comportement de la stéatose

	Stéatose
1. ponction-biopsie hépatique: après 2 jours d'hospitalisation	1+
2. ponction-biopsie hépatique: après 12 jours d'alcool-lipotropes	1+

Cas N° 2: Bruno D., 32 ans, paysan

Il est à son premier hébergement à l'hôpital psychiatrique avec le diagnostic suivant: «état confusionnel par alcoolisme chronique». Il s'est adonné à l'alcool depuis son adolescence: il boit actuellement environ 3 litres de vin par jour. L'anamnèse pathologique est négative. A l'examen objectif, le foie déborde l'arc costal de trois doigts. Le traitement alcool-lipotrope est commencé le 2e jour d'hébergement. Nous pratiquons 6 ponctions-biopsies hépatiques: les 4 premières pour suivre le comportement de la

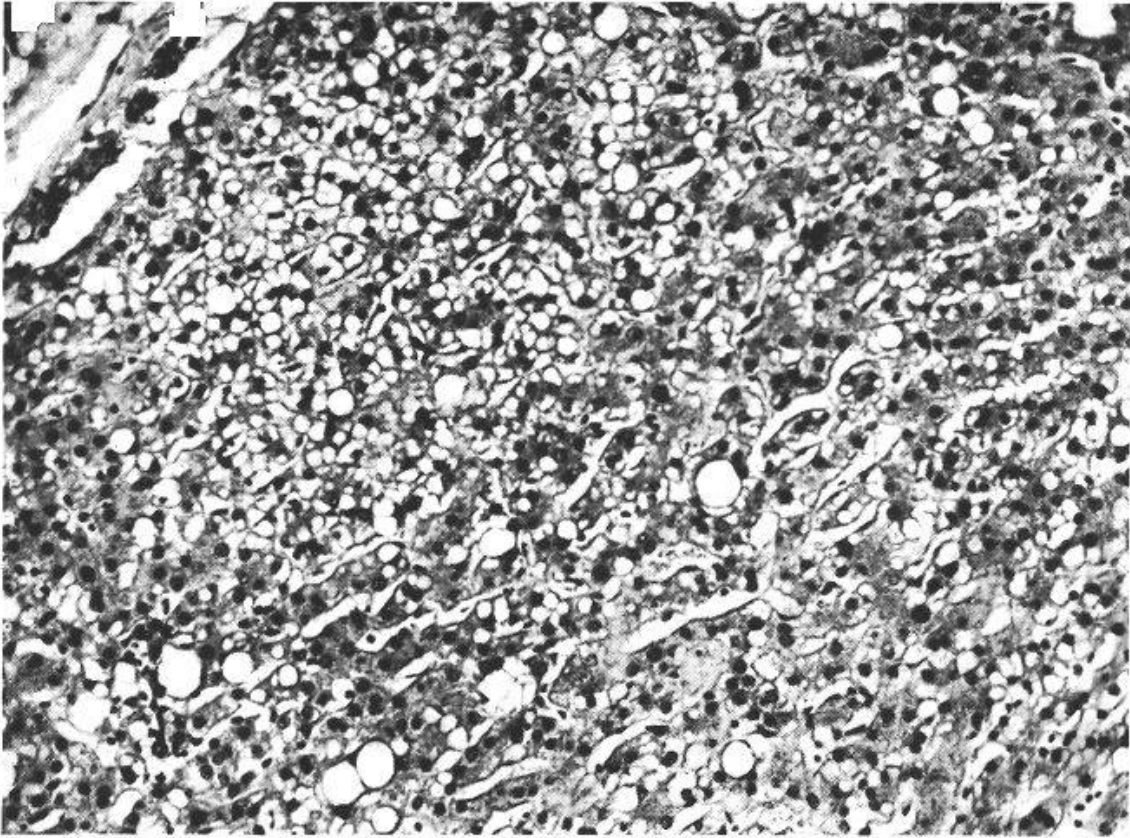


Fig. 8. Même cas: quatrième ponction-biopsie hépatique après 30 jours de traitement par l'alcool et les lipotropes. Stéatose inchangée P.-b.h. 56316. Hém.-Eos. 90×.

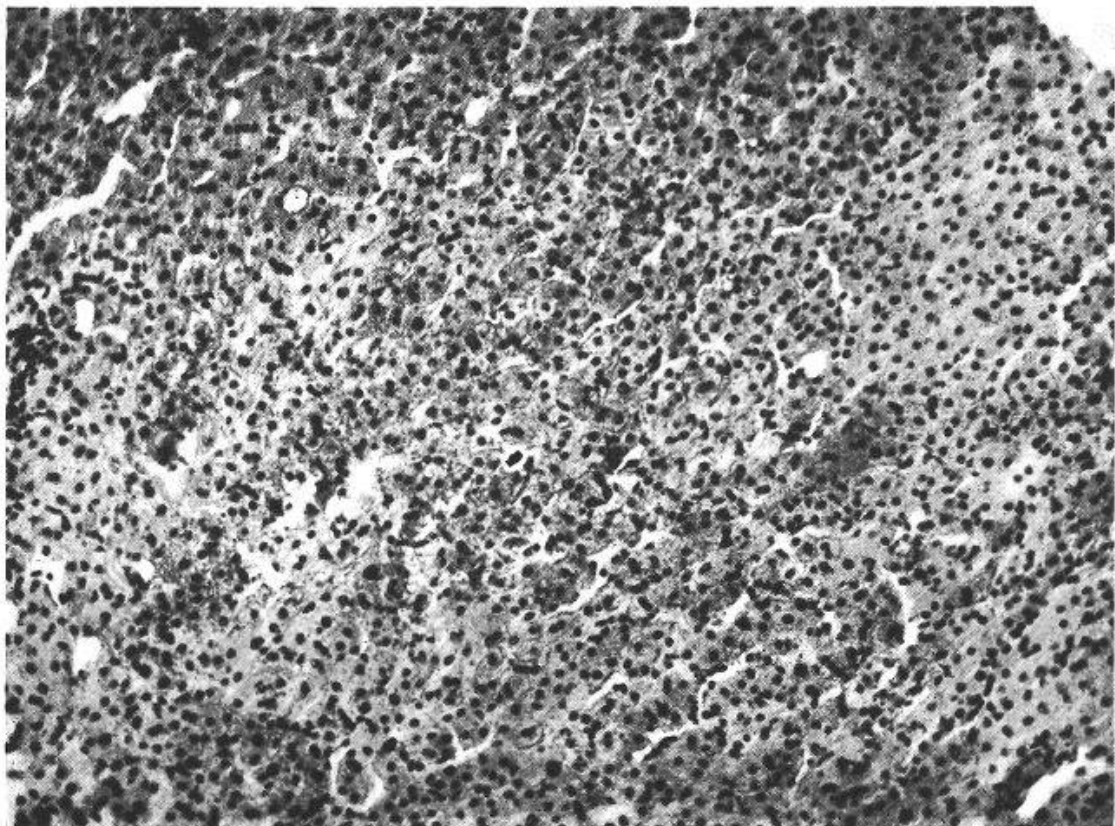


Fig. 9. Même cas: cinquième ponction-biopsie hépatique pratiquée 11 jours après la suspension du traitement. La stéatose est disparue presque totalement. P.-b.h. 56325. Hém.-Eos. 90×.

stéatose pendant le traitement alcool-lipotrope, la 5e, pour contrôler l'état du foie après la suspension du traitement et la dernière, 4 mois après la sortie du patient de l'hôpital, quand celui-ci s'est remis à boire sans contrôle.

Comportement de la stéatose

	Stéatose
1. ponction-biopsie hépatique: après 2 jours d'hospitalisation (fig. 6) ...	3+
2. ponction-biopsie hépatique: après 8 jours d'alcool-lipotropes (fig. 7) .	3+
3. ponction-biopsie hépatique: après 20 jours d'alcool-lipotropes	3+
4. ponction-biopsie hépatique: après 30 jours d'alcool-lipotropes (fig. 8) .	3+
5. ponction-biopsie hépatique: après 11 jours de suspension du traitement alcool-lipotropes (fig. 9)	0
6. ponction-biopsie hépatique: après 4 mois, nouvel hébergement	3+

Cas N° 3: Giovanni T., 32 ans, paysan

Il en est à son premier hébergement à l'hôpital psychiatrique avec diagnostic suivant: «état de oligophrénie, dépression mentale chez alcoolique chronique». Depuis presque 20 ans, il boit 1 litre et demi à 2 litres de vin par jour. A 17 ans, il a souffert de coxartrite purulente.

A l'examen objectif, on relève une modeste hépatomégalie avec le foie dépassant l'arc costal d'environ deux doigts.

Le traitement alcool-lipotrope est commencé, le 4e jour après l'hébergement. Nous avons pratiqué 4 ponctions-biopsies hépatiques pendant le traitement.

Comportement de la stéatose

	Stéatose
1. ponction-biopsie hépatique: après 4 jours d'hospitalisation	3+
2. ponction-biopsie hépatique: après 7 jours d'alcool-lipotropes	3+
3. ponction-biopsie hépatique: après 15 jours d'alcool-lipotropes	3+
4. ponction-biopsie hépatique: après 25 jours d'alcool-lipotropes	2+

Cas N° 4: Tommaso C., 49 ans, manœuvre

C'est son premier hébergement à l'hôpital psychiatrique avec le diagnostic suivant: «état confusionnel par alcoolisme chronique». Depuis 20 ans environ, il boit 2 ou 3 litres de vin par jour. L'anamnèse pathologique est négative.

A l'examen objectif, le foie dépasse de trois doigts l'arc costal. Le traitement alcool-lipotrope a été commencé le 4e jour après l'admission à l'hôpital. Nous avons pratiqué 3 ponctions-biopsies hépatiques pendant la période d'observation.

Comportement de la stéatose

	Stéatose
1. ponction-biopsie hépatique: après 4 jours d'hospitalisation	3+
2. ponction-biopsie hépatique: après 7 jours d'alcool-lipotropes	2+
3. ponction-biopsie hépatique: après 19 jours d'alcool-lipotropes	2+

Discussion et commentaire

Les difficultés que nous avons laissé sous-entendre au début ne nous ont pas permis de suivre le même plan d'étude dans tous les cas. Ainsi, le nombre des contrôles bioptiques varie de 2 à 6, et, pour un cas seulement, le contrôle après la suppression de l'alcool et des lipotropes a été possible.

Toutefois, les nôtres sont les premières observations systématiques et, dans l'ensemble, suffisamment démonstratives au point de vue expérimental, qui ont été publiées jusqu'à présent.

Comme nous l'avons dit précédemment, la stéatose alcoolique disparaît complètement au bout de 7 à 15 jours, avec le repos et la suppression de l'alcool. Pour nos quatre cas, pendant toute la période d'observation, la stéatose, malgré quelques oscillations, a toujours persisté.

La remarque la plus saillante et la plus probante nous est fournie par le 2e cas (fig. 6-9): en effet, après un mois de stéatose intense traitée par alcool et lipotropes et contrôlée par ponctions-biopsies hépatiques répétées et comparées, une période de 11 jours de suspension du traitement fut suffisante pour obtenir la disparition presque complète de tout signe de métamorphose grasseuse: environ six mois après l'expérimentation, le patient qui avait recommencé à boire revint se faire examiner: la ponction-biopsie hépatique révéla de nouveau une stéatose très intense.

Comme tous les cas d'anorexie ont été exclus a priori, il faut souligner que tous les sujets soumis à l'expérience avaient un bon appétit et se sont nourris régulièrement pendant toute la période d'observation. Ceci confirme que, dans la stéatose par alcoolisme, contrairement aux affirmations de *Phillips* et collab., même l'alimentation complète et bien équilibrée n'est pas en mesure de combattre la stéatose, si on ne supprime pas l'alcool.

Conclusions et résumé

Dans les conditions de nos recherches, c'est-à-dire en continuant à donner librement de l'alcool aux sujets soumis à l'examen, la stéatose alcoolique ne s'est pas sensiblement modifiée sous l'action de grandes quantités de lipotropes et d'un régime riche et bien équilibré. Puisque la suppression de l'alcool conduit constamment à la disparition ou à une forte réduction de la stéatose sans aucun traitement médicamenteux, nous devons conclure que l'alcool constitue l'élément déterminant dans la pathogenèse de la stéatose: il est d'ailleurs impossible, d'après nos connaissances actuelles, de donner une interprétation satisfaisante de son action.

Nos observations nous permettent d'affirmer que, très vraisemblablement, la carence de lipotropes n'entre pas en jeu. Notre seconde observation revêt dans ce sens une importance toute particulière, car le même cas nous a permis de contrôler: l'inaction des lipotropes, l'inefficacité de la normalisation du régime contre la stéatose, l'alcool n'étant pas supprimé, et de prouver, au contraire, l'efficacité immédiate de la suppression de l'alcool en l'absence de lipotropes.

En conclusion, nos recherches apportent une confirmation clinico-expérimentale à la critique de l'hypothèse lipotrope, critique à laquelle nous nous sommes amplement attardés dans le passé.

Schlußfolgerungen und Zusammenfassung

Unter den bei unseren Untersuchungen herrschenden Bedingungen, das heißt bei fortgesetzt freizügiger Alkoholverabreichung an die Probanden ändert sich die Alkoholsteatose unter dem Einfluß großer Mengen lipotroper Substanzen und bei einer reichhaltigen und gut ausgeglichenen Ernährung nur wenig.

Da der Entzug von Alkohol auch ohne medikamentöse Behandlung zum Verschwinden oder zu einer starken Reduktion der Steatose führt, muß auf den Alkohol als entscheidenden Faktor in der Pathogenese der Steatose geschlossen werden. Nach unseren heutigen Kenntnissen ist es allerdings noch nicht möglich, diesen Vorgang in befriedigender Weise zu interpretieren.

Unsere Beobachtungen bestätigen, daß der Mangel an lipotropen Substanzen sehr wahrscheinlich keine Rolle spielt. Unserer zweiten Beobachtung kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu, da derselbe Fall sowohl die Unwirksamkeit der lipotropen Substanzen als auch die Unwirksamkeit der Normalisierung des Regimes gegenüber der Steatose aufzeigt, solange der Alkohol nicht entzogen wird und andererseits die Wirksamkeit des Alkoholentzuges bei gleichzeitigem Fehlen lipotroper Substanzen unter Beweis stellt.

Als Schlußfolgerung ergeben unsere Untersuchungen einen klinisch experimentellen Gegenbeweis gegen die lipotrope Hypothese der Pathogenese der alkoholischen Leberverfettung.

Conclusioni e riassunto

Nelle condizioni delle nostre ricerche, cioè continuando a dare liberamente alcool ai soggetti in esame, non si osservò una modificazione sensibile della steatosi alcoolica sotto l'azione di grandi quantità di sostanze lipotrope e di un regime ricco e ben equilibrato. Poichè la soppressione dell'alcool comporta in modo costante la scomparsa o una forte diminuzione della steatosi senza alcuna terapia medicamentosa, dobbiamo concludere che l'alcool costituisce un fattore determinante nella patogenesi della steatosi: non é d'altra parte possibile, allo stato attuale delle nostre conoscenze, fornire una interpretazione soddisfacente della sua azione.

Le nostre osservazioni ci permettono di affermare che, molto probabilmente, la carenza in sostanze lipotrope non entra in linea di conto.

La nostra seconda osservazione ha, a questo riguardo, una particolare importanza, in quanto lo studio del caso stesso ci ha permesso di controllare: l'inattività delle sostanze lipotrope, l'inefficacia della normalizzazione del regime contro la steatosi qualora l'alcool non venga eliminato, e di provare, per contro, l'efficacia immediata della soppressione dell'alcool in assenza di sostanze lipotrope. Per concludere, le nostre ricerche offrono una conferma clinico-sperimentale alla critica dell'ipotesi lipotropica, critica sulla quale ci siamo ampiamente soffermati in passato.

Conclusions and summary

In our experience, alcoholic steatosis of the liver was not appreciably modified by the administration of large quantities of lipotropes and a well-balanced diet, when patients were allowed to go on drinking a liberal amount of alcohol.

Since the suppression of alcohol constantly leads to the disappearance or a great reduction of steatosis without any medical treatment, we must conclude that alcohol is the determining factor in the pathogenesis of steatosis.

It is, however, impossible from our present knowledge to give a satisfactory explanation of its action.

Our observations lead us to the statement that, most probably, the deficiency of lipotropes is not a determining factor in alcoholic steatosis. Our second observation is of quite special importance in this sense, because we were able to control in the same case the inefficacy of lipotropes and diet normalisation against steatosis when alcohol is not suppressed, while on the other hand it was possible to prove the immediate beneficial effect of suppression of alcohol in absence of lipotropes.

In conclusion, our investigations provide clinico-experimental evidence against the lipotrope hypothesis in the pathogenesis of alcoholic liver steatosis.

1. *Albot, G., Schlumberger, C. S., Faye, C. M., Ruffino, J., et Raimbault, S.*: Les hépatites alcooliques subaiguës non cirrhogènes. *Sem. Hôp. Paris* **30**, 4 (1956).
2. *Buck, R. E.*: Observations on alcoholic fatty liver. *J. Lab. clin. Med.* **33**, 555 (1948).
3. *Cachera, R., Lamotte, M., et Lamotte-Barillon, S.*: Stéatose alcooliques du foie. *Sem. Hôp. Paris* **66**, 3497 (1950).
4. *Dominici, G.*: Stéatose et cirrhose: corrélations étiopathogéniques. *Brux.-méd.* **33**, 2377 (1953).
5. *Dominici, G.*: Le malattie del fegato e delle vie biliari. 3e éd. SEL, Milano 1959.
6. *Franklin, M., Salk, M. R., Steigman, F., et Popper, H.*: Clinical, functional and histological responses of fatty metamorphosis of human liver to lipotropic therapy. *Amer. J. clin. Path.* **18**, 273 (1948).

7. *Hartroft, W. S.*: Accumulation of fat in liver cells and in lipodiastaemata proceeding experimental dietary cirrhosis. *Anat. Rec.* **106**, 61 (1950).
8. *Hartroft, W. S.*: Pathogenesis of cirrhosis produced by choline deficiency. *Amer. J. Path.* **27**, 951 (1951).
9. *Hartroft, W. S.*: The sequence of pathological events in the development of experimental fatty liver and cirrhosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **57**, 633 (1954).
10. *Himsworth, H. P.*: Lectures on the liver and its diseases. Blackwell, Oxford 1950.
11. *Kalk, H.*: Bemerkungen zur Therapie der Leberkrankheiten mit lipotropen Substanzen. *Dtsch. med. Wschr.* **76**, 1065 (1951).
12. *Kessler, B. J., Seife, M., et Lisa, J. R.*: Use of choline supplements in fatty metamorphosis of the liver. *Arch. intern. Med.* **86**, 671 (1950).
13. *Klatskin, G., et Yesner, R.*: Factors in treatment of Laënnec cirrhosis. *J. clin. Invest.* **28**, 723 (1949).
14. *Leevy, C. N., Zinke, M. R., White, T. J., et Gnassi, A. M.*: Clinical observations on the fatty liver. *Arch. intern. Med.* **92**, 527 (1953).
15. *Menghini, G., Benda, N., et Orlandi, F.*: L'aspetto istologico del fegato nell'alcolismo. *Minerva Med. (Torino)* **46/I**, 61 (1955).
16. *Menghini, G., Orlandi, F., et Benda, N.*: L'evoluzione istologica della steatosi dell'alcoolista. *Minerva Med. (Torino)* **48/I**, 50 (1957).
17. *Menghini, G.*: Somministrazione contemporanea di alcool e lipotropi in etilisti cronici. *Minerva Med. (Torino)* **48/I**, 661 (1957).
18. *Menghini, G.*: One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* **35**, 190 (1958).
19. *Patek, A. J., et Post, J.*: Treatment of cirrhosis of the liver by a nutritious diet and supplements rich in vitamin B complex. *J. clin. Invest.* **20**, 481 (1941).
20. *Phillips, G. B., Gabuzda, G. J., et Davidson, C. S.*: Comparative effects of a purified and an adequate diet on the course of fatty cirrhosis in the alcoholics. *J. clin. Invest.* **31**, 351 (1952).
21. *Popper, H., et Schaffner, F.*: Liver: structure and function. McGraw Hill, New York 1957.
22. *Post, J., Benton, J. G., Breakstone, R., et Hoffman, J.*: The effects of diet and choline on fatty infiltration of the human liver. *Gastroenterology* **20**, 403 (1952).
23. *Robbers, H., et Rümelin, K.*: Klinische Probleme der Fettleber. *Dtsch. med. Wschr.* **77**, 799 (1952).
24. *Robbers, H., et Rümelin, K.*: Die Hepatosen, ihr klinisches Bild und ihre histologische Grundlage. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **199**, 502 (1952).
25. *Summerskil, W. H. J., Wolfe, S. J., et Davidson, C. S.*: Response to alcohol in chronic alcoholics with liver disease. *Lancet* **1957/I**, 335.
26. *Volwiler, W., Jones, C. M., et Mallory, T. B.*: Criteria for the accurate measurement of treatment in fatty cirrhosis. *Gastroenterology* **11**, 164 (1948).