

La Presse Thermale et Climatique

L'ALCOOLISME

Organe officiel
de la Société
Française d'Hydrologie
et de Climatologie Médicales



expansion
scientifique

THERMALISME AU SOLEIL ENTRE OCEAN ET MEDITERRANEE



gréoux

les-bains
en haute Provence

Rhumatismes,
voies respiratoires O.R.L.
arthroses, traumatologie,
arthrites.
Climat méditerranéen
tempéré. Altitude 400 m.
Ouvert toute l'année.

amélie

les-bains
en Roussillon.

Voies respiratoires O.R.L.
rhumatismes
Emphysème,
rhino-laryngologie,
pré-gérontologie.
Climat méditerranéen
Altitude 230 m.
Ouvert toute l'année.

molitg

les-bains
en Roussillon.

Affections de la peau,
voies respiratoires O.R.L.
rhumatismes, obésité,
pré-gérontologie. Station-
pilote de la relaxation.
Climat méditerranéen
tempéré. Altitude 450 m.
Ouvert toute l'année.

barbotan

les-thermes
en Armagnac.

Station de la jambe malade,
circulation veineuse,
phlébite, varices.
Rhumatismes, sciatiques,
traumatologie.
Station reconnue
d'utilité publique.
Avril-novembre.

eugénie

les-bains
Landes de Gascogne.

"Village minceur"
Obésité, rhumatismes
rééducation,
coibacillose, reins,
voies digestives
et urinaires.
Avril-octobre.

s^t.christau

en haut Béarn.

Muqueuses, dermatologie,
stomatologie
Altitude 320 m.
Avril-octobre.

cambo

les-bains
en Pays basque.

Rhumatismes,
voies respiratoires,
O.R.L.
nutrition, obésité
Avril-octobre.

stations
agrées par
la sécurité
sociale

demandez la documentation sur la station qui vous intéresse à :

maison du thermalisme

32 avenue de l'opéra 75002 paris tél. 073.67.91 et société thermale de chaque station.

LA PRESSE THERMALE ET CLIMATIQUE

ORGANE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

Ancienne GAZETTE DES EAUX

Fondateur : Victor GARDETTE †

COMITÉ DE PATRONAGE

Professeur ARNOUX. — Professeur J. M. BERT. — Professeur F. BESANÇON. — G. BONNET. — Doyen G. CABANEL. — Professeur CORNET. — Professeur Agrégé V. COTLENKO. — Professeur Ch. DEBRAY. — Professeur Agrégé C. DELBOY. — Professeur Y. DENARD. — Professeur P. DESGREZ. — Professeur J.-J. DUBARRY. — Professeur M. FONTAN. — F. FRANÇON, Membre correspondant de l'Académie de Médecine. — Professeur GONIN. — Professeur GRANDPIERRE, Directeur du Centre d'Enseignement et de Recherches de Médecine aéronautique de Paris. — GRISOLLET, Ingénieur en chef de la Météorologie, Chef du Service d'Etudes Climatiques de la Ville de Paris. — Professeur JUSTIN-BESANÇON, Membre de l'Académie de Médecine. — Professeur M. LAMARCHE. — Professeur Cl. LAROCHE. — Professeur J. LOUVEL. — P. MOLINÉRY. — Professeur RIMATTEI, Membre correspondant de l'Académie de Médecine. — R. SOYER, Assistant au Muséum National d'Histoire naturelle. — DE TRAVERSE, Chef de Laboratoire Hôpital Broussais. — Professeur R. WAITZ.

COMITÉ DE RÉDACTION :

Rédacteur en chef : Jean COTTET, membre de l'Académie de Médecine.

Secrétaires généraux : René FLURIN, J. FRANÇON

Biologie : P. NEPVEUX. — Veines : J. FOLLEREAU, H. R. CAPODUR, Mme C. LARY-JULLIEN. — Cœur : C. AMBROSI, J. BERTHIER, A. PITON. — Dermatologie : P. BAILLET, P. HARDY. — Hépatologie et Gastro-Entérologie : J. CANET, H. DANY, Mme GIRAUT, J. DE LA TOUR. — Gynécologie : Y. CANEL. — Neuro-psychiatrie : J.-C. DUBOIS, J. DUCROS, L. VIDART. — Pathologie ostéo-articulaire : A.-C. BÉNITTE, F. FORESTIER, J. FRANÇON, A. LARY. — Pédiatrie : J. CHAREIRE, R. JEAN. — Néphrologie et Urologie : J. COTTET, J. FOGLIERINI, J. THOMAS. — Voies respiratoires : A. DERIDOUR, R. FLURIN.

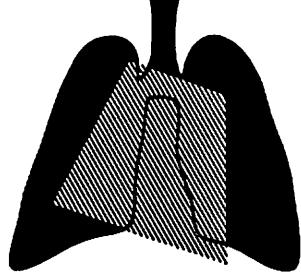
COMITÉ MÉDICAL DES STATIONS THERMALES

Mme DELABROISE, G. EBRARD, G. GODLEWSKY, J. LACARIN.

SOMMAIRE

L'ALCOOLISME

puissant sédatif
de la toux



NEO-CODION

dragées

toux spasmodiques et réflexes - affections broncho-pulmonaires

Camphosulfonates de Codéine et de Codéthylène à 12,50 mg, Sultogaiacol 10 cg, Extraits de Grindelia 2 cg, Erysimum 1 cg, Marrubie 3 cg par dragée - Tube de 25 dragées - V. 1135-9514 - De 10 à 15 ans : 1 ou 2 dragées; adultes : 2 à 4 dragées par jour. Ne pas donner aux enfants de moins de 5 ans - Prix : 4,10 F.

gouttes

Laboratoires du Docteur E. BOUCHARA - Paris

Séc. Soc., Art, 115, A.M.G.

SOMMAIRE

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

Journée Nationale du 3 mars 1978 : L'alcoolisme

Compte rendu	153
Métabolisme de l'alcool dans l'organisme, par R. INFANTE	156
Approche de l'alcoolique, par P. FOUQUET	160
Alcool et pathologie œsophagienne, par D. COUTURIER	163
Actions de l'alcool sur la muqueuse gastrique, par C. ROZE	165
Alcool et pathologie gastrique, par J.-A. PAOLAGGI, P.-E. JULIEN, F. GOSSET, J. MENDEZ et C. THEODORE	173
Traitements médicaux et thermiques des gastrites éthyliques, par G.-F. BONNET	178
Dépistage de l'alcoolisme dans les collectivités, par P. LE GO	182
Les effets de l'intoxication alcoolique sur l'intestin grêle, par M. CERF	184
Alcool et pathogénie des pancréatites, par P. DEMOL et H. SARLES	187
Techniques nouvelles d'explorations morphologiques du pancréas, par C. DEBRAY et H. GOUEROU	191
Traitements médicaux de la pancréatite chronique alcoolique, par J. GASTARD	195
Alcool et stéatose hépatique, par F. DARNIS	200
L'hépatite alcoolique aiguë, par H. MICHEL	204
Foie et alcoolisme, rôle de la crénothérapie, par H. DANY et J. THOMAS	210
Conclusions, par C. DEBRAY	213
Compte rendu	
Fédération médicale thermale et climatique pyrénéenne	218

RÉPERTOIRE DES ANNONCEURS

Aix-en-Provence, Station de la circulation veineuse, p. 190. — Bouchara, Néo-Codion, p. I. — Labcatal, Oligosol, 4^e couv. — Maison du Thermalisme, Chaîne thermale du soleil, 2^e couv. — Saint-Gervais-les-Bains, Station thermale et climatique, p. 194. — Vittel, Retrouvez vos reins, 3^e couv.

Les opinions exprimées dans les articles ou reproduites dans les analyses n'engagent que les auteurs.

EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE, 15, RUE SAINT-BENOIT - 75278 PARIS-CEDEX 06
Téléphone : 222-21-69

C. C. Postal Paris 370-70

ABONNEMENTS

LIBRAIRIE DES FACULTÉS DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
174, Boulevard Saint-Germain 75280 PARIS-CEDEX 06 - Tél. 548-54-48
FRANCE : 60 F. — ÉTRANGER : 70 F.
Le numéro : 18 F.

SOCIETE FRANÇAISE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MEDICALES

JOURNÉE NATIONALE DU 3 MARS 1978

L'ALCOOLISME

Elle s'est tenue sous la Présidence du Professeur Charles DEBRAY que nous avons eu grand plaisir à retrouver parmi nous, dans l'amphithéâtre du Ministère de la Santé que M^{me} le Ministre avait bien voulu mettre à notre disposition ce dont nous la remercions.

Étaient présents

Les Membres du Bureau

Président : J. de la TOUR (*Vichy*).

Vice-Présidents : H. RONOT (*Bourbonne*), J. THOMAS (*Vittel*).

Secrétaire Général : G. GIRAUT (*Plombières*).

Secrétaire Général-adjoints : R. LOUIS (*Bourbon-Lancy*), M. ROCHE (*Paris*).

Secrétaire de Séance : J.-F. GURY (*Plombières*).

Les Professeurs

Claude LAROCHE, PEDOYA, PAOLAGGI (*Paris*) ; AUBRY (*Marseille*) ; BECQUET (*Lille*) ; BARRUCAND (*Nancy*) ; F. BESANÇON (*Paris*).

Les Docteurs

BOREL (*Caen*) ; NOGUÈS (*Le Boulou*) ; J.-L. FLOCH (*Morlaix*) ; JEAMBRUN (*Lons-le-Saunier*) ; MAURICE, CHAKER, HAMZA, NGUYEN XUAN HUYEN, LEDOUX, DE TRAVERSE, R. DEPRAITÈRE, ZITOUNI, KERSENBAUME, ROSEMOND, M.-A. BINOCHE, VERON-WALDE-GONSIOREK, ELLIER, Ch. VAILLE, GOUEROU, R. INFANTE, BELLANGER, HANDANA, PELLEN, MEJIA, LAUTRAITE, SAIDJ, TABBI, ROZE, GUILLEMIN, SANIN, SOUCHARD, RAMANAMANJARY (*Paris*) ; R. ROJAS (*Colombes*) ; FIE (*Conseil G^é N^{ord}*) ; COUTIN (*Nancy*) ; CARLES, BÉARD (*Capvern*) ; ANDRIEU (*Versailles*) ; BENOIT (*La Preste*) ; FRANÇON (*Aix-les-Bains*) ; BOUSSAGOL (*Allevard*) ; ANTOINE (*Conseil G^é Vosges*) ; COURROUBLES (*Beauvais*) ; MAUGEIS DE BOURGUESDON, DARROUZET (*Luchon*) ; PLUMENAIL (*Vittel*) ; SEGAL (*Reims*) ; GARRIGUES (*Royat*) ; GERBAULET, COTTET (*Evian*) ; NEPVEUX, JAMES, DANY, BONNET, BERTHOSIER (*Vichy*) ; WOIMANT (*Compiègne*) ; LAPCHIN (*Valenciennes*) ; FOGLIERINI (*Contrexéville*) ; J.-Cl. DUBOIS (*Saujon*) ; GODONNÈCHE (*La Bourboule*) ; HAAS (*St-Cloud*) ; DÉOUX S., DÉOUX (*Ax-les-Thermes*) ; PIELLARD (*Choisy*) ; BAILLET (*La Roche-Posay*) ; BRUHAT (*Clermont-Ferrand*) ; ROBIN DE MORHÉRY (*Gréoux*) ; LAMBLIN (*Bagnoles-de-l'Orne*) ; VALTON (*Bourbonne*) ;

NADIAS (*St-Cloud*) ; COUTURIER (*Niort*) ; DEBAT (*Dreux*) ; LE GO (*Levallois*) ; FOUCET (*Versailles*) ; LABROSSE-SOLIER, PINEAU-VALENCIENNE (*Ministère de la Santé*) ; LUEZ (*Lens*) ; EL FILALI (*Marrakech*) ; BOUCHET (*Bully-les-Mines*) ; LANSMANN (*Poitiers*) ; PERPIGNAN (*Rouen*) ; HILLEMAN (*Rouen*) ; J. DUCROS (*Nérac*) ; FOLLEAU (*Bagnoles-de-l'Orne*) ; ZELIKOWSKI, FOURNIER-LARROQUE, DAGON, BAUSSON, DISSERON, BOUCHET, PERRON, LE BŒUF, DRAPIER, GUILLARD, DELAN, PESCHARD, REY, ROGEY, BIGNON, MANIGAUD-FOIREL (*Attestation d'hydrologie*) ; BONNE, GABRIELLINI, PEYROT (*C.E.S. MAD*).

Messieurs et Mesdames

LE LAY (*Eurorga*), BOULLY (*Tonus*), DE TILLY (*Et. Thermaux*), DE LA JOLINIÈRE, TSOCAS, CHARLIOT (*Paris*).

Etaient excusés

Pr MICHEL (*Montpellier*) ; Dr BERTHON, FABRE, CAPODUR, BERNIER, DEPOIX, M. LEDUC, Prs LOUVIGNÉ, Dr ROMEUF, DUCASSY, DUCASSY-NOGUES, DEBIDOUR.

La séance est ouverte à 9 heures.

Le Président J. de la TOUR remercie les Professeurs et ses amis d'assister à cette séance mais ses remerciements s'adressent en particulier au Pr Ch. DEBRAY avec qui il travaille depuis longtemps.

Le Pr DEBRAY remercie à son tour le Dr de la TOUR et les Membres du Bureau de lui avoir confié la Présidence de cette journée, dont le sujet est très important : l'alcoolisme est la 3^e cause de décès en France et représente 40 % des charges de la Sécurité sociale.

Le Dr INFANTE prend alors la parole pour expliquer « *Le métabolisme de l'alcool dans l'organisme* ».

L'alcool utilisé depuis toujours et partout est très souvent lié aux drogues. Il agit dans l'organisme en oxydant les hydrogénases (action sur le foie, interaction possible avec des enzymes biologiques (sérotonine par exemple), augmentation de la formation des acides gras) ; il agit aussi sur les catalases ; mais aussi si la consommation augmente action microsomale sur le foie, le cerveau, la mémoire.

Le Dr FOUCET aborde le problème de « *L'abord de l'alcoolique* » ; il souligne le polymorphisme des alcoolopathes : alcoolite et alcoolosse ; l'alcoolique a des structures psychiques différentes (aspect conjugal,

social, professionnel, financier). Les rapports médecins-alcoolique sont variables suivant que la demande du sujet alcoolique est biaisée, positive ou que le sujet fait barrage.

Ne pas rejeter l'alcoolique qui peut « paniquer », ne pas interroger sur la quantité mais créer un contact et se faire aider par des groupes d'anciens buveurs par exemple.

Interventions des Drs DUBOIS, HILLEMAND, VAILLE, COTTET, BELLANGER, HAAS et DARROUZET.

Le Dr INFANTE répond au Dr DUBOIS qu'il faut toujours penser à une potentialisation possible en cas de crise aiguë ou d'alcoolisme aigu.

Le Dr FOUCET répond à M. VAILLE que les alcooliques et les toxicomanes ne doivent pas être traités en même temps car ce sont des individus très différents.

Le Dr INFANTE fait remarquer à M. VAILLE que les concepts socio-économiques sont différents en France et aux U.S.A.

Le Dr COUTURIER expose ensuite le sujet « *Alcool et pathologie œsophagienne* ». Cette pathologie est dominée par le cancer qui est lié à l'alcoolisme.

Cette relation dépend de la nature des boissons alcoolisées, de la quantité absorbée et enfin des facteurs associés, tabac surtout. L'alcool agit par contact sur la muqueuse et en altérant la motricité œsophagienne.

Le Dr ROZÉ insiste sur l' « *Action de l'alcool sur la muqueuse gastrique* ». Cette action est directe sur la muqueuse (hyperémie, perméabilité, etc.) mais aussi indirecte par l'action sur la sécrétion d'hormones.

Le Pr PAOLAGGI s'intéresse davantage à l' « *Action de l'alcool sur la pathologie gastrique* » ; cette action varie avec la quantité absorbée et les facteurs associés et paraît surtout importante sur la gastrite.

Le Dr BONNET parle ensuite de « *La thérapeutique de l'alcoolisme gastrique* » ; suppression de l'alcool et des facteurs adjuvants, régime et thérapeutique médicamenteuse sans oublier les cures thermales au Boulou ou à Vichy.

Interventions du Pr F. BESANÇON sur la possibilité d'agir sur l'anorexie de l'alcoolique.

Le Dr BONNET répond que le poids augmente en cure, l'appétit revient et les brûlures gastriques disparaissent.

Le Pr GASTARD souligne la relative rareté du cancer œsophagien chez l'alcoolique.

M. VAILLE s'interroge sur la qualité des divers alcools.

Le Dr HILLEMAND intervient à son tour.

Le Dr HAAS pose le problème de l'alcoolisme chez les gastrectomisés et du rôle de l'asthénie.

Le Dr GASTARD indique qu'il y a des cas où n'existent ni cirrhose ni ascite.

Le Dr BÉARD pense que la cirrhose n'existe pratiquement pas chez l'homme actif.

Le Dr WOIMANT pense que l'alcoolisme compromet le traitement de l'ulcère gastrique.

Le Dr THOMAS souligne que la cure de Vittel n'a aucune action sur la gastrite alcoolique.

Le Pr DEBRAY termine la matinée en rappelant les faits essentiels : importance de la durée de l'intoxication et des facteurs associés, la plus grande fréquence des hernies hiatales et l'importance du traitement thermal dans les gastrites alcooliques.

La séance de l'après-midi débute par l'exposé du Dr LE GO sur « *Le dépistage clinique et biologique de l'alcoolisme* ».

Le dépistage peut être fait en s'appuyant sur des données cliniques : tremblement de la bouche, aspect de la langue et des extrémités, congestions du visage, etc.

Soit sur des méthodes biologiques et en particulier la Gamma GT : on pratique un deuxième dosage après sevrage complet et si le taux est encore élevé, c'est qu'il n'y a pas eu de sevrage ou bien que le sujet absorbe des barbituriques ou qu'il s'agit d'une évolution rapide.

Le Dr THOMAS souligne que le dosage de Gamma GT n'est pas remboursé par la S.S.

M. VAILLE répond qu'il s'agit d'une question de nomenclature.

Le Pr Claude LAROCHE suggère que l'on émette un vœu à ce sujet à la fin de la réunion.

Le Dr BELLANGER fait remarquer qu'il n'existe qu'un seul centre d'hygiène alimentaire à Paris.

Le Dr GASTARD souligne que les Syndicats s'opposent au dépistage des alcooliques par la Gamma GT.

Le Dr HAAS confirme ces difficultés pour le Médecin du Travail. Il faut donc dire qu'il s'agit d'une recherche de dysfonctionnement du foie.

Le Dr CERF aborde alors le problème de « *L'effet de l'alcool sur l'intestin grêle* ». Les diarrhées chez l'alcoolique sont dues à la fois à des troubles de l'absorption et de la motilité iléale. Il se produit un décollement puis une desquamation et enfin une vasodilatation. Il y a aussi une diminution de l'absorption du glucose, du flux normal et des acides aminés. De même, on note une action sur les Hydrolases : chute de la lactase et de la maltase. Chez l'alcoolique aussi, le taux de cholestérol n'est pas modifié par le régime et en cas d'intoxication aiguë, il existe une augmentation des lipides endogènes et exogènes.

Intervention du Dr HILLEMAND.

Le Dr CORRET pense que l'alcoolisme n'est pas à l'origine de l'athérome.

Le Dr DEMOL expose alors « *L'action de l'alcool sur la pathogénie des pancréatites* ». La pancréatite chronique surtout est liée à l'alcoolisme et précède la pancréatite aiguë ; l'alcool agit sur le pancréas par l'intermédiaire du système nerveux. La pancréatite se produit par précipitation des protéines intra-canaliculaires que l'alcool augmente.

Le Dr GOUEROU indique les divers modes d'« *Exploration du pancréas* ».

Le Dr GASTARD donne les principes du « *Traitemen* *médical et thermal* ». Il souligne l'importance de la diététique chez les gros buveurs, les gros mangeurs et les hyperlipidémiques ; du point de vue médicamenteux anticholinergiques ou extraits enzymatiques. Quant à la cure thermale, il s'agit d'une action particulière qu'il conviendrait d'expérimenter. Ne pas oublier dans tous les cas un bilan biologique complet.

Interventions des Drs THOMAS, DEMOL : Comment agit l'eau de Vichy sur les pancréatites. Réponse du Dr de la TOUR : pas d'action sur la douleur.

Intervention des Drs DEBRAY, VAILLE et GASTARD.

Pourquoi certains alcooliques font-ils une pancréatite et d'autres non ?

Réponse par l'intermédiaire du Système H.L.A.

Le Pr DARNIS explique ensuite le mécanisme de l'« *Alcool sur la stéatose hépatique* ».

L'oxydation de l'alcool par ADN provoque une augmentation des triglycérides. Il existe une stéatose modérée et une massive. L'évolution est favorable en cas de stéatose pure et de sevrage complet, évolution moins favorable en cas de stéatose massive car il peut se produire une embolie graisseuse, un coma hypoglycémique ou une insuffisance hépatique grave. L'évolution est défavorable en cas de persistance de l'hépatite parenchymateuse. L'hépatite alcoolique sur cirrhose est très grave.

Le traitement de la stéatose consiste avant tout en la suppression de l'alcool associé à un régime hyperprotidique avec une alimentation large et équilibrée.

Le Dr DANY s'intéresse au « *Traitemen* *médical et thermal* ». Le seul traitement est le sevrage. La crénothérapie traite les symptômes liés aux troubles hépatiques ; pas de cure thermale pour les cirrhoses avancées ou décompensées. Par contre, on traite les états précirrhotiques et les dyslipidémies. On utilise des doses modérées d'eau. Les stations concernées sont celles possédant des eaux bicarbonatées sodiques ou des eaux sulfatées calciques ou magnésiennes. Le résultat est bon si le sevrage est complet : on note une reprise de l'appétit, une diminution de la pituite et de la diarrhée de fermentation ainsi qu'une diminution de la fatigue.

Interventions :

Dr THOMAS. — Toutes les stéatoses ont-elles des causes identiques par leur mode d'action.

Réponse : Dans toutes les stéatoses, il y a un facteur infectieux ou toxique.

Dr HAAS. — Ne fait pas une cirrhose qui veut. Est-ce exact ?

Les hypermâles résistent à l'alcool, les gynoïdes non. Peut-être action hormonale ?

Pr F. BESANÇON. — On devrait rechercher les

indicateurs de l'alcoolisme : Gamma GT, LVD, IgA macrocytose, etc.

Le Pr Ch. DEBRAY tire alors les *conclusions* de cette journée en soulignant la qualité des rapports présentés. L'alcool est un gros danger et la lutte contre l'alcoolisme est affaire de gouvernement. La prévention doit être faite à l'école, au Service militaire et chez les jeunes.

Le rôle du médecin est le dépistage mais aussi la guérison des lésions et l'alcoolodépendance qu'il s'agisse de Consultation d'hygiène alimentaire, de médecin de famille ou de médecin thermal.

Il aborde ensuite le problème du Thermalisme d'aujourd'hui avec chaleur et grande foi. Pourquoi y a-t-il une désaffection du thermalisme aujourd'hui ? A cause bien sûr des progrès de la thérapeutique médicamenteuse mais aussi à cause de la disparition de l'enseignement de la crénothérapie. Enfin il faut bien avouer que certains considèrent la cure comme un placebo mais la valeur du thermalisme est affirmée par les malades et ceux qui prescrivent les cures et en voient les résultats et c'est grâce à eux que le thermalisme survit et triomphera.

A la fin de cette fructueuse Journée, un dîner rassemblait les participants au Pavillon Dauphine.

Au cours du dîner, le Président J. de la TOUR remit les prix de la Société d'Hydrologie.

1^{er} Prix : Renée THOMAS pour son travail sur le traitement des migraines à Vittel.

2^e Prix : Bernard CASSE pour son travail « *Les Résultats de la cure O.R.L. à Luchon* ». A la lumière d'une enquête effectuée pendant la saison 1978.

A la fin de ce dîner, le Pr Ch. DEBRAY devait retracer avec beaucoup d'humour, de savoir et de poésie, l'histoire du rôle de l'eau dans la thérapeutique et la vie de l'antiquité à nos jours.

Introduction de J. de L. Tour

Messieurs les Professeurs,

Mesdames, Messieurs,

C'est pour la Société Française d'Hydrologie, et pour moi en particulier, un honneur et un plaisir d'ouvrir cette journée nationale de notre Société, consacrée aux « *Effets de l'alcool sur le système digestif* ».

Honneur, que tant d'éminents spécialistes aient accepté de contribuer au succès de cette séance : le Pr DARNIS, le Pr GASTARD, le Pr MICHEL, le Pr SARLES, le Dr INFANTE, le Dr LE GO et le Dr FOUCET. Je les remercie très sincèrement de leur participation, comme je remercie tant d'amis du plaisir qu'ils me font en m'apportant le concours de leur compétence : PAOLAGGI, CERF, COUTURIER, GOUEROU et ROZE. Honneur et plaisir enfin, que notre Maître le Pr Ch. DEBRAY ait bien voulu assumer la Présidence de cette journée.

Mon cher Patron, que de souvenirs me viennent à l'esprit !... Voilà plus de 20 ans que vous m'avez

admis dans votre Équipe. Le temps, n'a fait que renforcer mon admiration et mon affection pour vous.

En tant que Président de la Société Française d'Hydrologie Médicale, je vous exprime tous mes remerciements comme tous ceux des membres de notre Société, pour votre dévouement à la cause de l'hydroclimatologie. Il est inutile de rappeler combien vos travaux ont contribué au prestige de la crénothérapie française.

Je suis heureux de vous céder la Présidence.

Discours de Ch. Debray

Mesdames, Mesdemoiselles, Messieurs,

Assurer la présidence de cette Journée Nationale de la Société Française d'Hydrologie et de Climatologie Médicales est un honneur pour moi. C'est aussi une joie. Je retrouve en effet, dans cette assistance, un grand nombre d'amis très chers, les uns de ma génération, les autres plus jeunes dont beaucoup ont été mes élèves. Avec vous, amis hydrologues, j'ai vécu les péripéties de votre discipline. J'en ai ressenti comme vous, toutes les viscosités et, ce soir, à la fin de cette journée, j'aurai l'occasion de vous en parler.

En ce début de séance, mon rôle est de remercier ceux qui ont eu la tâche difficile d'organiser cette réunion. Je veux parler du bureau de votre Société et en particulier du Secrétaire Général, le Docteur GIRAULT, et de votre Président, le Docteur Jean de LA TOUR. Mon cher de LA TOUR, vous êtes un de mes plus chers Amis, un de mes élèves les plus fidèles, un de mes collaborateurs les plus précieux. Nous avons en commun vingt années de travail, d'effort, parfois de succès, parfois aussi d'échec et de déception. Depuis 20 ans vous êtes intégré à mon équipe. Dès la fin de votre saison thermale vous arrivez à Bichat où, pendant 7 mois, vous travaillez dans mon laboratoire. Vous avez contribué à la plupart des travaux d'Hydrologie de mon équipe. Qui plus est, beaucoup de ces travaux ont eu comme point de départ vos constatations de clinicien sur vos malades thermaux ; toujours, la biologie est venue confirmer la justesse de vos hypothèses. Un des premiers, vous avez com-

pris que l'Hydrologie devait être scientifique. Cet effort sans relâche a eu sa récompense : vos pairs vous ont élu Président de cette Société

Le sujet choisi, l'alcool dans ses rapports avec le tube digestif et la médecine thermale, est très vaste. Seulement certains points seront envisagés.

Avant de donner la parole aux premiers orateurs, je voudrais par quelques chiffres officiels, situer le problème de l'alcoolisme en France.

Dans le Monde, c'est le Français qui boit le plus d'alcool : 23 l d'alcool absolu par adulte et par an. Viennent après nous, les Italiens, les Espagnols et les Portugais.

En France, 9 % des adultes boivent plus de 150 ml par jour d'alcool absolu, ce qui fait plus d'un litre et demi de vin par jour.

L'alcool est la troisième cause de mortalité à égalité avec les accidents, et après les maladies cardio-vasculaires et le cancer. Dans notre pays, on estime à 40 000 le nombre des décès annuels en rapport avec l'alcoolisme. Il y aurait en France 4 millions de « buveurs excessifs », parmi lesquels, 20 à 30 % de femmes. On a remarqué, également, qu'il y a de plus en plus de buveurs excessifs chez les jeunes. En 1965, dans l'hôpital de Bicêtre, sur 100 entrants, il y eut 52 alcooliques (37 hommes et 15 femmes).

Dans le budget de l'Assistance Publique, les charges en rapport avec l'alcoolisme représentent 40 % des dépenses.

Les arrêts de travail calculés sur l'assurance-maladie sont 4 fois plus nombreux chez les alcooliques que chez les non alcooliques (34 jours d'invalidité par an chez les alcooliques, contre 7,7 jours chez les non alcooliques).

Les accidents du travail sont trois fois plus nombreux chez les alcooliques.

Neuf pour cent des accidents corporels de la circulation routière surviennent chez des alcooliques aigus ou chroniques.

Ces chiffres effarants méritaient d'être proclamés au début de cette journée consacrée à l'alcool.

Les premiers orateurs vont envisager quelques problèmes généraux concernant l'alcool.

METABOLISME DE L'ALCOOL DANS L'ORGANISME

R. INFANTE (*)

L'utilisation de l'alcool éthylique par l'homme comme boisson alimentaire ou à cause de ses effets psycho-pharmacologiques remonte aux civilisations les plus anciennes et probablement, aux époques préhistoriques. Si les boissons alcoolisées accompagnent souvent les aliments, l'alcool se différencie de ceux-ci à plusieurs égards : il peut être absorbé

par la totalité du système digestif y inclus la muqueuse buccale, il n'est pas digéré, ni transformé dans la lumière intestinale et passe facilement dans la circulation sanguine par simple diffusion passive.

(*) Directeur de l'Unité de Recherches d'Hépatologie I.N.S.E.R.M.

La majeure partie de l'alcool ingéré est absorbé dans l'intestin grêle. Cependant, l'estomac peut en absorber jusqu'à 60 % en 1 h si l'alcool est administré à des animaux avec le pylore lié ou chez l'homme lorsque celui-ci est bloqué par l'administration simultanée d'huile d'olive. Sans arriver à cette proportion, des quantités variables d'alcool sont absorbées par la muqueuse gastrique en fonction de certains facteurs (vitesse de vidange gastrique, nature de la boisson, aliments accompagnants, etc.).

Certains de ces facteurs, d'ailleurs, interviendront par la suite dans la vitesse d'absorption intestinale. A titre indicatif, chez le chien recevant une dose d'éthanol de 3 g/kg en solution à 25 %, environ 60 % de l'alcool sont absorbés en 1 h et 90 % en 90 mn. Il faut souligner que l'éthanol en solution de 15-30 % est absorbé plus rapidement que lorsque sa concentration est supérieure à 30 % ou inférieure à 10 %, compte tenu de la dilution supplémentaire dans les sucs gastro-intestinaux, la concentration finale dans le tractus digestif est en général inférieure à 10 %.

La dose d'alcool ingérée pendant un temps donné et les différents facteurs qui affectent la vitesse d'absorption gastro-intestinale conditionnent l'alcoolémie. La captation hépatique, comme la distribution extra-hépatique de l'alcool sanguin se fait par un mécanisme de diffusion simple sans consommation d'énergie. La clairance de l'alcool circulant est de l'ordre de 250 mg/l de sang mg/h avec des variations individuelles relativement importantes. Lorsque l'on dépasse la capacité de clairance, des pics d'alcoolémie très élevés peuvent être obtenus, mettant en danger les fonctions vitales et arrivant, à la limite, à la mort par intoxication aiguë. Cette limite ne peut pas être fixée avec précision mais on considère que des alcoolémies supérieures à 3,5 g/l peuvent être incompatibles avec la vie et au-dessus de 5 g/l, elles le sont certainement.

L'alcool peut être métabolisé dans, pratiquement, tous les tissus car les enzymes nécessaires à sa transformation (déshydrogénases, catalase) sont très répandues dans l'organisme. Cependant, quantitativement, le foie est de loin l'organe où la plus grande partie de l'alcool est totalement ou partiellement catabolisé.

La cellule transforme l'éthanol en CO₂ par un processus oxydatif catalisé par différents systèmes enzymatiques (alcool et aldéhydes déshydrogénases, catalase, M.E.O.S...). Cette transformation libère 7,1 calories/g d'alcool et à ce titre, l'alcool fournit chez l'alcoolique une partie parfois importante de ses besoins caloriques ; cependant, comme on l'examinera plus tard, l'énergie ainsi libérée n'est pas utilisable pour beaucoup de réactions du métabolisme intermédiaire, ne produit pas d'A.T.P. et en fin de compte, l'énergie libérée par l'oxydation de l'alcool ne sert qu'à la production de chaleur qui se dissipe dans l'air. La croyance très répandue que « l'alcool réchauffe l'atmosphère » dans la vie sociale a un sens biochimique qui dépasse celui qu'on lui attribue couramment.

On peut estimer que, chez l'homme, 85-90 % de l'alcool absorbé est métabolisé par le foie et le reste par d'autres organes (intestin, muscle, rein, etc.).

L'élimination de l'alcool par l'air expiré, dans les urines et par la transpiration ne représente qu'une part négligeable. Il est opportun de signaler cependant que la concentration de l'alcool dans l'air alvéolaire (dernière partie de l'air expiré) est en équilibre avec celle du plasma ce qui est à l'origine de l'alcootest, bien connu des automobilistes.

Alcool déshydrogénase

Des différentes voies métaboliques empruntées par l'alcool, la plus importante débute par l'oxydation en acétaldéhyde grâce à l'alcool déshydrogénase qui réduit le NAD en NADH. Cette enzyme contenant du Zn dans son groupe prostétique se trouve largement répartie dans les tissus animaux comme d'ailleurs chez les microorganismes et dans le règne végétal.

Chez l'homme et les animaux supérieurs plus de 90 % de l'activité ADH se trouve dans le foie ; le reste est réparti entre le tractus digestif, poumons, rein, rate, etc. Certains animaux inférieurs comme les poissons et la grenouille possèdent une importante activité ADH non seulement dans le foie mais dans l'estomac et l'intestin que leur milieu ambiant et la nature de leur boisson habituelle ne laissaient pas pressentir.

ADH



L'oxydation d'une molécule d'éthanol en acétaldéhyde réduit du NAD en NADH² qui doit être oxydé à son tour pour régénérer le NAD. L'alcool déshydrogénase est une enzyme cytoplasmique et par conséquent, la première étape du métabolisme de l'alcool se fait dans ce compartiment cellulaire.

L'aldéhyde déshydrogénase, enzyme cytoplasmique oxyde l'acétaldéhyde en acétate avec, à nouveau, réduction, du NAD en NADH₂, ce qui peut abaisser considérablement le rapport NAD/NADH₂ cytoplasmique. L'équilibre est rétabli par oxydation du NADH₂ avec transfert du H₂ dans différents substrats. Cependant, le mécanisme principal de récupération d'hydrogène est le cycle de la chaîne respiratoire, localisée à l'intérieur de la mitochondrie. Comme la membrane de celle-ci est imperméable aux nucléotides, le passage de l'excès d'équivalents hydrogène se fait dans un premier temps par réduction de la dihydroxyacétone-phosphate en α -glycérophosphate qui pénètre dans la mitochondrie, où il est oxydé par le NAD ou le FAD en hydroxyacétone P qui retourne au cytoplasme et peut recommencer le cycle.

Ce système n'est cependant pas très efficace, car, pendant le métabolisme de l'alcool, on assiste à la fois, à une augmentation de la concentration de NADH₂ et de l' α -glycérophosphate. D'autres voies d'oxydation

du NADH₂ sont la réduction de l'oxaloacétate en malate lequel est à son tour oxydé en pyruvate. Cette dernière réduit le NADP en NADPH₂ qui est utilisé dans la synthèse des acides gras. D'autre part, l'accélération de la formation du pyruvate a trois conséquences :

— une partie du pyruvate passe dans la mitochondrie où il est transformé en citrate qui est partiellement oxydé en CO₂ le reste retournant au cytoplasme où, grâce aux enzymes de clivage, il est transformé en acétyl-CoA et en oxaloacétate qui recommence le cycle.

— ces différentes oxydations couplées à celle de l'éthanol favorisent la synthèse des acides gras mais aussi grâce à l'augmentation de la production d'α-glycérophosphate, celle des triglycérides.

— enfin la réduction excessive du pyruvate dans le cytoplasme augmente la formation de lactate, réaction qui transforme du NADH₂ en NAD ; l'excès de lactate passe dans la circulation et est en grande partie éliminé par le rein où il réduit l'excration d'acide urique. L'hyperuricémie secondaire à l'alcoolisme répond en partie à ce mécanisme.

En somme, le principal trouble métabolique, provoqué par la transformation de l'éthanol en CO₂ est l'appauvrissement de la cellule en nucléotides oxydés (NAD, NADP) au profit de la forme réduite de ceux-ci NADH₂, NADPH₂. Le changement de l'état rédox de l'hépatocyte modifie secondairement différentes voies métaboliques dont la manifestation la plus connue, et la plus fréquente, est la stéatose hépatique.

Le rôle primordial de l'ADH dans la métabolisation de l'alcool ainsi que la localisation, propriétés, etc., de cette enzyme sont bien établies. Il n'en subsiste pas moins un certain nombre d'inconnues. La fonction physiologique de l'ADH doit être importante si l'on juge par sa présence dans presque tous les tissus organiques et surtout au niveau du foie.

La consommation d'alcool chez l'homme depuis des centaines de générations aurait pu, par une adaptation enzymatique, expliquer l'abondance de l'ADH ; cependant, cette enzyme n'est pas inducible (contrairement au M.E.O.S.) par une consommation soutenue d'alcool, et, par ailleurs, comment expliquer la présence de l'ADH chez les autres espèces animales ? Certes, l'éthanol est loin d'être le seul substrat de l'ADH. Un certain nombre d'alcools biogènes sont efficacement oxydés par cette enzyme : sérotonine, dopamine, tyramine,adrénaline, etc.

D'autres alcools, dont certains sont des constituants normaux des boissons alcoolisées, sont aussi métabolisés par l'ADH. Il est intéressant à signaler que l'affinité relative pour l'enzyme des différents alcools, présente des variations que l'on met au profit en médecine. Par exemple, on sait que l'affinité pour l'ADH du méthanol n'est que de 15 % et celle de l'éthylène-glycol (utilisé comme antigel) 8 % de celle de l'alcool éthylique ; après l'ingestion volontaire ou accidentelle de ces alcools, l'administration d'éthanol permet le

blocage de l'enzyme qui n'est plus disponible pour d'autres substrats à faible affinité. On empêche ainsi l'oxydation de ces alcools en les aldéhydes correspondants, très toxiques, en particulier pour la rétine et le système nerveux.

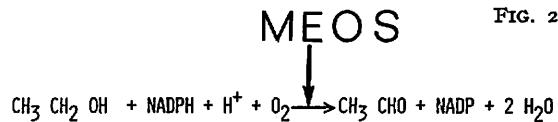
Microsomal Ethanol Oxidizing System (M.E.O.S.)

L'alcool provoque chez l'homme et chez l'animal d'expérimentation, une hypertrophie du réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes semblable à celle que l'on obtient par administration de nombreux médicaments, additifs alimentaires et toxiques hépatotropes y inclus certains carcinogènes. Toutes ces substances, connues comme inducteurs des enzymes microsomaux, augmentent le contenu de la cellule en certaines enzymes responsables de la détoxicification des drogues dont les plus représentatives font partie du « système d'oxydases mixtes » ensemble multi-enzymatique utilisant une hémoprotéine, le cytochrome P-450 comme activateur de l'oxygène.

L'administration chronique d'alcool favorise par ce mécanisme le métabolisme hépatique de substances xénobiotiques et il est d'observation courante que des alcooliques chroniques ont une tolérance accrue à certains médicaments lorsqu'ils sont sobres.

Par contre, l'administration simultanée d'alcool et de médicaments potentialise souvent l'action de ceux-ci, soit par une compétition entre l'alcool et la drogue au niveau des enzymes hépatiques de détoxicification, soit par un effet pharmacologique additif ; c'est le cas notamment des somnifères et autres médicaments psychotropes.

L'effet de l'éthanol sur les enzymes microsomaux, alors que l'alcool déshydrogénase est une enzyme cytosolique, resta inexpliquable jusqu'à la caractérisation par LIEBER d'un nouveau système oxydant l'alcool appelé en abrégé M.E.O.S. Cette enzyme transforme l'éthanol en acétaldéhyde en présence de NADPH₂ et d'oxygène.



L'acétaldéhyde est à son tour oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase.

Contrairement à l'ADH dont le taux n'augmente pas significativement après administration chronique d'alcool, le M.E.O.S. comme d'autres oxydases microsomaux est une enzyme inductible dont l'activité augmente chez l'homme et chez l'animal après administration d'alcool. Il est difficile d'établir avec certitude l'importance respective de l'ADH et du M.E.O.S. dans le métabolisme de l'alcool, mais on peut estimer que le M.E.O.S. oxyde environ 20 % de l'éthanol ingéré. Cette proportion augmente sans doute chez l'alcoolique chronique comme conséquence de l'induction enzymatique. Le M.E.O.S.,

comme l'ADH semble être présente principalement sinon exclusivement dans les cellules hépatiques.

Catalase :

Cette enzyme est présente dans la plupart des tissus animaux, et est particulièrement abondante dans le foie, le rein et les hématies.

La catalase, catalyse *in vitro* l'oxydation de l'éthanol, méthanol et autres alcools en présence d'eau oxygénée avec formation de l'aldéhyde correspondant, selon la réaction suivante (voir fig. 3).

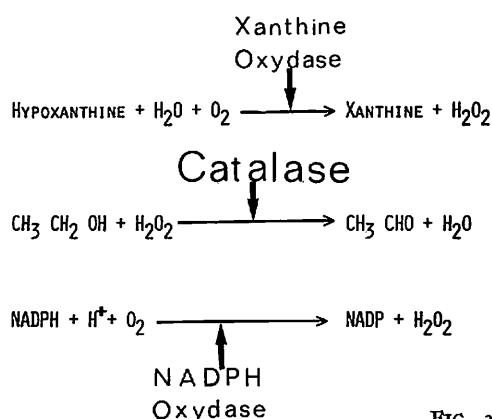


FIG. 3

Cette réaction nécessite la formation préalable de peroxyde d'hydrogène et elle est vraisemblablement couplée avec celle de la xanthine-oxydase et de la NADPH-oxydase, les deux génératrices de H₂O₂.

Chez le rat, la catalase participe surtout à l'oxydation du méthanol et l'ADH à celle de l'éthanol. Chez l'homme, *in vivo*, la participation de la catalase au métabolisme des alcools est probablement mineure bien que son importance puisse être appréciable chez l'alcoolique chronique à cause de l'adaptation enzymatique induite par l'alcool.

Aldéhyde déshydrogénase

Les trois enzymes, énumérées plus haut, ADH, M.E.O.S. et catalase, transforment l'alcool en acétaldehyde.

La quantité d'acétaldehyde formée est donc égale à celle d'alcool ingéré minorée d'une très faible quantité éliminée par le poumon et le rein.

L'importance de l'acétaldehyde dans l'intoxication alcoolique est considérable car ce composé est plus réactif que l'éthanol lui-même et on lui attribue un certain nombre des effets de l'intoxication alcoolique.

La principale enzyme intervenant dans le catabolisme de l'acétaldehyde est une déshydrogénase (Ald DH) qui l'oxyde en acétate en présence de NAD, avec production de NADH₂.

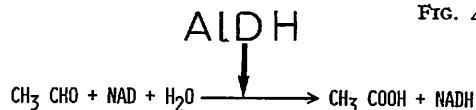


FIG. 4

L'enzyme est distribuée dans le cytoplasme, les mitochondries et les microsomes du foie et de différents organes, dont le cerveau, et peut utiliser comme substrat une large variété d'aldéhydes.

Le Disulfiram et ses analogues (utilisés dans le traitement de l'alcoolisme) bloquent l'Ald DH et augmente la concentration plasmatique d'acétaldehyde provoquant une réaction très désagréable (vasodilation, vomissements, dyspnée, tachycardie, etc.) qui représentent bien les effets de cette substance sur les centres bulbaires et le système neurovégétatif.

Normalement, la plupart de l'acétaldehyde formé dans le foie est rapidement transformé en acétate et seulement une fraction passe dans la circulation et atteint d'autres organes qui d'ailleurs produisent par eux-mêmes l'acétaldehyde grâce à la présence d'ADH.

Les effets métaboliques de l'acétaldehyde sont nombreux : hyperglycémie secondaire à l'hypersécrétion de catécholamines, (bien que l'alcool surtout associé au jeûne provoque des hypoglycémies graves) mobilisation d'acides gras du tissu adipeux avec accumulation des triglycérides dans le foie, altération du métabolisme de la sérotonine, noradrénaline et autres amines biogènes, etc. Les effets euphorisants, excitants et hallucinogènes de l'intoxication alcoolique sont attribuables en partie à l'acétaldehyde.

En dehors de l'Ald DH deux autres enzymes au moins sont impliquées dans le métabolisme de l'acétaldehyde : l'aldéhyde oxydase et la xanthineoxydase, flavoprotéines contenant de la flavine adénine dinucléotide (F.A.D.), du Fe, du Mb et du coenzyme Q.

La réaction produit de l'acétate et du H₂O₂, qui peut être utilisé par la catalase.

L'acétate est rapidement transformé en acétyl-CoA, précurseur du cholestérol et des acides gras ou bien il rentre dans le cycle de Krebs pour être transformé en CO₂. L'acétaldehyde peut bloquer le coenzyme A par formation d'un mercaptal ; comme simultanément le cycle de Krebs est inhibé dans le foie alcoolique ces deux circonstances contribuent à augmenter le pool d'acétate libre qui est libéré dans la circulation sanguine et métabolisé dans les tissus extra-hépatiques.

En conclusion,

a) l'alcool possède un effet cytotoxique propre auquel s'ajoutent ceux de ses produits d'oxydation (en particulier l'acétaldehyde) et d'un dérèglement métabolique secondaire à un apport d'équivalents hydrogène responsables de la réduction du NAD en NADH₂, surtout au niveau du foie qui le métabolise presque en totalité ;

b) contrairement à d'autres toxiques hépatotropes, l'alcool agit aussi sur le métabolisme des tissus extra-hépatiques par l'intermédiaire de l'acétaldéhyde, l'acétate et le lactate produits en excès dans le foie et libérés dans la circulation ;

c) cet effet toxique secondaire à l'oxydation hépatique vient s'ajouter aux effets directs de l'alcool sur pratiquement toutes les cellules de l'organisme qui possèdent aussi les enzymes transformant l'éthanol en CO₂ et H₂O.

APPROCHE DE L'ALCOOLIQUE

P. FOUCET (*)

En m'invitant à participer à vos travaux, vous avez exprimé le désir de quitter un instant le domaine du Savoir pour celui du Savoir Faire. En effet, les approches de l'Alcoolique appartiennent manifestement à la pratique médicale et plus précisément à la relation Médecin-Malade.

Pour bien poser le problème, retenons les deux termes : le Médecin d'une part, l'Alcoolique de l'autre. Si vous me le permettez, je commencerai par ce dernier.

Tout d'abord, qu'est-ce qu'un Alcoolique ? On peut dire en première approximation, en se référant à la définition que j'ai donnée il y a plus de 25 ans, que c'est effectivement un individu qui a perdu la liberté de s'abstenir d'alcool (entendez par alcool toutes boissons alcoolisées, fermentées ou distillées). Cette perte de liberté se traduit par une dépendance et une apparente incoercibilité à échapper à cette dépendance. Ce facteur est bien le commun dénominateur de toutes les alcoolopathies ce qui, dans une certaine mesure, permet de parler de l'Alcoolique au singulier.

Mais à l'inverse ce qui frappe c'est l'hétérogénéité du groupe des Alcooliques qui s'exprime d'une part par le polymorphisme des alcoolopathies et d'autre part par la diversité des malades alcooliques.

En ce qui concerne le premier point, les modalités expressionnelles des alcoolopathies sont nombreuses et diverses mais on peut valablement les classer en Alcoolites, Alcooloses et Somalcooloses (Tableau).

J'ajoute que ce polymorphisme se marque également au niveau des complications somatiques des Alcoolopathies qui intéressent non seulement les gastro-entérologues, mais aussi les neurologues, les psychiatres et les généralistes.

Je n'ai pas besoin d'insister sur le deuxième point : nous savons qu'il n'existe pas une personnalité pré-alcoolique typique mais bien une pluralité de structures. Un individu de 45 à 50 ans, de morphologie pycnique, consommateur quotidien de 2 à 3 litres de vin par jour, n'a rien de commun avec ce longi-

ligne pâle, âgé de 25 ou 30 ans, qui consomme de manière intermittente et solitaire des alcools forts. De plus, l'état situationnel de ces patients, état qui ici, joue un rôle parfois déterminant dans la genèse et la persévération du comportement pathologique est, lui aussi, très varié. Les cinq paramètres fondamentaux auxquels on peut se référer sont : le paramètre conjugal, familial, professionnel, financier, social.

Ce bref rappel de généralités nous permet d'aborder maintenant la confrontation avec le patient alcoolique. On peut en décrire schématiquement trois types :

- soit une demande biaisée, non explicite, au niveau de manifestations somatiques liées ou non à l'alcoolopathie. On notera alors la tendance à la minimisation, les réticences, les dissimulations, les faux-fuyants, etc. ;
- soit une demande plus directe, franche, beaucoup plus fréquente maintenant. Il s'agit presque toujours d'un malade névrotique qui a une conscience douloureuse de son trouble et cherche à lutter contre sa maladie ;
- soit enfin une dissimulation forcenée, un barrage total avec dénégations et refus des évidences.

Dans les éventualités que je viens de décrire, je suppose bien entendu le problème diagnostique résolu. Le faciès, l'haleine, les tremblements ou les plaintes relatives à la fatigue, aux troubles digestifs vagues, éventuellement aux troubles de l'humeur et du caractère nous mettent rapidement sur la voie. Mais il faut savoir que tel n'est pas toujours le cas comme en témoigne la mésaventure qui m'est arrivée : je donnais mes soins depuis 6 à 8 mois à une dame de la meilleure société qui se plaignait d'agoraphobie. Son état ne bougeait guère jusqu'au jour où, brusquement, elle me posa la question : « Mais, docteur, je me demande si je ne suis pas alcoolique ? » et de m'énumérer la quantité impressionnante de boissons alcoolisées de tous genres qu'elle absorbait chaque jour. C'est dire, à ma grande confusion, à quel point je m'étais égaré !

(*) 51 bis, rue A.-Joly, 78000 Versailles.

TABLEAU. — *Eléments de diagnostic positif et différentiel*

	ALCOOLITES	ALCOOLOSES	SOMALCOOLOSES
POURCENTAGE ET RÉPARTITION PAR SEXE	♂ 45 à 50 % des cas. ♀ 1 à 5 % des cas.	40 à 45 % des cas. 80 à 85 % des cas.	1 à 5 % des cas. 15 % des cas.
ÂGE D'INTOLÉRANCE	Malades examinés : après l'âge de 40 ans.	Entre 20 et 45 ans.	Entre 30 et 60 ans.
ALCOOL	Vin +++. Bière ++. Quantités élevées.	De préférence : apéritifs, liqueurs fortes. Quantités moyennes.	Pas de choix. Parfois eau de Cologne, alcool à brûler. Quantités faibles.
	En compagnie.	Souvent seul et dissimulé.	Strictement solitaire et rigoureusement clandestin.
	Ivresses exceptionnelles.	Ivresses fréquentes et atypiques.	Ivresses anormales et immédiates.
	Goût pour les boissons alcoolisées.	Peu d'attrait, parfois dégoût.	Dégoût habituel, répulsion en dehors des crises.
	Consommation : quotidienne et continue.	Consommation discontinue, arrêts et reprises de plusieurs mois. Intervalles libres de plus en plus rares et de plus en plus brefs.	Consommation exclusivement intermittente. Crises brèves de quelques heures à quelques jours. Compulsion.
	Aucun sentiment de culpabilité. Rationalisations tardives.	Culpabilité nette. Essai de lutte contre l'alcool.	Culpabilité très forte.
HÉRÉDITÉ	Alcoolisme du père.	Névrose ou psychose d'un des parents.	?
FAMILLE	Femme du malade souvent plus âgée. Nombreux enfants. Sexualité longtemps normale. Tendance à la jalousie.	Différends conjugaux précoces. Troubles de la sexualité.	Si malade ♀, maladie non identifiée par le conjoint pendant plusieurs années. Troubles de la sexualité.
ÉVOLUTION	Début : fin de l'adolescence. Durée : 20, 30, 40 années. Ou : arrêt spontané possible au début de la sénescence. Ou : apparition d'intolérance : soit lente, à forme hépatodigestive ; soit brusque : <i>delirium tremens</i> ; soit progressive, vers l'alcoolose.	Début plus tardif. Durée : 5 à 10 années. Troubles graves et précoces du comportement. Évolution psychotique possible.	Début tardif. Durée indéterminée. Forme de passage possible vers l'alcoolose.

Voyons, maintenant, le côté médecin. Même aujourd'hui, en 1978, la tendance générale reste celle du rejet. Il est juste de reconnaître que nous avons bien des excuses à cette attitude. En effet, l'enseignement dispensé dans les Facultés ne fait aucune place à l'Alcoologie. Sans doute connaissons-nous bien les complications somatiques ou psychiques mais nous nous référons trop souvent à notre insu à un stéréotype fâcheux concernant l'alcoolique. Il est exact que souvent ce malade est d'un abord déroutant ou irritant. Je viens d'employer le mot malade. Cette notion même de pathologie peut être mise en cause ; ne s'agit-il pas plutôt d'une socio-

pathie qui, à la limite, n'est pas de notre ressort ? Mais il y a plus : notre fonction de thérapeute risque d'être mise en échec. Nous risquons de perdre notre prestige devant l'indocilité de celui qui est en face de nous. Il nous faut « perdre » un temps précieux et finalement nous nous trouvons plus ou moins désarmés. A la limite, nous pouvons même ressentir devant une relative hostilité du malade, des tentations de violence plus ou moins rationalisées, etc., tout ceci explique en partie notre méfiance et notre réserve.

Nous savons qu'il est contre-indiqué de procéder à un interrogatoire à caractère policier, surtout en ce

qui concerne les quantités d'alcool ingérées quotidiennement. Ce n'est pas par cette voie que nous pourrons obtenir la coopération du patient. De notre compétence théorique et pratique dépend notre capacité d'écoute, d'accueil, d'empathie et d'objectivation. Cette attitude n'exclut pas une certaine directivité au cours de ce premier contact thérapeutique que constitue le contact initial.

En vérité, que pouvons-nous espérer ? recueillir les premières informations personnelles et situationnelles et en faire un bilan, évaluer les motivations et surtout les résistances à tous les niveaux. En fonction de ces estimations on peut espérer nouer une relation valable et ébaucher un premier projet thérapeutique tenant le plus grand compte des éléments situationnels dont j'ai parlé plus haut.

Le médecin doit aussi se sentir moins seul. En effet, des structures de soins considérablement diversifiées depuis quelques années, sont à notre disposition. Mais j'insisterai sur l'existence de groupes néphalistes dont les membres, soignés devenus soignants, sont particulièrement aptes à coopérer à notre action. Entrer en relations avec ces groupes permet bien souvent de résoudre des situations dont nous ne pourrions nous rendre maître tout seuls.

* *

En conclusion, ce premier contact au cours duquel le malade doit être manié avec tact et précaution ne consiste pas simplement à essayer de lui apprendre à boire de l'eau, mais aussi à lui permettre de restaurer une capacité d'autonomie et une liberté propre à l'Homme.

DISCUSSIONS

M. J.-Cl. DUBOIS (Saujon). — Dans le cadre de l'approche de l'alcoolique dont vient de nous parler si brillamment M. FOUQUET, le thermo-climatisme apporte des aspects intéressants notamment chez les malades que M. FOUQUET a classés comme atteints d'alcoolose. La relation médecin-malade qui s'y développe permet en effet une analyse approfondie des situations émotionnelles qui interviennent dans la genèse de leur intoxication et par là-même d'aider le malade à projeter sur ces problèmes un regard plus serein. Le thermo-climatisme assure le traitement de la névrose sous-jacente la désintoxication que d'une façon générale ces malades souhaitent et acceptent. Il permet de surveiller leurs premières réactions, de s'assurer que la désintoxication se déroule convenablement et de leur donner toutes indications pour qu'ils la poursuivent après la fin de leur cure. Enfin le thermo-climatisme assure le traitement de la névrose sous-jacente par sa thérapeutique spécifique, le conditionnement de l'ambiance qu'il comporte et la relation psychothérapeutique qui s'y développe.

Communication de M. INFANTE.

M. INFANTE nous a signalé que certains facteurs du métabolisme de l'alcool agissaient sur d'autres produits qui étaient ainsi mieux supportés par l'alcoolique que par le sujet normal et à ce propos il a cité les somnifères et les tranquillisants. Or en psychiatrie clinique nous considérons que l'alcool et les drogues psychotropes, dont les tranquillisants, poten-

tialisent leurs effets ce qui nous conduit à déconseiller l'absorption d'alcool aux malades à qui nous prescrivons des tranquillisants. Je serais heureux de savoir ce qu'il pense de cette contradiction.

M. HILLEMAND Bernard (Rouen) :

1) A la suite du Dr FOUCET, le Dr HILLEMAND insiste sur l'intérêt des associations d'anciens buveurs. Dans son service une permanence hebdomadaire existe pour la prise en charge par les associations, des grands éthyliques viscéraux (cirrhose, etc.). Très grossièrement, sur 9 malades, 6 refusaient le contact avec les associations, 3 l'acceptent. Sur ces 3 patients on évite la rechute à l'un d'entre eux. Ceci n'est pas négligeable vu l'état très marqué de ces patients.

2) Faut-il limiter la définition de l'alcoolique à l'alcool dépendant alors qu'il existe des sujets buveurs excessifs sans alcool dépendance.

Le problème actuel de l'alcoolique est celui des buveurs excessifs non encore alcool dépendants et qui doivent être aidés dans le cadre des consultations d'Hygiène alimentaire pour une prévention de l'alcool dépendance et des déterminations viscérales graves.

M. VAILLE. — Dans son intervention, le Dr INFANTE a évoqué l'utilisation chez certains peuples primitifs d'Amérique du Sud à la fois de boissons fermentées alcooliques et de drogues ; par ailleurs il a fait allusion aux effets de certains dérivés métaboliques (on peut penser aux substances du type papanéroline). L'OMS a pris depuis une décennie une position favorable aux classements de l'alcoomanie auprès des toxicomanies aux stupéfiants : quelle est la position des deux orateurs sur ce point ?

Dr R.-M. HAAS (Hôpital de St-Cloud). — Confirme l'intérêt capital du dépistage précoce par les examens biologiques. Les G.E. ont eux, particulièrement mission de dépister les alcooliques avant le stade des complications souvent irréversibles et doivent informer les malades des résultats de ces bilans comme pour un excès d'urée ou de sucre. Ces dépistages devraient aider à dépasser le stade d'HILLEMAND qui oriente ses cirrhotiques et les alcooliques ayant fait des DT vers les groupes d'A.B., il vient de donner des résultats très faibles sur le plan de l'aide à l'assistance. Nous pensons que c'est en agissant par une information en profondeur avant le stade des complications auprès du groupe considérable en France de buveurs excessifs devenus ou non pharmaco-dépendants qu'il faut faire un effort considérable.

Pour conclure nous nous associons au voeu du Président qui souhaiterait avoir un alcoologue auprès de lui dans son service. Il serait indispensable de voir se créer de petits départements d'alcoologie dans les divers services d'hôpitaux généraux et en priorité dans les services de gastro-entérologie.

M. DARROUZET. — Ces altérations mitochondrielles visibles sur les micrographies électroniques ne sont-elles pas des altérations cadavériques ?

L'augmentation de volume de l'ergastoplasmé n'est-elle pas un aspect fonctionnel ?

Avez-vous constaté une augmentation significative des hydrosomes comme celà se voit dans l'intoxication de l'oreille interne par les aminosides ?

Dr BECCANEVER. — Intérêt de la gamma-glutamyl Transpeptidase.

Le dosage de cet enzyme permet en médecine du travail au cours des examens systématiques de reconnaître les buveurs excessifs, non dépendants, d'insister sur les mesures diététiques et de suivre l'amélioration. Ces buveurs excessifs sont beaucoup plus nombreux que les alcoomanes pour lesquels le dosage enzymatique a moins d'intérêt. Il semble que les résultats de ce dosage sont conformes aux constatations de LAURY, DROIN et coll. d'une part, et ROSALKI d'autre part.

ALCOOL ET PATHOLOGIE OESOPHAGIENNE

D. COUTURIER

La pathologie oesophagienne est dominée en France par le cancer. Le taux de mortalité atteint 14 pour 100 000 chez l'homme. Dans ce domaine, la France fait partie des pays à haut risque.

Laissant de côté les conséquences oesophagiennes de l'hypertension portale, nous consacrerons ce bref exposé aux données épidémiologiques permettant d'étudier la relation entre l'alcoolisme et le cancer de l'œsophage. Nous nous interrogerons ensuite sur le rôle de l'alcool dans la détermination du risque néoplasique et sur les dérèglements de la physiologie de l'œsophage provoqués par l'alcool.

I. - PRINCIPALES DONNÉES PERMETTANT D'ÉTABLIR UNE RELATION ENTRE LE RISQUE DE CANCER OESOPHAGIEN ET LES HABITUDES ALCOOLIQUES

Il y a une quarantaine d'années que les premières enquêtes ont suggéré une relation entre les habitudes alcooliques et l'apparition du cancer de l'œsophage. Ces premières informations faisaient surtout état des risques encourus dans certaines professions exposées à l'alcoolisme chronique (garçon de café, restaurateur...). Des constatations convergentes avaient été faites dans des groupes ethniques émigrés : on pouvait ainsi constater en comparant deux groupes soumis à une même ambiance socio-alimentaire que le risque néoplasique était plus important dans la population où la consommation d'alcool était forte. Ces données globales se trouvaient renforcées par l'expérience de chaque clinicien qui fait volontiers suspecter une relation entre les habitudes éthyliques et l'apparition du cancer de l'œsophage.

La relation entre l'alcoolisme et le risque néoplasique a été démontrée par plusieurs études systématiques publiées depuis une quinzaine d'années. Les résultats sont convaincants et concordants dans la plupart des pays du monde. Une étude japonaise montre que dans un groupe de sujets atteints de cancer de l'œsophage, la proportion de « grands buveurs » est très significativement plus forte que dans le groupe contrôle (51 contre 23 pour cent).

WU et HOUCKS analysant une population chinoise trouvent des résultats très voisins : 50 pour cent de « buveurs » dans le groupe des sujets atteints de néoplasme oesophagien, contre 12 pour cent dans le groupe contrôle. Des faits analogues ont été mis en évidence aussi bien en Afrique qu'aux Indes, à Porto-Rico ou aux États-Unis.

Une des enquêtes les plus complètes concernant ce sujet a été effectuée en France par SCHWARTZ et coll. Ce travail montre clairement que parmi les cancers digestifs, seul le cancer de l'œsophage est significativement corrélé aux habitudes alcooliques. Le cancer de l'œsophage, comme les néoplasmes de l'oro-pharynx, du larynx, de la langue et de l'hypopharynx, s'individualise par le très fort pourcentage d'éthyliques parmi les sujets atteints. Si l'on évalue la consommation d'alcool dans la population atteinte de cancer de l'œsophage, on observe une valeur de 15,5 cl/jour d'alcool (absolu), contre 11,9 cl pour le groupe contrôle : cette différence apparaît hautement significative.

Les études comparatives effectuées en France, région par région, renforcent encore notre conviction : le diagramme des taux de mortalités par alcoolisme d'une part, et par cancer de l'œsophage d'autre part, démontre une corrélation significative entre ces valeurs.

II. - AUTRES FACTEURS ÉTIOLOGIQUES ; INFLUENCE DE LA NATURE DES BOISSONS ALCOOLISÉES CONSOMMÉES SUR LE RISQUE DE CANCER DE L'ŒSOPHAGE

Dans une étude américaine, WYNDER et BROSS ont cherché à préciser les différents facteurs étiologiques susceptibles d'intervenir dans la survenue du cancer de l'œsophage.

Outre le rôle des habitudes éthyliques, cette étude fait apparaître l'influence de nombreux facteurs : régime alimentaire, hygiène bucco-dentaire, traumatismes mécaniques ou thermiques ; mais surtout l'influence du tabagisme paraît importante.

L'étude française de SCHWARTZ et coll. permet aussi d'incriminer le tabagisme comme facteur étiologique du cancer de l'œsophage. Il faut souligner que les habitudes alcooliques et tabagiques étant étroitement liées dans la plupart des enquêtes, il est très difficile d'incriminer individuellement chacun des deux facteurs. Cependant, SCHWARTZ et coll., par l'étude de groupes de sujets alcooliques non tabagiques, concluent au rôle étiologique des habitudes éthyliques, même en dehors de toute association avec le tabagisme.

L'influence de la nature des boissons alcoolisées sur le risque néoplasique a été abordée par WYNDER et BROSS. Cette étude américaine fait apparaître que, les autres facteurs étant analogues dans les deux groupes, le risque néoplasique est beaucoup plus élevé chez les buveurs de whisky que chez les buveurs de bière. L'étude française de TUYNS, par des arguments indirects, conduit à la même constatation : l'usage des boissons à fortes concentrations en alcool augmente le risque néoplasique.

III. — MODE D'ACTION DES BOISSONS ALCOOLISÉES DANS LA CARCINOGENÈSE

Si le rôle des boissons alcoolisées sur la détermination du cancer de l'œsophage est clairement démontré, le mode d'action de l'alcool dans la carcinogénèse reste mal connu.

Une action directe par irritation chronique de la muqueuse peut être envisagée. On possède peu d'arguments expérimentaux susceptibles d'étayer une telle hypothèse. L'usage courant de l'endoscopie digestive chez l'alcoolique, s'il a pu démontrer la fréquence et l'importance des lésions inflammatoires gastriques et duodénales sur ce terrain, ne permet guère de parler d'œsophagite éthylique ; encore faudrait-il s'assurer par des études histologiques systématiques qu'il n'y a pas de lésion infra-macroskopique provoquée par l'usage excessif de boissons alcoolisées.

Jusqu'à ce jour, le rôle des boissons alcoolisées en tant que vecteur de facteurs cancérogènes n'a pas été démontré. La teneur en nitrosamines des boissons alcoolisées est faible ou nulle ; il ne semble pas que les tannins du vin puissent être considérés comme cancérogènes.

Il est probable que l'alcoolisme intervient par des mécanismes complexes, multifactoriels, où l'altération de la physiologie de la motricité œsophagienne pourrait intervenir. En effet, des études récentes ont mis en évidence chez l'alcoolique d'importantes altérations de la motricité œsophagienne : diminution

des contractions primaires (péristaltiques), et augmentation du nombre des contractions tertiaires (stationnaires) sur le corps de l'œsophage ; hypotonie du sphincter du bas œsophage favorisant le reflux gastro-œsophagien.

L'alcool pourrait déterminer de telles modifications par altération indirecte de l'innervation œsophagienne, carence en Vitamines B, et/ou par perturbation directe du fonctionnement du système nerveux parasympathique.

CONCLUSION

— La mortalité par cancer de l'œsophage est élevée en France (14 pour 100 000) ; les études épidémiologiques montrent que le taux de mortalité par cancer de l'œsophage tend encore à s'accroître ces dernières années.

— La relation entre le risque de néoplasme œsophagien et l'alcoolisme est définitivement démontrée ; le tabagisme paraît aussi intervenir.

— On peut prévoir que la suppression de l'éthyisme (et du tabagisme) réduirait le risque de cancer de l'œsophage de plus de 80 pour cent.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUDIGIER J.-C. et LAMBERT R. — Épidémiologie des cancers du tube digestif. *Arch. Fran. Mal. App. Dig.*, 1974, 63, 413-432.
2. IBER F. L. — Alcohol and the gastro-intestinal tract. *Gastroenterology*, 1971, 61, 120-122.
3. SARLES H. — Alcool et tractus digestif, pluralité des mécanismes d'action. *Biol. Gastro-entérol.*, 1976, 9, 93-98.
4. SCHWARTZ D., LELLOUCH J., FLAMANT R. et DENOIX P.-F. — Alcool et cancer, résultats d'une enquête rétrospective. *Rev. Fran. Etudes Clin. et Biol.*, 1962, 7, 590-604.
5. TUYNS A. J. — Cancer of the esophagus : further evidence of the relation to drinking habits in France. *Int. J. Cancer*, 1970, 5, 152-156.
6. WYNDER L. E. et BROSS I. J. — A study of etiological factors in cancer of the esophagus. *Cancer*, 1961, 14, 389-413.

INTERVENTION DE BERNARD HILLEMAND

Puisque à l'instant, on vient de discuter du rôle possible du type de la boisson alcoolique ingérée, je voudrais rappeler le travail, tout à fait remarquable, fait sous l'égide du Pr VALLA. Dans ce travail on a comparé dans la région de Caen, la carte de la densité de mortalité par cancer de l'œsophage et celle de la densité des priviléges de bouilleurs de cru. Les deux cartes sont presque superposables.

Ceci ouvre la discussion quant au rôle éventuel du Calvados dans la génèse du cancer de l'œsophage.

ACTIONS DE L'ALCOOL SUR LA MUQUEUSE GASTRIQUE

Cl. ROZÉ (*)

Les actions de l'alcool sur l'estomac sont multiples et reconnues depuis fort longtemps. Dès 1833, BEAUMONT observait chez son célèbre trappeur Alexis SAINT-MARTIN que des boissons fortement alcoolisées faisaient apparaître des érosions sur la surface muqueuse de l'estomac.

On admet en général qu'en administration aiguë, des solutions plus ou moins concentrées d'alcool agissent sur la production de l'acide gastrique, ralentissent l'évacuation, et provoquent une lésion à l'épithélium de surface. Ces différents effets semblent pouvoir être reliés à l'une ou l'autre des multiples actions de l'alcool : actions directes sur la muqueuse (structure, perméabilité, transports actifs, potentiel trans-muqueux) et actions plus ou moins indirectes sur la sécrétion (gastrine, système nerveux cholinergique), sur le débit sanguin, sur la libération d'histamine dans la muqueuse (IBER, 1971, SAINT-BLANQUAT et DERACHE, 1972). Lors d'administrations chroniques d'alcool, la sécrétion semble d'abord stimulée, puis déprimée lorsque les stades de gastrite atrophique sont atteints.

Nous essaierons d'aborder successivement ces différents points, en insistant sur les modifications physiopathologiques qui prennent place au niveau de la barrière muqueuse elle-même.

ACTIONS DE L'ALCOOL SUR LA STRUCTURE DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE

Il semble logique de commencer l'étude des effets de l'alcool sur l'estomac en abordant les modifications de structure des cellules muqueuses, qui peuvent constituer une base pour les modifications physiologiques dues à l'alcool.

Les préparations animales les plus utilisées pour ces études sont la muqueuse de l'estomac de Chien et celle de l'estomac de la Souris. DINOSO et coll. (1976) ont suivi les effets de l'administration intra-

gastrique d'alcool (300 ml à 12,5, 20 et 40 % pendant 30 minutes) chez des chiens anesthésiés. Ces auteurs ont utilisé de l'éthanol non acidifié, à pH neutre. Les principales lésions macroscopiques observées sont une hyperhémie, puis des pétéchies, de l'œdème et éventuellement une hémorragie muqueuse étendue. Ces différentes lésions sont proportionnelles à la concentration d'alcool et apparaissent progressivement avec son augmentation.

En microscopie optique les lésions observées, également parallèles à la concentration de l'alcool placé dans l'estomac, sont toujours focales. Elles touchent d'une part les cellules épithéliales de surface, d'autre part le chorion sous-jacent, tandis que les cellules pariétales et les cellules principales restent intactes, même dans les régions où les altérations épithéliales sont graves. Avec l'alcool à 12,5 % on observe un élargissement des espaces intercellulaires et un œdème du chorion. La membrane apicale reste intacte.

Lorsque l'alcool est utilisé à des concentrations plus fortes, la membrane cellulaire est rompue et du mucus exsude dans la lumière. Cette exfoliation peut être massive par place, ce qui conduit à l'isolement de petits groupes de cellules pariétales et principales dans la lamina propria qui est très congestive.

La microscopie électronique confirme ces données et montre qu'avec l'alcool à 12,5 % les espaces intercellulaires sont dilatés dans la portion basale des cellules, tandis que ces espaces intercellulaires restent normaux dans leur partie supérieure, avec des « tight junctions » conservées. D'une manière générale on note d'ailleurs que les jonctions restent bien conservées, sauf d'une manière focale avec les plus fortes concentrations d'éthanol.

Il est important de noter du point de vue physiologique qu'avec l'éthanol à 12,5 %, les concentrations du sodium, du potassium et des protéines dans le suc gastrique sont déjà très modifiées, alors que les jonctions et les membranes apicales restent intactes au niveau de la muqueuse. Cela suggère que les anomalies physiologiques doivent précéder les anomalies structurales.

(*) Laboratoire de Gastroentérologie A, Hôpital Bichat, 170, boul. Ney, 75877 Paris Cedex 18 - France.

EASTWOOD et KIRCHNER (1974) ont fait des obser-

vations comparables sur l'estomac de Souris. Dans ces expériences, les instillations gastriques d'un volume de 1 ml duraient pendant 2, 5 ou 15 minutes avec de l'alcool à 10 ou 25 %, seul ou additionné d'acide chlorhydrique 100 mM.

Dans ces conditions les lésions muqueuses observées vont depuis une lésion focale des cellules de surface jusqu'à une destruction importante de la muqueuse. La gravité des lésions est directement reliée à la concentration d'alcool, à la longueur de l'exposition, et les lésions sont aggravées en présence d'acide.

Les lésions ultrastructurales commencent par des modifications nucléaires (la chromatine se groupe en amas), avec une diminution de densité du cytoplasme qui correspond probablement à la coloration anormale de ces cellules en microscopie optique. A ce stade, les grains de sécrétion, les mitochondries, la membrane apicale et les jonctions intercellulaires apparaissent normaux. A un stade de plus, la chromatine est agrégée, les mitochondries sont gonflées, la membrane de la cellule apicale est déformée, tandis que les jonctions intercellulaires restent toujours intactes. Puis enfin les cellules se fragmentent, mais les jonctions restent apparemment le plus souvent intactes.

Il est intéressant de noter que les concentrations d'éthanol utilisées sont celles qui donnent des lésions de la barrière muqueuse physiologique, comme nous le verrons dans un instant. Dans ces conditions, on constate que les lésions commencent au niveau nucléaire et au niveau cytoplasmique avant d'atteindre la membrane apicale, tandis que les jonctions intercellulaires semblent parmi les structures les plus résistantes à l'effet de l'alcool. Ces données structurales indiquent donc que ce n'est probablement pas par un effet primaire sur les jonctions intercellulaires que l'alcool va exercer son action néfaste sur la muqueuse gastrique.

A un stade de plus, les lésions muqueuses conduisent à des érosions gastriques, qui ont été bien étudiées chez l'Homme. Dans leur étude endoscopique KATZ et SIEGEL (1968) ont conclu que les hémorragies du tractus gastro-intestinal supérieur étaient plus fréquentes chez les sujets ayant absorbé une dose importante d'alcool dans les 24 heures précédant l'admission. Dans l'étude de KHODADOOST et GLASS (1972) une prise aiguë d'alcool était trouvée dans 45 % des cas d'hémorragies provenant de lésions érosives gastriques, chez des sujets cirrhotiques ou non. Les doses d'alcool donnant des érosions muqueuses gastriques ont été étudiées chez la Souris (KAWASHIMA et GLASS, 1975). Chez cet animal l'alcool à 10 % à une dose de 1 à 5 g/kg ne donne rien, non plus qu'une faible dose d'alcool (1 g/kg) à une concentration de 10 à 50 %. Il faut que la dose et la concentration soient à la fois élevées (2 à 5 g/kg à une concentration de 25 à 50 %) pour observer une hyperhémie et des érosions fundiques et parfois antrales. La cicatri-

sation des érosions est rapide chez la Souris et terminée en 72 heures. L'addition à l'alcool d'un stress léger (1 heure à 10^o C en contrainte) potentialise fortement les effets de 3 g/kg d'alcool à 35 %, surtout lorsque le stress suit la prise d'alcool.

Les alterations de la muqueuse après une prise aiguë d'alcool sont suivies par des phénomènes de régénération. L'alcool aigu augmente le turn-over des cellules épithéliales suivi par le dosage du DNA dans le liquide gastrique (KRASNER et coll., 1974). Chez le Chien porteur d'une canule gastrique, WILLEMS et coll. (1971) ont effectué une étude détaillée de la régénération, après administration de 300 ml d'alcool à 50 % pendant 5 minutes dans l'estomac. Les biopsies effectuées à 4, 8, 16, 20 et 24 heures permettent différentes études, dont le marquage à la thymidine tritiée et l'index mitotique.

Après la prise aiguë d'alcool, on observe que le marquage *in vitro* avec la thymidine augmente avec un maximum à la 12^e heure après l'alcool, traduisant la régénération, tandis que l'index mitotique est maximum à la 20^e heure après l'alcool. La hauteur des cryptes, qui signe l'état de la muqueuse, est réduite d'une façon importante 8 heures après l'administration et elle redevient normale 24 heures après l'administration d'alcool.

ACTIONS DE L'ALCOOL SUR LA « BARRIÈRE MUQUEUSE GASTRIQUE »

La muqueuse gastrique possède la remarquable propriété de sécréter de l'acide avec une concentration environ un million de fois supérieure à celle du sérum. Il se produit donc un gradient de concentration très important entre la lumière muqueuse et la séreuse. La diffusion de l'ion H⁺ le long de ce gradient de concentration est très efficacement empêchée par la barrière muqueuse gastrique qui est

TABLEAU I
Quelques substances
qui altèrent la barrière muqueuse gastrique

Sels biliaires
Acides gras à chaîne courte (acétique, propionique)
Aspirine et salicylates
<i>Ethanol</i>
Sol hypertoniques : glucose, sucre, urée
Eugénol
Acétazolamide
FNA
Décylosulfate
Lysolécithine
Phospholipase
Digitonine
Oxéthazaine
Prométhazine
Mersalyl... etc.

un concept physiologique dont la corrélation morphologique n'est pas évidente, mais implique l'intégrité cellulaire muqueuse. Beaucoup de substances altèrent la barrière, ce qui a pour effet d'augmenter la perméabilité ionique de la muqueuse gastrique (tableau I). Dans l'interprétation classique proposée par DAVENPORT, la diffusion de l'ion H^+ subséquente à l'altération de la barrière conduirait secondairement à des lésions morphologiques et à des hémorragies.

Quelles sont les principales modifications observées à la suite de l'instillation d'alcool dans l'estomac, et par quels mécanismes peut-on expliquer ces modifications ?

a) Modifications ioniques

Quand de l'alcool est instillé dans une poche de Heidenhain chez le Chien, on observe que la concentration de l'ion H^+ dans le contenu de la poche diminue (DAVENPORT, 1967). Il en va de même si on utilise de la muqueuse fundique isolée, par exemple chez le Lapin (FROMM et ROBERTSON, 1976). En même temps que la concentration d'acide dans le suc gastrique baisse sous l'influence de l'alcool, celle du sodium augmente. Dans certaines études (SHANBOUR et coll., 1973), une diminution de la concentration de chlore dans la lumière est également mise en évidence.

Ces variations peuvent être dues soit à une diminution des transports, soit à une augmentation de la diffusion passive dans le sens des gradients, soit à ces deux phénomènes associés. D'autres alcools aliphatisques ont des effets comparables (WEISBRODT et coll., 1973).

b) Différence de potentiel transmuqueuse

Dans toutes les préparations de muqueuse gastrique étudiées *in vivo* ou *in vitro*, on met en évidence une différence de potentiel transmuqueuse, la muqueuse étant négative vers la lumière par rapport au côté séreux. Cette différence de potentiel, apparemment reliée essentiellement aux phénomènes de transport du chlore et du sodium, semble un indice très sensible de l'état de la barrière muqueuse gastrique, car elle est également liée aux phénomènes de perméabilité passive des pôles séreux et muqueux des cellules épithéliales aux ions, ainsi qu'aux différences de concentration intra et extra-cellulaires.

L'ensemble des expérimentations montre que l'alcool ajouté du côté muqueux d'une préparation gastrique diminue rapidement cette différence de potentiel.

Ainsi, dans les expériences du groupe de GEALL et coll. (1970), 25 à 50 ml de whisky diminuent cette différence de potentiel de 25 à 50 % chez l'Homme. Des résultats semblables sont rapportés par MURRAY et coll. (1974). De même, l'alcool à 20 % diminue de moitié la différence de potentiel chez le Rat in

vivo (SHANBOUR et coll., 1973), de 80 % sur la muqueuse de Chien *in vivo* (SERNKA et coll., 1974).

Il est important d'observer que l'administration d'alcool par voie veineuse, même en utilisant des quantités qui probablement reproduisent sensiblement les mêmes concentrations locales d'alcool que lors d'une administration muqueuse, n'a pas d'effet sur la différence de potentiel gastrique (SERNKA et coll., 1974).

La chute de la différence de potentiel gastrique peut être due aussi bien à une augmentation de perméabilité passive ionique qu'à une inhibition du transport actif qui génère les potentiels. Un certain nombre d'arguments sont en faveur de chacun des mécanismes (d'une part augmentation de la diffusion, d'autre part diminution des transports actifs) et nous allons les passer en revue rapidement.

ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE AUGMENTATION DE LA PERMÉABILITÉ DE LA MUQUEUSE SOUS L'INFLUENCE DE L'ALCOOL.

Diffusion de H^+

La perfusion d'acide dans une poche de Heidenhain chez le Chien ou dans un estomac humain montre que la concentration de l'acide diminue sous l'influence de l'alcool. Cette méthode indique donc que des ions H^+ pénètrent dans le compartiment séreux en plus grande quantité.

Ce phénomène est clairement mis en évidence en utilisant de la muqueuse antrale de Lapin *in vitro* (FROMM et ROBERTSON, 1976). L'emploi de la muqueuse antrale permet une quantification plus facile de la diffusion lumière tissu, en se débarrassant des problèmes de sécrétion acide. On sait par ailleurs que la réponse de la muqueuse antrale à l'alcool et aux anti-inflammatoires est dans l'ensemble identique à celle de la muqueuse fundique (COOKE et KIENZLE, 1974).

La méthode de perfusion d'acide étant un peu traumatisante on a mis au point des méthodes du même genre, permettant de travailler à pH neutre. Ainsi le flux lumière-séreuse de l'ion lithium est toujours relié expérimentalement au flux de l'ion H^+ , même lorsque la barrière muqueuse a été rompue. Compte tenu de cette propriété, si le lithium est employé en présence d'un marqueur de volume comme le PEG, les changements de la perméabilité muqueuse peuvent être mesurés par des changements du rapport lithium/PEG dans le contenu gastrique. La méthode est facile à utiliser chez l'Homme, et une diminution du rapport lithium/PEG a été mise en évidence sous l'influence de l'alcool à 20 %, ce qui traduit une augmentation du flux net de la lumière vers la muqueuse et donc une augmentation de la perméabilité (GORDON et coll., 1972, 1974). Cette technique a l'avantage d'éviter les corrections complexes nécessitées par l'emploi de l'ion H^+ et également d'être

moins agressive puisqu'il n'y a pas besoin de manipuler une solution acide au niveau de l'estomac.

Une autre méthode d'étude des perméabilités passives est la mesure des flux de l'urée à travers la muqueuse. Elle a été appliquée à l'estomac du Chien *in vitro* par KUO et coll. (1974). L'alcool à 3 % n'a pas d'effet sur le flux de l'urée. Avec de l'alcool à 20 %, les flux unidirectionnels de l'urée sont augmentés par un facteur de 8, aussi bien dans le sens sérieux-muqueux que dans le sens muqueux-sérieux. Dans les mêmes expériences, les flux unidirectionnels du chlore et du sodium sont tous augmentés (sérieux-muqueux et muqueux-sérieux).

Avec une autre substance test, l'érythritol, on trouve que le flux muqueux-sérieux de l'érythritol est augmenté sur la muqueuse antrale du Lapin *in vitro* en présence d'alcool à 20 %, tandis que l'alcool placé du côté sérieux n'a aucun effet (FROMM et ROBERTSON, 1976).

L'augmentation de perméabilité ionique, vraisemblable d'après ces expériences, doit normalement se traduire par une diminution de la résistance ohmique de la muqueuse, par suite d'une augmentation de conductance ionique à travers cette muqueuse. C'est bien ce qui est constaté dans un certain nombre d'études (FROMM et ROBERTSON, 1976, sur le Lapin *in vitro* ; KUO et coll., 1974, chez le Chien *in vitro*) mais nous allons voir que ce n'est pas toujours le cas.

ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE INHIBITION DU TRANSPORT IONIQUE.

A côté de modifications de la perméabilité qui semblent bien exister, un certain nombre d'expériences donnent des arguments assez forts en faveur d'une inhibition des transports ioniques actifs.

Un premier argument vient de la mesure de résistance ohmique de la muqueuse dans certaines conditions expérimentales, dans lesquelles cette résistance ne baisse pas. Ainsi SHANBOUR et coll. (1973) ont trouvé chez le Rat *in vivo*, sous l'influence de l'alcool, une diminution de la différence de potentiel avec augmentation de la résistance transmuqueuse. Des résultats analogues sont obtenus sur la muqueuse de Chien isolée *in vivo* (SERNKA et coll., 1974).

L'augmentation de la résistance muqueuse est incompatible avec un changement dans lequel interviendrait seulement la perméabilité. Elle ne peut être interprétée que comme une diminution du transport actif des ions.

SÉCRÉTION DE L'ACIDE

Sur la même préparation (muqueuse de Chien isolée dans une chambre *in vivo*), SERNKA et coll. (1974) trouvent que par titration continue à pH 7 de l'acide sécrété sous l'influence de l'histamine, la sécrétion acide est réduite significativement dans

les 10 minutes suivant l'instillation d'alcool à 20 %. Dans ces conditions, une diffusion rétrograde de l'acide ne peut pas être envisagée, le côté muqueux étant maintenu en permanence à pH 7. Ces résultats sont confirmés par une autre méthode qui consiste, au lieu de titrer l'acide à pH 7 dans la chambre muqueuse, à le piéger dans un tampon lui aussi maintenu à pH 7.

Des résultats analogues sont obtenus sur la muqueuse fundique de Lapin *in vitro* (FROMM et ROBERTSON, 1976). La dépression sécrétatoire provoquée par l'alcool sur cette préparation est importante ; en effet, la sécrétion acide du fundus de Lapin *in vitro*, une fois déprimée par l'alcool ne répond plus aux stimulants usuels de la sécrétion : histamine, théophylline dbc AMP, gastrine.

TRANSPORTS DU Cl⁻ ET DU Na⁺

KUO et coll. (1974) utilisent la muqueuse d'estomac du Chien *in vitro*. Cette préparation permet des mesures électrochimiques approfondies et en particulier la mesure des flux nets de chlore et de sodium en conditions de court-circuit. Dans ces conditions, les mesures permettent d'évaluer uniquement le transport actif de ces ions et une inhibition du transport actif des deux ions par l'éthanol à 20 % est observée. Il en va de même pour la sécrétion spontanée de l'ion H⁺ mesurée par titration au pH stat, qui est également déprimée. Les modifications du transport actif n'empêchent pas que l'on observe parallèlement une augmentation de perméabilité de la muqueuse puisque les flux unidirectionnels de chacun des ions sont augmentés.

Une inhibition analogue des flux nets du chlore et du sodium est obtenue par FROMM et ROBERTSON (1975) sur la muqueuse antrale de Lapin.

Les effets de la ouabaine sur la muqueuse gastrique isolée apportent quelques compléments d'information. La ouabaine placée du côté sérieux inhibe les transports actifs de sodium et de chlore par la muqueuse antrale de Lapin *in vitro*, mais ne modifie pas la fuite d'acide à partir de la lumière, que cette fuite acide soit spontanée ou augmentée par l'alcool. Ces résultats suggèrent que les modifications de perméabilité induites par l'alcool sont indépendantes des modifications du transport actif.

En résumé, à des concentrations égales ou supérieures à 10-20 %, selon les préparations, l'alcool augmente la perméabilité passive aux ions (H⁺, Cl⁻, Na⁺), à l'urée, à l'érythritol ; il diminue le transport actif du chlore, du sodium et la sécrétion de H⁺, sans que l'on puisse dire s'il s'agit d'une véritable inhibition de la pompe à protons de la cellule pariétale, ou si l'augmentation de perméabilité passive de la membrane basale de la cellule empêche les protons d'atteindre normalement la pompe. Il diminue la différence de potentiel transmuqueuse.

Toutes ces données sont observées après administration aiguë d'alcool. Qu'en est-il de l'état de la barrière muqueuse gastrique chez les alcooliques chroniques ? On a en réalité très peu de données à ce sujet. SCHNEIDER et BERNSTEIN (1973) ont comparé la diffusion rétrograde par la méthode de perfusion d'acide à 170 mM dans l'estomac chez des alcooliques chroniques et chez des sujets normaux. Ces auteurs n'ont pas trouvé de différence entre les deux groupes. A la gastroscopie, les alcooliques présentaient seulement des lésions minimales, ce qui peut expliquer l'absence de différence.

La perte de sang fécale est aussi un reflet de l'état de la muqueuse gastrique. Dans l'étude de DINOSO et coll. (1973), effectuée avec du ⁵¹Cr chez des sujets alcooliques, elle est sensiblement identique à celle de sujets témoins. Une légère augmentation n'est trouvée que chez les patients présentant une gastrite atrophique. L'administration aiguë d'alcool augmente légèrement la perte de sang fécale, mais cette augmentation n'est significative que chez les sujets porteurs d'une gastrite atrophique.

D'une manière comparable, ANDRÉ et coll. (1976) ont mesuré la clearance gastrique de l'albumine chez des cirrhotiques et l'ont trouvée plus élevée que chez des sujets témoins. Ici aussi l'augmentation n'était observée qu'en présence de gastrite. Les résultats de CHOWDHURY et coll. (1977) sont identiques, l'éthanol à 40 % provoquant une augmentation de la perte d'albumine plasmatique dans les fèces chez les sujets présentant une gastrite superficielle, et surtout une gastrite atrophique chronique.

SÉCRÉTION GASTRIQUE IN VIVO

a) Action de l'alcool aigu

Les effets de l'alcool aigu in vivo sur la sécrétion gastrique sont assez complexes, car ils impliquent plusieurs mécanismes, parfois opposés, agissant simultanément. A côté des différences d'espèces, des différences selon la voie d'introduction se manifestent, qui mettent en jeu d'une part des effets locaux directs sur la muqueuse sécrétante, dépendant de la concentration, d'autre part des mécanismes indirects, principalement la libération de gastrine antrale et l'activation de mécanismes extra-gastriques vagaux ou inconnus.

1) *L'alcool intraveineux* augmente la sécrétion gastrique dans la plupart des espèces : Homme (BEAZELL et coll., 1940 ; HIRSCHOWITZ et coll., 1956) ; Chien (BEAZELL et coll., 1940 ; WOODWARD et coll., 1957 ; IRVINE et coll., 1960 ; WEISE et coll., 1961 ; DAVENPORT, 1967 ; TISCORMA et coll., 1975) ; Porc (WHEATLEY et coll., 1975).

Chez le Rat anesthésié à l'uréthane, et à estomac perfusé par un soluté salin, l'alcool (0,01 à 0,8 g/kg) intraveineux ne change pas la sécrétion gastrique

(PUURUNEN et KARPPANEN, 1975) ou la stimule à la dose de 2 g/kg, chez des rats intacts et vagotomisés (SAINT-BLANQUAT et coll., 1968).

2) *L'alcool intragastrique* exerce in vivo un effet variable selon les auteurs et les conditions expérimentales.

On observe soit une augmentation, soit une diminution de la sécrétion chez l'Homme et chez le Chien, ces variations pouvant souvent s'expliquer par une variation de doses, avec une augmentation sécrétoire par de faibles concentrations d'alcool intragastrique et une diminution de la sécrétion à doses plus fortes. Chez le Rat, PUURUNEN et KARPPANEN (1975) ont rapporté une inhibition de la sécrétion pour des concentrations d'alcool de 1 à 10 % au niveau de la muqueuse, avec une suppression presque totale de la sécrétion pour 10 % d'alcool.

La localisation de la perfusion à l'intérieur de l'estomac est très importante ; en effet chez le Chien la perfusion d'une poche fundique par une solution d'alcool à 5 % est sans effet sur la sécrétion d'une poche de Heindenhain, alors que la perfusion d'une poche antrale, et à un moindre degré d'une anse duodénale isolée, exerce un effet stimulant lié à la concentration de la solution perfusée. Ces phénomènes semblent indépendants de l'absorption sanguine de l'alcool (WOODWARD et coll., 1957 ; SCHAPIRO et coll., 1968).

MÉCANISMES

1. - Mécanisme cholinergique central à médiation vagale.

Pour HIRSCHOWITZ (1957), l'effet stimulant de l'alcool intraveineux chez l'Homme est expliqué par un mécanisme cholinergique central, car il est supprimé par l'atropine ou la vagotomie. Chez le Chien, l'effet stimulant de l'alcool intraveineux est cependant en partie résistant à l'atropine (GRAY et coll., 1940 ; TISCORMA et coll., 1975) à la vagotomie, à l'antrectomie et à la résection totale de l'intestin grêle, y compris l'antrum, ce qui impliquerait un mécanisme autre que les mécanismes physiologiques usuels (WOODWARD et coll., 1957).

2. - Mécanisme gastrinique.

Ce mécanisme est fortement suggéré par l'effet stimulant de l'alcool en contact avec la muqueuse antrale et duodénale du Chien (WOODWARD et coll., 1957). Des élévations de la gastrinémie ont été rapportées dans différentes conditions d'administration d'alcool. Elles sont nettes dans le sang prélevé dans les veines antrales du Chien après perfusion d'alcool dans le système veineux périphérique (BECKER et coll., 1974).

L'augmentation de la gastrinémie est plus soutenue après administration de viande et d'alcool, qu'après

administration de viande seule chez le Chien (TREFFOT et coll., 1975).

L'augmentation de gastrinémie est faible dans le sang périphérique de l'Homme après ingestion d'alcool (KORMAN et coll., 1971 ; BECKER et coll., 1974).

Aussi le mécanisme de l'hypergastrinie est-il discuté chez l'Homme. Les travaux de COOKE (1972) par exemple n'ont pas montré d'augmentation de la gastrinémie humaine après ingestion d'alcool. Il faut également rappeler que chez le Chien l'antrectomie ne modifie pratiquement pas l'effet stimulant de l'alcool intraveineux ou administré par ingestion intragastrique (IRVINE et coll., 1960), jetant un doute sur l'importance du mécanisme gastrinique antral.

3. - Autres mécanismes.

COOKE (1972) envisage la possibilité d'un effet direct local de l'alcool sur les cellules pariétales de l'Homme et du Chien aux concentrations inférieures à celles qui produisent une rupture de la barrière muqueuse gastrique. On expliquerait ainsi les effets diphasiques de l'alcool intragastrique.

Le groupe Finlandais (PUURUNEN et coll., 1976) émet deux hypothèses pour expliquer l'effet inhibiteur de l'alcool qu'ils observent sur la sécrétion gastrique de Rat : d'une part une diminution de l'AMP cyclique dans la muqueuse ; d'autre part une augmentation de la synthèse des prostaglandines.

En résumé, l'effet global de l'alcool sur l'estomac est la résultante d'une série d'effets stimulants et inhibiteurs.

Parmi les effets stimulants notons la libération de gastrine antrale, un mécanisme cholinergique central ou un autre mécanisme extragastrique, une action directe sur les cellules pariétales aux concentrations inférieures à 8 %.

Parmi les mécanismes inhibiteurs, retenons l'action sur le transport des ions H⁺, l'action sur la barrière muqueuse à concentrations supérieures à 10 %, et éventuellement l'effet sur l'AMP cyclique et les prostaglandines.

ADMINISTRATION CHRONIQUE D'ALCOOL ET SÉCRÉTION GASTRIQUE

L'effet d'une administration orale répétée d'alcool (4,4 g/kg/j) pendant 1 à 14 mois a été bien étudié sur la sécrétion gastrique du Chien par le groupe de CHEY. L'alcool chronique augmente la sécrétion d'une poche de Heidenhain ($\times 2,5$). L'augmentation est atteinte après un mois d'intoxication et celle-ci se maintient pendant toute la période d'observation (14 mois). Le débit maximal stimulé par l'histamine d'une poche de Heidenhain est augmenté dans des proportions moindres (25 à 30 %) et il redevient normal après 6 mois d'intoxication alcoolique, malgré la poursuite de l'intoxication (CHEY et coll., 1972).

Cette augmentation s'explique par des modifications histologiques. LILLIBRIDGE et coll. (1973) ont observé une augmentation de la masse des cellules pariétales, ainsi que de la taille moyenne de ces cellules pariétales ($\times 3$) ; les mitochondries sont séparées par un grand nombre de tubulo-vésicules de l'appareil tubulaire sécrétoire dans le groupe alcoolique. Le volume des mitochondries est augmenté ($\times 1,8$) tandis que leur nombre reste normal. Ces modifications entraînent une augmentation de la capacité sécrétoire maximale (SHARMA et coll., 1973).

Des variations de la gastrinémie ont été observées par certains auteurs ; ainsi TREFFOT et coll. (1975) ont trouvé que l'augmentation de la gastrinémie après un repas de viande est plus importante chez des chiens alcooliques depuis un an que chez des chiens témoins.

ACTION DE L'ALCOOL SUR L'AMP CYCLIQUE ET LES ENZYMES DE SON MÉTABOLISME INTRA-CELLULAIRE

Un effet de l'alcool sur le turn-over intracellulaire de l'AMP cyclique pourrait expliquer certaines de ses actions. Théoriquement, on peut envisager une action à différents niveaux sur le système de l'AMP cyclique, les deux principaux étant l'activité de l'adényl cyclase et celle de la phosphodiesterase, dont le fonctionnement associé règle le niveau intracellulaire de l'AMP cyclique.

1) Adénylcyclase

Beaucoup d'adénylcyclases provenant de tissus variés (foie, rein, cerveau, intestin, graisse) sont activées par les alcools aliphatiques à chaîne courte, au moins à concentrations assez faibles, inférieures à 5 % (VOLICER et GOLD, 1975).

Sur la muqueuse gastrique de Rat, TAGUE et SHANBOUR (1974) ont trouvé une inhibition *in vitro* de l'adénylcyclase par l'alcool à 20 %. Cette inhibition se retrouve *in vivo*, après un traitement par l'alcool, sur l'activité adénylcyclasique stimulée par le florure de sodium (dans ces expériences l'activité basale était si basse qu'elle ne pouvait pas être affectée significativement par l'alcool).

Les mêmes résultats sont trouvés par PUURUNEN et KARPPANEN (1975) chez le Rat : l'inhibition de l'adénylcyclase est proportionnelle à la dose d'alcool, et devient presque totale avec 10 % d'alcool. Ces effets sont observés aussi bien sur l'adénylcyclase stimulée par le florure de sodium que sur l'activité basale.

Au contraire, sur la muqueuse fundique de Chien, PUURUNEN et coll. (1976) trouvent d'abord une activation de l'adénylcyclase avec 2,5 et 5 % d'alcool, puis pas de changement de l'activité avec 10 %.

Les mêmes résultats sont trouvés avec la muqueuse humaine (KARPPANEN et coll., 1976).

2) Phosphodiesterase

La phosphodiesterase donne des résultats très cohérents entre espèces : elle est inhibée compétitivement par l'alcool dans toutes les études (TAGUE et SHANBOUR, Rat, 1974 ; PUURUNEN et KARPPANEN, 1975, Rat ; PUURUNEN et coll., 1976, Chien). Chez l'Homme, les données sont identiques (KARPPANEN et coll., 1976).

3) Taux d'AMP cyclique intracellulaire

Ce taux ne subit pas de changement chez le Rat *in vivo* après 5 à 50 % d'alcool (TAGUE et SHANBOUR, 1974). Pour PUURUNEN et KARPPANEN (1975), il diminue avec l'alcool à 10 % *in vivo*, et il diminue *in vitro* avec 2,5 et 5 %.

Chez le Chien, PUURUNEN et coll. (1976) trouvent un effet diphasique : la concentration de l'AMP cyclique augmente avec 2,5 % et diminue avec 10 et 20 % d'éthanol.

Chez l'Homme, le même groupe d'auteurs (1976) trouvent une augmentation modérée du contenu en AMP cyclique avec 2,5 et 5 % d'éthanol et pas de changement avec 10 et 20 %. Ces résultats sont assez difficiles à expliquer, au moins aux fortes concentrations d'alcool puisque dans les mêmes conditions, l'adénylcyclase de la muqueuse humaine est augmentée tandis que la phosphodiesterase est inhibée. L'absence d'augmentation de l'AMP cyclique dans la muqueuse pourrait être éventuellement reliée à une fuite de l'AMP cyclique dans le milieu par suite des troubles de perméabilité produits par les fortes concentrations d'éthanol.

Quoiqu'il en soit, il convient d'être extrêmement prudent en interprétant les données concernant l'effet de l'alcool sur l'AMP cyclique, puisque les travaux récents de THOMPSON et coll. (1977 a et b) montrent que chez le Rat, d'une part les principaux stimulants de la sécrétion gastrique ne modifient pas l'activité de l'adénylcyclase membranaire, d'autre part la PGE 1, la sécrétine, les catécholamines, tous des inhibiteurs connus de la sécrétion gastrique acide, activent l'adénylcyclase de la muqueuse gastrique. La relation entre adénylcyclase et sécrétion gastrique n'est donc pas claire.

En conclusion, malgré le grand nombre de travaux consacrés aux effets de l'alcool sur l'estomac, la physiopathologie des effets sécrétoires gastriques de l'alcool n'est pas encore définitivement établie et des efforts doivent être encore accomplis pour clarifier divers points.

RÉSUMÉ

L'administration locale d'alcool dans l'estomac provoque au niveau de la muqueuse une série de

modifications morphologiques : hyperhémie, pétéchies, œdème, hémorragies, érosions superficielles, suivies de régénération. Du point de vue physiologique, on note une diminution de la différence de potentiel transmuqueuse, une diminution des transports actifs de H⁺, sodium, chlore, une augmentation de la perméabilité passive aux ions et aux molécules non chargées (urée, érythritol). Les modifications sécrétoires sont complexes et sont la résultante des effets inhibiteurs précédents et d'effets stimulants plus ou moins indirects, l'ensemble étant dose-dépendant : libération de gastrine antrale, mécanismes cholinergiques centraux, action directe sur la cellule pariétale, action sur le système adénosine 3'5' monophosphate de la muqueuse, augmentation du débit sanguin et de la libération d'histamine intramuqueuse.

L'administration chronique d'alcool provoque d'abord une augmentation de la fonction sécrétoire, suivie d'une diminution quand les stades de gastrite atrophique chronique sont atteints.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRE C., DESCOS F., DESCOS L., LAMBERT R., BORY R. — Gastric clearance of serum albumin in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Digestion*, 1976, 14, 357-359.
- BEAUMONT W. — Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. *Plattsburgh, New York, J. P. Allen ed.*, 1833, 280.
- BEAZELL J. M., IVY A. C. — The influence of alcohol on the digestive tract. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1940, 1, 45-73.
- BECKER H. D., REEDER D. D., THOMPSON J. C. — Gastrin release by ethanol in man and in dogs. *Ann. Surg.*, 1974, 179, 906-909.
- CHEY WY, KOSAY S., LORBER S. H. — Effects of chronic administration of ethanol on gastric secretion of acid in dogs. *Am. J. Dig. Dis.*, 1972, 17, 153-159.
- in dogs. *Am. J. Dig. Dis.*, 1972, 17, 153-159.
- CHOWDHURY A. R., MALMUD L. S., DINOSO V.P. Jr. — Gastrointestinal plasma protein loss during ethanol ingestion. *Gastroenterology*, 1977, 72, 37-40.
- COOKE A. R. — Ethanol and gastric function. *Gastroenterology*, 1972, 62, 501-502.
- COOKE A. R., KIRNZLE M. G. — Studies of anti-inflammatory drugs and alipatic alcohols on antral mucosa. *Gastroenterology*, 1974, 66, 56-62.
- DAVENPORT H. W. — Ethanol damage to canine oxytic glandular mucosa. *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.*, 1967, 126, 657-662.
- DINOSO V. P. Jr., MESHKINPOUR H., LORBER S. H. — Gastric mucosal morphology and faecal blood loss during ethanol ingestion. *Gut*, 1973, 14, 289-292.
- DINOSO V. P. Jr., MING S., MAC NIFF J. — Ultrastructural changes of the canine gastric mucosa after topical application of graded concentrations of ethanol. *Am. J. Dig. Dis.*, 1976, 21, 626-632.
- EASTWOOD G. L., KIRCHNER J. P. — Changes in the fine structure of mouse gastric epithelium produced by ethanol and urea. *Gastroenterology*, 1974, 67, 71-84.
- FROMM D., ROBERTSON R. — Effects of alcohol on active and passive ion transport by gastric mucosa. *Surg. Forum*, 1975, 26, 373-375.
- FROMM D., ROBERTSON R. — Effects of alcohol on ion transport by isolated gastric and esophageal mucosa. *Gastroenterology*, 1976, 70, 220-225.
- GEALL M. G., PHILLIPS S. F., SUMMERSKILL W. H. J. — Profile of gastric potential difference in man. Effects of

- aspirin, alcohol, bile and endogenous acid. *Gastroenterology*, 1970, 58, 437-443.
- GORDON M. J., SKILLMAN J. J., EDWARDS B. G., SILEN W. — Effect of ethanol, acetylsalicylic acid, acetaminophen and ferrous sulphate on gastric mucosal permeability in man. *Surgery*, 1974, 76, 405-412.
- GORDON M. J., SKILLMAN J. J., SILEN W. — An acid free technique to study human gastric mucosal permeability : effect of ethanol and acetylsalicylic acid. *Surg. Forum*, 1972, 23, 384-387.
- GRAY J. S., BACHRACH W. H. — Effects of atropine and fat on gastric secretion stimulated by alcohol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940, 43, 36-38.
- HIRSCHOWITZ B. J., POLLARD H. M., HARTWELL S. W., LONDON J. — The action of ethylalcohol on gastric acid secretion. *Gastroenterology*, 1956, 30, 244-256.
- IBER F. L. — Alcohol and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1971, 61, 120-123.
- IRVINE W. T., WATKIN D. B., WILLIAMS E. S. — Mechanisms by which alcohol stimulates acid secretion. *Gastroenterology*, 1960, 39, 41-47.
- IVEY K. J. — Gastric mucosal barrier. *Gastroenterology*, 1971, 61, 247-257.
- KARPPANEN H., PUURUNEN J. — Ethanol, indomethacin and gastric secretion in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 1976, 35, 221-223.
- KARPPANEN H., PUURUNEN J., KAIRALUOMA M., LARMI T. — Effects of ethyl alcohol on the adenosine 3'5'-monophosphate system of the human gastric mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1976, 11, 603-607.
- KATZ D., SIEGEL H. — Erosive gastritis and acute gastrointestinal mucosal lesions. *Progress in Gastroenterology*, vol. 1, GJB Glass éd., New York, Grune et Stratton, 1968, 67-96.
- KAWASHIMA K., GLASS G. B. J. — Alcohol injury to gastric mucosa in mice and its potentiation by stress. *Am. J. Dig. Dis.*, 1975, 20, 162-172.
- KHODADOOST J., GLASS G. B. J. — Erosive gastritis and acute gastroduodenal ulcerations as source of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *Digestion*, 1972, 7, 129-138.
- KORMAN M. G., SONEVY C., HANSKY J. — Effect of food on serum gastrin evaluated by radioimmunoassay. *Gut*, 1971, 12, 619-624.
- KRASNER N., THOMSON T. J., CREAN G., MAC NEIL C. — Gastric epithelial cell turnover after acute and chronic alcohol ingestion. *Gut*, 1974, 15, 336.
- KUO Y. J., SHANBOUR L. L., SERNKA T. J. — Effect of ethanol on permeability and ion transport in the isolated dog stomach. *Am. J. Dig. Dis.*, 1974, 19, 818-824.
- LILLIBRIDGE C. B., YOSHIMORI M., CHEY W. Y. — Observations on the ultrastructure of oxytic cells in alcohol fed dogs. *Am. J. Dig. Dis.*, 1973, 18, 443-454.
- MURRAY H. S., STROTMAN M. P., COOKE A. R. — Effect of several drugs on gastric potential difference in man. *Br. Med. J.*, 1974, 1, 19-21.
- PUURUNEN J., KARPPANEN H. — Effects of ethanol on gastric acid secretion and gastric mucosal cyclic AMP in the rat. *Life Sci.*, 1975, 16, 1513-1520.
- PUURUNEN J., KARPPANEN H., KAIRALUOMA M., LARMI T. — Effects of ethanol on the cyclic AMP system of the dog gastric mucosa. *Eur. J. Pharmacol.*, 1976, 38, 275-279.
- SAINT-BLANQUAT G. DE, DERACHE R. — Action de l'éthanol sur la physiologie gastrique. *Biol. Gastroenterol. (Paris)*, 1972, 5, 97-108.
- SAINT-BLANQUAT G. DE, MITJAVILA S., DERACHE R. — Valeur comparée de deux méthodes d'étude de la sécrétion gastrique chez le Rat sous l'effet de l'éthanol : perfusion de l'estomac et ligature du pylore. *Thérapie*, 1968, 23, 1317-1326.
- SCHNEIDER R. P., BERNSTEIN R. B. — A comparison of gastric acid back diffusion in control and alcoholic patients. *Am. J. Dig. Dis.*, 1973, 18, 567-572.
- SERNKA T. J., GILLELAND C. W., SHANBOUR L. L. — Effects of ethanol on active transport in the dog stomach. *Am. J. Physiol.*, 1974, 226, 397-400.
- SHANBOUR L. L., MILLER J., CHOWDHURY T. K. — Effect of alcohol on active transport in the rat stomach. *Am. J. Dig. Dis.*, 1973, 18, 311-316.
- SCHAPIRO H., WRUBLE L. D., ESTES J. W., BRITT L. G. — Pancreatic secretion stimulation by the action of alcohol on the gastric antrum. *Am. J. Dig. Dis.*, 1968, 13, 536-539.
- SHARMA R., ESCOFFERY R., LILLIBRIDGE C. B., CHEY W. Y. — Mechanism of hypersecretion of acid in alcohol fed dogs. *Gastroenterology*, 1973, 64, 799.
- TAGUE L. L., SHANBOUR L. L. — Effects of ethanol on gastric mucosal adenosine 3'5' monophosphate (cAMP). *Life Sci.*, 1974, 14, 1065-1073.
- THOMPSON W. J., CHANG L. K., JACOBSON E. D. — Rat gastric mucosal adenylyl cyclase. *Gastroenterology*, 1977 a, 72, 244-250.
- THOMPSON W. J., CHANG L. K., ROSENFELD G. C., JACOBSON E. D. — Activation of rat gastric mucosal adenylyl cyclase by secretory inhibitors. *Gastroenterology*, 1977 b, 72, 251-254.
- TISCORNIA O. M., PALASCIANO G., DZIENISZEWSKI J. — Simultaneous changes in pancreatic and gastric secretion induced by acute intravenous ethanol infusion. Effect of atropine and reserpine. *Am. J. Gastroenterol.*, 1975, 63, 389-395.
- TRIEFFOT M. J., TISCORNIA O. M., PALASCIANO G., HAGE G., SARLES H. — Chronic alcoholism and endogenous gastrin. *Am. J. Gastroenterol.*, 1975, 63, 29-32.
- VOLICER L., GOLD B. I. — Interactions of ethanol with cyclic AMP. *Biochemical pharmacology of ethanol*. E. Majchrowicz ed., Plenum Press, New York and London, 1975, 211-237.
- WEISBRODT N. W., KIENZLE M., COOKE A. R. — Comparative effects of aliphatic alcohols on the gastric mucosa. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1973, 142, 450-454.
- WEISE R. E., SHAPIRO H., WOODWARD E. F. — Effect of parenteral alcohol on gastric secretory function. *Surg. Forum*, 1962, 12, 281-282.
- WHEATLEY I. C., BARBEZAT G. O., HICKMAN R., TERBLANCHE J. — The effect of acute ethanol administration on the exocrine pancreatic secretion of the pig. *Br. J. Surg.*, 1975, 62, 707-712.
- WILLEMS G., VANSTEENKISTE Y., SMETS P. H. — Effects of ethanol on the cell proliferation kinetics in the fundic mucosa of dogs. *Am. J. Dig. Dis.*, 1971, 16, 1057-1063.
- WOODWARD E. R., ROBERTSON C., RUTTENBERG H. D., SCHAPIRO H. — Alcohol as a gastric secretory stimulant. *Gastroenterology*, 1957, 32, 727-737.

ALCOOL ET PATHOLOGIE GASTRIQUE

J.-A. PAOLAGGI, P.-E. JULIEN, F. GOSSET,
J. MENDEZ et Ch. THÉODORE (*)

L'expérimentation animale a montré de façon indiscutable l'action de l'alcool sur l'estomac [17, 18, 19]. Cette action est complexe : agression directe sur la muqueuse gastrique, modifications de la sécrétion, de la motricité. Cette complexité est encore plus importante quand on passe de l'expérimentation animale à la pathologie humaine.

En pathologie en effet, de nombreux facteurs sont intriqués, et les conditions d'étude sont différentes selon qu'il s'agit d'alcoolisme aigu ou d'alcoolisme chronique.

Dans l'alcoolisme aigu l'étude des effets de l'alcool serait relativement facile chez un buveur accidentel, encore que les moyens d'étude de l'estomac chez un sujet en état d'ivresse ne soient pas de mise en œuvre extrêmement aisée. Mais habituellement la réalité est plus complexe car l'éthylisme aigu survient souvent sur un fond d'éthylisme chronique, que l'ingestion alcoolique est associée souvent à d'autres facteurs, en particulier alimentaires, et enfin l'alcoolisme aigu est-il le même selon que le sujet a ingéré de la bière, du vin ou du whisky, etc. ?

Dans l'alcoolisme chronique, l'appréciation des effets de l'alcool se heurte à des difficultés de méthodologie importantes. Il est difficile parfois d'apprécier la quantité d'alcool ingérée habituellement par le malade qui dissimule souvent la vraie consommation. Là encore la qualité de l'alcool peut avoir une importance : vin, bière, apéritifs, alcools divers ont peut-être des actions différentes sur l'estomac et il est fréquent d'ailleurs que diverses qualités d'alcools soient associées. Le mode d'ingestion, à jeun ou pendant les repas, peut également jouer un rôle. Souvent, dans son existence, un alcoolique, s'intoxique de façon différente au cours des diverses phases de sa toxicomanie. Enfin, fait souvent capital, d'autres facteurs peuvent jouer, en particulier les facteurs alimentaires et nutritionnels, le café, le tabac, les épices, l'état de la denture, la tachyphagie, etc. Ce sont autant de causes associées d'importance souvent capitale qui rendent difficile l'appréciation de l'effet de l'alcool sur la muqueuse gastrique.

(*) Service d'hépato-gastro-entérologie, Pr Agr. J.-A. PAOLAGGI, Hôpital Beaujon, 100, boul. du Général-Leclerc, 92118 Clichy.

En pathologie, nous envisagerons successivement

- 1) l'action de l'alcool sur un estomac déjà pathologique,
- 2) les lésions gastriques au cours de l'alcoolisme aigu,
- 3) les lésions gastriques au cours de l'alcoolisme chronique.

I. – ACTION DE L'ALCOOL SUR LES LÉSIONS GASTRIQUES PRÉEXISTANTES

Sur les ulcères gastroduodénaux, il est difficile de se faire une opinion de l'action aggravante de l'alcool. Il est classique d'interdire l'ingestion de boissons alcoolisées aux ulcériens en poussée. Cela paraît être une affaire de simple bon sens mais aucune étude, à notre connaissance, ne permet d'apprécier l'aggravation apportée par l'alcool sur l'évolution des ulcères ou la survenue de complications.

Dans les gastrites, il est d'expérience clinique quotidienne que l'ingestion de certaines boissons alcoolisées entraîne l'apparition ou l'aggravation des signes cliniques. Le fait est particulièrement net dans la gastrite de la hernie hiatale où le signe de l'ingestion de vin pur est parfaitement connu. Il est également connu que certains vins, en particulier le vin blanc ou les vins acides, sont particulièrement agressifs chez les sujets gastritiques ou porteurs d'une hernie hiatale.

II. – PATHOLOGIE ALCOOLIQUE AIGUE

Les lésions gastriques déclenchées par l'alcoolisme aigu sont indiscutables. Chacun connaît l'observation célèbre de BEAUMONT qui, en 1833, observait chez un trappeur, que des boissons fortement alcoolisées faisaient apparaître des érosions sur la surface muqueuse de l'estomac.

PALMER [14] a montré que l'ingestion d'une grande quantité d'alcool pendant une période brève entraîne des lésions de gastrite aiguë chez 30 sur 34 des patients qu'il a observés. Il a en outre rapporté des observations fort intéressantes sur le devenir de l'estomac

soumis à des agressions alcooliques aiguës répétées. 16 patients buvaient jusqu'à être ivre-morts une fois par semaine pendant 12 mois. Il a fait des biopsies de la muqueuse fundique chez ces patients après un an d'ivresse hebdomadaire interrompue par une abstinence les autres jours : la muqueuse fundique était normale. Ainsi, il semble que la répétition d'agressions aiguës alcooliques sur l'estomac entraîne à chaque fois des lésions mais que les lésions cicatrisent si l'intoxication n'est pas permanente.

KATZ et coll. [10, 11] ont montré que les hémorragies digestives sont plus fréquemment observées chez des sujets ayant eu une importante intoxication alcoolique dans les 24 heures qui ont précédé leur admission à l'hôpital.

KHODADOOST et GLASS [12] retrouvent la notion de prise aiguë d'alcool dans 45 % des cas d'hémorragies avec lésions érosives gastroduodénales.

La conclusion de ces publications, leur comparaison avec l'expérimentation animale permet d'affirmer que la gastrite aiguë éthylique existe. C'est une gastrite souvent érosive et hémorragique. Mais elle semble, chez l'homme comme chez l'animal, cicatriser rapidement et vraisemblablement ne pas laisser de séquelles.

III. - ESTOMAC ET ALCOOLISME CHRONIQUE

1) Alcool et cancer gastrique.

Il paraît logique de penser que l'alcool entraînant des lésions de la muqueuse gastrique peut réaliser un état précancéreux. D'autre part, par analogie avec les cancers des voies aéro-digestives supérieures où l'association d'alcool et tabac joue un rôle capital, le même raisonnement pourrait être tenu pour l'estomac. Une étude épidémiologique d'AUDIGIER et LAMBERT [1] montre que, en France, la fréquence du cancer de l'estomac augmente dans les régions où l'alcoolisme est important. Mais cette notion ne se retrouve pas dans d'autres pays (U.S.A., Japon, autres pays d'Europe). D'autre part, les lésions de dysplasie de la muqueuse gastrique étant considérées comme précancéreuses, si l'alcool favorise le cancer de l'estomac, on devrait trouver ces lésions de dysplasie avec une grande fréquence chez les éthyliques. Dans les biopsies gastriques que nous avons faites chez les alcooliques et dont nous rapportons plus loin les résultats, nous n'avons jamais vu de lésion de dysplasie gastrique.

Il n'y a donc pas d'argument majeur formel en faveur du rôle cancérogène de l'alcool pour l'estomac.

2) Alcool et ulcères gastroduodénaux.

Il semble que, dans l'ensemble, il n'y ait pas de plus grande fréquence d'ulcères gastroduodénaux chez les alcooliques [13, 8, 2, 4]. FRIEDMAN [5] a fait une impor-

tante enquête épidémiologique portant sur 36 000 sujets. La corrélation tabac-ulcère est certaine, la corrélation alcool-ulcère se fait plutôt dans le sens négatif. L'ensemble des études faites sur l'étiologie des ulcères montre que la fréquence des ulcères gastroduodénaux est à peu près identique chez les alcooliques et chez le reste de la population (aux environs de 5 %). Même chez les cirrhotiques [13] le pourcentage d'ulcéreux est semblable. Seul JOSKE [9] est d'un avis différent et pense que les ulcères sont plus fréquents chez les alcooliques.

3) Gastrite éthylique chronique.

L'alcool est donné classiquement comme une des étiologies importantes de la gastrite chronique. Mais ces affirmations, déjà anciennes, ont commencé à être portées avant les méthodes d'endoscopie modernes et avant la pratique systématique des biopsies de la muqueuse gastrique. Elles méritent donc d'être réexaminées. A la lecture des publications, on s'aperçoit que l'existence ou la fréquence de la gastrite chez les éthyliques est discutée, et à plus forte raison est mise en doute parfois la relation de cause à effet entre l'alcoolisme et la gastrite chronique.

Pour certains, la gastrite éthylique chronique existe. JOSKE [9] a fait des gastrobiopsies à la sonde chez 95 alcooliques chroniques. Il retrouve des lésions de gastrite superficielle dans 39 cas, de gastrite atrophante dans 12 cas. Cette étude plaide en faveur de la fréquence des lésions de gastrite chez les alcooliques, mais elle pêche par le manque d'étude d'une population témoin. ROBERTS [16] étudie 102 sujets alcooliques et non alcooliques. Il trouve des lésions gastriques plus sévères chez les alcooliques, d'autant plus sévères que l'alcoolisme est ancien. Mais il s'agit de biopsies faites à l'aveugle, il n'y a pas eu d'endoscopies, seuls les fragments de muqueuse du corps gastrique ont été étudiés. Enfin, la population de contrôle est d'âge moyen beaucoup plus jeune (21 ans contre 34 ans). DINOSO [4] fait des biopsies à la sonde de la muqueuse fundique et antrale chez 62 alcooliques dont les anomalies nutritionnelles avaient été auparavant corrigées. La gastrite fundique est significativement plus fréquente chez les alcooliques (50 %) que chez les témoins (14.3 %). Les lésions antrales sont plus fréquentes et plus sévères que les lésions fundiques. La gastrite antrale est toujours associée à une atteinte fundique. La répétition des biopsies a montré la disparition des lésions avec la suppression des boissons alcoolisées et la renutrition du malade. Chez ces malades la sécrétion acide n'était pas différente significativement de celle des sujets témoins mais variait selon l'état de la muqueuse gastrique, et n'était pas en corrélation avec les lésions hépatiques ou pancréatiques. Mais, dans ce cas encore, il n'y avait pas d'étude endoscopique et les biopsies n'ont pas été dirigées par la fibroscopie. Ch. DEBRAY et coll. font des gastrobiopsies à la sonde, chez 81 alcooliques. Dans 26 % des cas la muqueuse est normale. Dans

43 % il existait des lésions modérées, dans 31 % des lésions sévères. L'histologie a montré des aspects particuliers sur lesquels nous reviendrons plus loin. Cette étude a été menée avant l'ère de la fibroscopie, il n'y a donc pas de biopsies dirigées ni de confrontation endoscopique-histologique, enfin il n'a pas été fait la part du tabagisme. PITCHUMONI [15] rapporte une expérience de fibroscopies et de biopsies chez 100 alcooliques et 80 témoins avec recherche d'anticorps anticellules pariétales. Il retrouve une gastrite antrale modérée ou sévère avec une muqueuse fundique normale chez 40 % des sujets alcooliques et 25 % des sujets témoins, la gastrite fundique est plus fréquente chez les non alcooliques. La recherche d'anticorps anticellules pariétales n'est plus élevée chez les alcooliques que chez les témoins quand la muqueuse fundique est atteinte.

D'autres auteurs mettent en doute la réalité de la gastrite éthylique chronique. Rappelons que PALMER [14] n'a vu aucune lésion de gastrite chronique chez ses malades faisant une intoxication massive hebdomadaire pendant un an. DINOSO, se basant sur l'étude de la perte de sang fécal comme reflet de l'état de la muqueuse gastrique, ne note pas des chiffres différents chez les éthyliques chroniques et chez les sujets témoins. FRIDENWALD [6], GREGGIO [7] affirment que l'alcoolisme chronique n'entraîne de gastrite ni chez le lapin, ni chez l'homme.

Ainsi l'existence même de la gastrite éthylique chronique, ou bien est mise en doute, ou bien ne paraît pas affirmée sur des bases solides même par ceux qui pensent qu'elle existe.

En outre, si elle existe, a-t-elle une *spécificité histologique* ? L'ensemble des auteurs n'a décrit d'aspect ni macroscopique ni microscopique particulier. L'expérimentation animale fait évoquer la possibilité d'une évolution vers une gastrite atrophiante. Seuls Ch. DEBRAY avec R. LAUMONIER et E. MARTIN décrivent un aspect particulier à la gastrite éthylique. Du point de vue topographique l'atteinte prédomine au niveau des culs-de-sac glandulaires et d'une zone comprise entre les culs-de-sac et la muscularis mucosae. Elle est caractérisée par une desquamation intense des tubes, une turgescence de l'endothélium artériolo-capillaire. L'intensité des réactions épithéliales et des endothélium contraste avec la discréption des réactions inflammatoires. Ces aspects, considérés comme évocateurs ne sont pas signalés par d'autres auteurs. Nous mêmes, au cours de l'étude histologique des biopsies gastriques faites chez des éthyliques, bien que nous ayons déjà eu l'attention attirée par cette description de Ch. DEBRAY, nous n'avons pas retrouvé les aspects qu'il a décrits.

Ainsi, la lecture des publications consacrées à la gastrite éthylique chronique ne nous apporte pas de réponse formelle ni sur son existence, ni sur un éventuel aspect histologique spécifique. L'explication de ces discordances peut être retrouvée dans le fait que les études ne portent pas sur le même matériel,

que les méthodologies sont différentes, qu'il ne s'agit vraisemblablement pas du même alcoolisme selon les régions ou les pays.

Pour essayer d'apporter notre contribution à l'étude de la gastrite éthylique chronique, nous avons essayé de l'explorer selon un protocole assez strict pour échapper aux critiques faites aux autres. La rigueur de notre sélection de patients a comme contrepartie le fait que, malgré le nombre considérable d'alcooliques qui sont hospitalisés dans notre service, nous n'avons pu réunir qu'un nombre limité de cas de patients et de témoins. C'est pourquoi, si nous apportons ici les chiffres que nous avons obtenus, *nous ne pouvons pas en tirer de conclusions valables*, si ce n'est une *impression et une première approximation*. Notre intention est de poursuivre cette étude afin d'avoir un nombre de cas suffisant pour permettre une exploitation statistique des résultats.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons choisi des malades de sexe masculin âgés de 30 à 50 ans. Il s'agissait d'alcooliques chroniques ayant tous un index d'éthyl supérieur ou égal à 150 g par jour depuis au moins 5 ans. Chez tous ces sujets étaient faits un bilan clinique, un bilan hépatique clinique et biologique avec en particulier une étude de la rétention de la BSP. Nous avons éliminé :

- 1) les sujets porteurs d'un ulcère gastroduodénal en raison de la gastrite péri-ulcéreuse dont on connaît la fréquence ;
- 2) les sujets porteurs d'un cancer de l'estomac pour la même raison ;
- 3) les sujets trop âgés, au-dessus de 50 ans ;
- 4) les sujets porteurs d'une pancréatite chronique en raison du retentissement de l'atteinte pancréatique sur la sécrétion gastrique qui peut introduire une cause d'erreur.

Nous avons pu ainsi sélectionner 20 malades éthyliques répondant à ces critères. Le plus difficile a été de trouver des témoins valables situés dans la même tranche d'âge, nous n'avons pour l'instant pu en réunir que 8.

Chez ces sujets il a été fait une cesogastroduodéno-fibroscopie qui se situe environ à la 2^e ou 3^e semaine de l'hospitalisation, et au cours de l'endoscopie, ont été pratiquées des biopsies avec prélèvement d'au moins 2 fragments sur le 2^e duodénum, 2 sur le bulbe, 4 dans la région antrale et 2 dans la région fundique. Les biopsies duodénales n'ont pas toujours été possibles pour des raisons techniques (franchissement impossible du pylore par l'endoscope). C'est ainsi que le duodénum post-bulbaire n'a pu être biopsié que chez 17 alcooliques et 7 témoins, le bulbe chez 19 alcooliques. Les critères histologiques retenus sont les critères classiques de gastrite ou de duodénite superficielle, atrophiante ou atrophique.

Nos résultats sont consignés dans les tableaux I à IV. Les conclusions très provisoires et, répétons-le, sous réserve du nombre insuffisant de malades explorés, peuvent être résumées de la façon suivante :

1) *Du point de vue endoscopique* : chez les alcooliques le duodénum post-bulbaire est sensiblement normal. La duodénite est plus fréquente chez les éthyliques que chez les témoins, ainsi que la gastrite antrale. L'aspect fundique est à peu près semblable chez les témoins et chez les éthyliques.

2) *Du point de vue histologique* : le duodénum post-bulbaire est atteint de façon plus importante chez les alcooliques que chez les témoins, ce qui est en contradiction avec les données endoscopiques. Les atteintes bulbaires sont comparables, et l'antrite est plus fréquente chez les témoins que chez les éthyliques, mais il faut tenir compte du fait que plusieurs de nos témoins sont des sujets d'origine nord-africaine dont les habitudes alimentaires sont vraisemblablement responsables de cette antrite. Quant à la muqueuse fundique, les lésions histologiques sont à peu près semblables chez les témoins et chez les éthyliques. On retrouve à propos de ces chiffres les difficultés d'interprétation des aspects endoscopiques et des corrélations histo-endoscopiques.

TABLEAU I
Aspects endoscopiques

ENDOSCOPIE	ALCOOLIQUES	TÉMOINS
DUODÉNUM POST-BULBAIRE	N = 17	N = 7
Normal Muqueuse érythémateuse	14-82 p. cent 3-18 p. cent	7-100 p. cent
BULBE	N = 19	N = 8
Normal Muqueuse érythémateuse	11-57 p. cent 8-43 p. cent	7- 87 p. cent 1- 13 p. cent
ANTRE	N = 20	N = 8
Normal Antrite érythémateuse Muqueuse atrophique	9-45 p. cent 10-50 p. cent 1- 5 p. cent	6- 75 p. cent 2- 25 p. cent —
FUNDUS	N = 20	N = 8
Normal Muqueuse érythémateuse	15-75 p. cent 5-25 p. cent	6- 75 p. cent 2- 25 p. cent

TABLEAU II
Biopsies

HISTOLOGIE	ALCOOLIQUES	TÉMOINS
DUODÉNUM	N = 17	N = 7
Muqueuse normale	10-58 p. cent	6-85 p. cent
Duodénite superficielle	6-35 p. cent	1-15 p. cent
Duodénite atrophiane	1- 7 p. cent	—
BULBE	N = 19	N = 7
Muqueuse normale	12-63 p. cent	4-57 p. cent
Duodénite superficielle	7-37 p. cent	3-43 p. cent
ANTRE	N = 20	N = 8
Muqueuse normale	12-60 p. cent	1-13 p. cent
Gastrite superficielle	6-30 p. cent	7-87 p. cent
Gastrite atrophiane	2-10 p. cent	—
FUNDUS		
Muqueuse normale	14-70 p. cent	7-87 p. cent
Gastrite superficielle	5-25 p. cent	1-13 p. cent
Gastrite atrophiane	1- 5 p. cent	

TABLEAU III
Rôle du tabagisme

HISTOLOGIE	FUMEURS	NON FUMEURS
DUODÉNUM POST-BULBAIRE	N = 12	N = 5
Normale	7-58 p. cent	3-60 p. cent
Duodénite superficielle	5-42 p. cent	1-20 p. cent
Duodénite atrophiane		1-20 p. cent
BULBE	N = 12	N = 7
Normale	6-50 p. cent	6-85 p. cent
Duodénite superficielle	6-50 p. cent	1-15 p. cent
ANTRE	N = 12	N = 8
Normale	6-50 p. cent	6-75 p. cent
Gastrite superficielle	5-41 p. cent	1-12,5 p. cent
Gastrite atrophiane	1- 9 p. cent	1-12,5 p. cent
FUNDUS		
Normale	7-58 p. cent	7-87,5 p. cent
Gastrite superficielle	5-42 p. cent	—
Gastrite atrophiane	—	1-12,5 p. cent

TABLEAU IV
Histologie en fonction de l'état hépatique

HISTOLOGIE	FOIE SAIN	FOIE PATHOLOGIQUE
DUODÉNUM POST-BULBAIRE	N = 11	N = 6
Muqueuse normale	7-63 p. cent	3-50 p. cent
Duodénite superficielle	3-27 p. cent	3-50 p. cent
Duodénite atrophiane	1-10 p. cent	—
BULBE	N = 12	N = 7
Muqueuse normale	7-58 p. cent	5-71 p. cent
Duodénite superficielle	5-42 p. cent	2-29 p. cent
ANTRE	N = 12	N = 8
Muqueuse normale	8-66 p. cent	4-50 p. cent
Gastrite superficielle	3-25 p. cent	3-37 p. cent
Gastrite atrophiane	1-9 p. cent	1-13 p. cent
FUNDUS	N = 12	N = 8
Muqueuse normale	9-75 p. cent	5-62 p. cent
Gastrite superficielle	3-25 p. cent	2-25 p. cent
Gastrite atrophiane	—	1-13 p. cent

3) *L'influence du tabac* : mis à part le duodénum post-bulbaire, il est évident que les sujets fumeurs ont des lésions de gastrite ou de duodénite plus importantes que les non fumeurs. C'est ce qui ressort à l'évidence de cette trop courte série. Ces faits confirment la notion primordiale du rôle du tabac et montrent que toute interprétation des lésions gastroduodénales chez les éthyliques doit passer par la prise en compte du tabagisme associé.

4) *Rôle de l'atteinte hépatique* : il semble que l'on ne puisse pas faire de différence nette entre les lésions gastroduodénales observées et chez les sujets ayant une atteinte alcoolique du foie et celles qui sont relevées chez ceux qui sont indemnes d'hépatopathie éthylique.

CONCLUSIONS

L'action de l'alcool sur la muqueuse est certaine expérimentalement. La pathologie gastrique et duodénale d'origine alcoolique chez l'homme est plus difficile à affirmer. La gastrite éthylique paraît indéniable. La gastrite éthylique chronique est plus

difficile à affirmer, le rôle de l'alcool dans l'apparition d'une gastrite et d'une duodénite chez un éthylique n'est certainement pas exclusif, il faut tenir compte du type de l'alcoolisme et de nombreux facteurs associés au premier rang desquels on doit placer le tabac.

RÉSUMÉ

La pathologie gastroduodénale alcoolique de l'homme est plus complexe que les lésions observées chez l'animal d'expérience. Les auteurs envisagent successivement : 1) l'action de l'alcool sur les lésions gastriques telles que les ulcères et les gastrites ; 2) les lésions gastriques de l'alcoolisme aigu ; 3) le rôle pathogène de l'alcoolisme chronique : alcool et cancer, alcool et ulcère et surtout gastrite éthylique chronique. La fréquence et la spécificité de cette dernière sont discutées. Ils rapportent le résultat d'une étude qu'ils ont faite par fibroscopie et biopsies de la muqueuse gastrique et duodénale chez des éthyliques.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUDIGIER J.-C., LAMBERT R. — Épidémiologie des cancers du tube digestif. *Arch. Fr. Mal. App. Dig.*, 1974, 63, 413-432.
2. CHEY WY. — Alcohol and gastric mucosa. *Digestion*, 1972, 7, 239-251.
3. DEBRAY Ch., HARDOUIN J.-P., LAUMONIER R., HOUSSET P., HELIE J.-P., MARTIN E. — Les lésions anatomo-pathologiques des gastrites éthyliques. 81 cas étudiés par gastrobiopsie fundique. *Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32, 3608-3616.
4. DINOS V. P., CHEY WY, BROVERMAN S. P., ROSEN A. P., OTTENBERG D., ZORBER H. — Gastrointestinal disorders in chronic alcoholism. *Am. J. Gastro-Ent.*, 1971, 56, 209-215.
5. FRIEDMAN G. D., SIEGELAUB A. B., SELTZER C. C. — Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 469-473.
6. FRIDENWALD J. — The pathologic effects of alcohol on rabbits. *J. Am. Med.*, 1905, 45, 780-784.
7. GREGGIO E. — Des ulcères gastroduodénaux. *Arch. Med. Exp. Anat. Path.*, 1977, 28, 533, 590.
8. IVY A. C., GROSSMAN M. I., BACHRACH W. H. — *Peptic ulcer*, J. et A. Churchill, London, 1950.
9. JOSKE R. H., FINCHK E. S., WOOD I. J. — Gastric biopsy. A study of 1 000 consecutive successful gastric biopsies. *Quart. J. Med.*, 1955, 24, 269-294.
10. KATZ D., SIEGEL H. — Erosive gastritis and acute gastrointestinal mucosal lesions. *Progress in gastroenterology*. GBJ Glass, New York, Grune and Statton, 1968 (67-96).
11. KATZ D., DOUVRES P., WEISBERG H., MCKINNAN W., GLASS GB. — Early endoscopic diagnosis of acute upper gastrointestinal hemorrhage. *JAMA*, 1964, 188, 405-408.
12. KHODADOOST J., GLASS GB. — Erosive gastritis and acute gastroduodenal ulcerations as source of upper gastro-intestinal bleeding in liver cirrhosis. *Digestion*, 1972, 7, 729-738.
13. LAMBLING A., VILLOTTE J., BERNIER J. J. — Alcool et muqueuse gastrique. *Progrès méd.*, 1959, 2, 35-36.
14. PALMER E. P. — Alcoholic gastritis. *JAMA*, 1973, 225, 1529.

15. PITCHUMONI C. S., JERZY GLASS G. B. — Pattern of gastritis in alcoholics. *Biol. et gastroent.*, 1976, 9, 11-16.
16. ROBERTS D. M. — Chronic gastritis, alcohol and non ulcer dyspepsia. *GUT*, 1972, 13, 768-774.
17. ROZE Cl. — Action de l'alcool sur la muqueuse gastrique. *Vie Méd. Canada Fr.*, 1977, 6, 1087-1098.
18. SAINT-BLANQUAT G. DE, DEROCHE R. — Ethanol et physiologie gastrique. *Biol. et Gastroent.*, 1974, 5, 97-108.
19. WILLIAMS A. W. — Effects of alcohol on gastric mucosa. *Brit. Med. J.*, 1956, 1, 256-259.

DISCUSSIONS

Dr R.-M. HAAS (St-Cloud). — Nous remarquons tous le grand nombre de gastrectomisés alcooliques, et d'alcooliques gastrectomisés ; y a-t-il des explications, des travaux sur ce problème ? nous savons que ce problème est complexe, le gastrectomisé est fragile tant sur le plan organique que psychologique quand on sait que Pierre HILLEMAND insistait sur le fait de la fréquence de l'impuissance après une gastrectomie. Tous ces facteurs sont difficiles à apprécier par rapport à des lots témoins.

M. WOIMANT (Compiègne). — L'intoxication alcoolique compromet le succès du traitement médical de l'ulcère.

TRAITEMENT MEDICAL ET THERMAL DES GASTRITES ETHYLIQUES

G.-F. BONNET (*Vichy*)

Le 7 février 1976, la Société de gastro-entérologie consacrait une séance spéciale à l'étude des gastrites. L'endoscopie, la biopsie de la muqueuse, la radiologie, la biologie firent l'objet des rapports. Il ne manquait que deux chapitres, celui du diagnostic clinique et celui du traitement. Un esprit chagrin posa sans succès la question des symptômes cliniques : on lui répondit qu'il suffisait d'interroger les malades pour reconnaître la gastrite. Quant au traitement, il n'en fut pas question et c'est malheureusement le sujet que je dois traiter devant vous.

Depuis les temps héroïques de BROUSSAIS où toute la médecine tournait autour de la gastrite, cette affection resta un diagnostic d'autopsie. Puis vinrent l'ère du tubage gastrique, avec HAYEM, l'exploration radiologique de l'estomac. Ces vingt dernières années ont été marquées par des progrès considérables. La gastroscopie classique fut heureusement supplante par la fibroscopie des japonais, accompagnée de biopsies de la muqueuse gastrique. Le traité magistral de MOUTIER et CORNET a fait de la question des gastrites une étude exhaustive.

Au fur et à mesure que se précisait la notion de gastrite, cette entité vague commençait à se démanteler. Avec la gastrite, on décrit les œsophagites associées, facilement décelables avec la fibroscopie, les reflux œsophagiens, la hernie hiatale, des gastrites atrophiques, les gastrites antrales ; à l'autre extrémité de l'estomac on découvrait des duodénites. Bien souvent, ces troubles accompagnent la gastrite éthylique dont ils partagent le traitement. Récemment,

on a insisté sur la fréquence du reflux gastro-œsophagien dans les cirrhoses, peut-être dû à un mécanisme hormonal et susceptible de favoriser les hémorragies des voies œsophagiennes (DENIS P., GABRIN-CHÉ S.-P., BENOZIO M. et ACCARY J.-P. [15]).

De nombreux travaux dus à l'École de Lamblin, Bernier, de Ch. DEBRAY, avec F. BESANÇON, ROZE et Jean de la TOUR ont précisé la pathologie gastro-œsophagienne. Ici, nous nous bornerons à étudier le traitement médical et thermal des gastrites éthyliques.

TRAITEMENT MÉDICAL DES GASTRITES ETHYLIQUES

1) Diététique

Presque tous les éthyliques (81 %), présentent une gastrite (MINICONI et coll. [24]) superficielle, avec diminution du chimisme gastrique (46 % des cas). C'est dire l'importance du régime alimentaire et surtout de la suppression des boissons alcoolisées (vins, apéritifs, digestifs, bière). La suppression complète de l'éthyle frappe souvent le malade, faisant disparaître les brûlures épigastriques. Toute la question est de savoir si l'éthylique aura le courage de persévéérer dans son abstinence, car il faut insister sur la nécessité.

Mais la diététique doit comporter une ration équilibrée, assez variée, pour ne pas engendrer la monotonie chez ces sujets à faible sécrétion gastrique. Outre l'alcool, il est certains aliments à proscrire,

comme dans toutes les gastrites : les sucres cuits, les mets épicés. On s'efforcera d'interdire le tabac, surtout la cigarette dont la fumée rapidement inhalée retentit sur la muqueuse gastrique. A la rigueur, on tolérera l'usage du cigare et de la pipe. S'assurer que le malade ne présente pas une allergie alimentaire, en particulier à la candidine responsable de nombreux syndromes douloureux gastro-oesophagiens (SCLAFER [29]). Chercher une avitaminose B₁₂ par le test de Schilling. Vérifier l'absence d'un foyer infectieux dentaire ou sinusien. Enfin s'assurer que le gastrique ne prend pas, à l'insu du médecin, de l'aspirine ou un de ses dérivés qui provoquent souvent des hémorragies digestives.

2) Traitement médicamenteux

Répétons-le : le traitement essentiel de la gastrite éthylique est la suppression absolue de l'alcool. Le traitement médicamenteux n'est qu'un auxiliaire. Sans une diététique rigoureuse, il restera inefficace. Il s'agit avant tout de protecteurs de la muqueuse gastrique et son but principal est la disparition des brûlures épigastriques. Les dérivés du bismuth, au contraire de l'ulcus gastro-duodénal, sont peu actifs, outre les inconvénients d'intoxication bismuthique. Il faudra s'adresser aux pansements gastriques :

- aux dérivés de l'alumine :
(Alunozal, Alu 3, Alubifilm, Alucalin Phosphalugel, Gélusil, Ebimar, Taviscon) ;
- aux Polysilanes (Midy, Joullié) ;
- aux gels associés à l'alumine ;
- au Titane (Coirre) ;
- au Kaolin (Kaobrol) ;
- à la réglisse (Regastrol, Regacide).

Théoriquement, on devrait prescrire des anti-sécrétaires ou des vagolytiques synthétiques. Mais la sécrétion de l'estomac est très diminuée chez ces malades et il ne faut pas augmenter cette déficience (CORNÉT [8]). En cas d'une sécrétion normale de l'estomac s'accompagnant d'atonie, on pourra utiliser la Génésépine ou l'association avec du Bromure (Bromésépine). Si le tubage montre une anacidité complète, on pourra recourir à des solutions chlorhydriques (Chloripepsine, Chlorhidia, Elixir Grez).

Un tableau de gastrite inflammatoire réagira bien à l'oxyferriscorbone sodique. L'instabilité neuro-végétative relèvera du Bromure avec ou sans éserine, ou des tranquillisants. Si l'inflammation éthylique a gagné l'oesophage et provoqué des brûlures violentes, on utilisera la Xylocaïne visqueuse ou bien l'Œsogastryl ou bien la Cimétidine (TAGANET, FREELAND et coll., FISCHER et coll. [15]).

Quant à l'atteinte duodénale contemporaine de la gastrite, elle s'observe avec une certaine fréquence (8-15 %) si la gastrite n'est pas généralisée et ne

semble pas avoir de corrélation avec le débit de la sécrétion acide (J. FREXINOS, J.-L. RUMEAU, J. ESCOURNON, M. AUBERT et A. RIBET [16]). Si bien, que le traitement de la gastrite agira plus ou moins sur elle.

3) Traitement thermal

Au cas où ces traitements médicamenteux s'avéraient inefficaces, il faudrait recourir aux cures thermales bicarbonatées sodiques (Vichy - Le Boulou).

La réunion spéciale de la Société de gastro-entérologie n'avait pas envisagé le traitement médicamenteux de la gastrite. De même, fut passé sous silence, le traitement thermal. Les revues américaines n'en parlaient pas.

Depuis longtemps, les médecins de Vichy (DANY, LOISY [22]) avaient constaté une amélioration des troubles gastriques sous l'effet de la cure thermale, mais ces constatations n'avaient pas dépassé le niveau de l'empirisme.

De nombreux travaux expérimentaux ont précisé l'action de l'eau de Vichy sur la sécrétion gastrique et sur leur effet anti-anaphylactique. En 1938, PUECH (A.), BAUMEL (J.-B.), CAYLA (J.) et BALMES (J.) [26] avec l'eau de Vichy en bouteille, comparent les résultats du tubage avec ceux du tubage de l'histamine pendant la cure. Ils constatent l'augmentation de la chlorhydrie au 15^e jour, puis un retour à la normale.

En 1953, LEGRAIN, BEREST et GOURVES [20] pratiquant un tubage gastrique au début et en fin de cure, avec contrôle histaminique, trouvent une normalisation de la sécrétion chlorhydrique. Chez les normochlorhydriques l'acidité augmente, chez les hyperchlorhydriques elle baisse.

En 1957, G.-F. BONNET, F. NEPVEUX et P. NEPVEUX [4] précisent l'action immédiate sur la muqueuse gastrique de l'eau de l'Hôpital, au griffon, toujours avec référence à la sécrétion histaminique. Le temps de réaction est de 35' après histamine, 39' après eau de Vichy, d'où la nécessité de prendre l'eau 30 minutes avant les repas, de façon que le malade se mette à table au moment où la sécrétion gastrique est maxima. Le mode de réaction initiale est le plus souvent une chute de la chlorhydrie (5 fois sur 6 hypochlorhydriques), la chute portant sur A.T. et A.L. Cette neutralisation fut confirmée par MONGES et HANCY avec l'emploi de l'endo-radio sonde.

Le volume du suc gastrique est diminué par rapport à la sécrétion histaminique de — 38 % chez les hypochlorhydriques, — 63 % chez les normochlorhydriques, — 62 % chez les hyperchlorhydriques. La concentration chlorhydrique maxima est diminuée de 31 % pour l'acidité totale et de 52 % pour l'acidité libre, le pouvoir tampon de 14 %. En somme, l'eau de Vichy Hôpital provoque une réaction calquée sur la réaction histaminique mais moins forte.

Plus récemment, 1966, J. BERNARD, Ch. LAVERDANT,

M. BOROT et J. MÉDARD [3] montrent que le taux du pepsinogène est dans 50 % des cas supérieur au taux initial sans concordance étroite avec le type de la sécrétion gastrique. CORNET, en 1960, suppose que l'effet stimulant de la production de mucine assure l'amélioration de la gastrite chronique.

L'évacuation gastrique est accélérée par l'eau de Vichy, ainsi qu'en témoignent les expériences de Ch. DEBRAY, F. BESANÇON et M^{me} FOUCHE [3] sur l'estomac isolé du cobaye (1963), ainsi que sur l'estomac humain. Cette action sur l'évacuation gastrique est-elle due aux bicarbonates ou bien au CO₂ excitant ou du X renforçant ainsi l'action de la gastrite antrale ? (CORNÉT [9]).

On peut rapprocher de ces faits le résultat d'une expérience inédite sur le chien muni d'un petit estomac de Pavlov. L'animal recevant par sa fistule gastrique de l'eau de Vichy Hôpital neutralisée par une solution de HCl N/10, réagissant également par une hyperchlorhydrie portant sur A.T. et A.L. Le pH du suc gastrique tombait de 2,47 à 1,48, pour terminer à 1,89. Peut-on en conclure que ce ne sont pas les bicarbonates alcalins qui jouent qui sont en cause dans la stimulation gastrique ?

L'effet protecteur sur la muqueuse gastrique a été invoqué par Ch. DEBRAY, F. BESANÇON et LE QUELLER (1959) [11] dans les ulcères expérimentaux par ligature du pylore, par contrainte, par la cinophène. Mais ces ulcères, à la différence de l'ulcus humain, guérissent spontanément.

L'action anti-allergique de l'eau de Vichy trouve son application dans le traitement de la gastrite éthylique. L. HARTMANN, A. CORNET et coll. [17] ont décrit les réactions immunocytaires de la muqueuse gastrique, infiltrations leucocytaires, augmentation de IgG et d'IgA, et des immunoglobulines circulantes. Réactions identiques à celles des gastrites médicamenteuses. ZERTOUN [30] se pose la question du rôle des autoanticorps circulants et des lymphocytes sensibilisés, sous le titre pittoresque de « tueurs de cellules ou témoins innocents ? ». C'est dire l'importance du facteur immunologique.

L'action antiallergique de l'eau minérale fut découverte par BILLARD en 1913. Plus tard, M. CHIRAY, JUSTIN-BESANÇON, Ch. DEBRAY et LA TOUR y ont insisté. D'autre travaux de SCLAFFER, 1952 [28], de SARLES et GAUTHIER, 1961 [27]. LOISY, 1963 [21] fit une étude très complète du traitement thermal de l'allergie alimentaire en utilisant la méthode de RINCKEL, et les réactions histamino-pexiques. Il obtint 62 % de bons résultats, coïncidant avec ceux de NOGÈS et DUCASSY [26].

F. BESANÇON consacra la thèse de M^{me} ADVENIER, qui étudia l'action de l'eau de Vichy à l'aide de l'épreuve du pouvoir histamino-protecteur [2].

Nous-mêmes [5], avons pu démontrer que sur le cobaye sensibilisé par voie digestive, les réactions anaphylactiques diminuaient de moitié chez les ani-

maux buvant de l'eau de Vichy et avec M^{me} BERGEROT, BLONDEL et P. NEPVEUX [6] que l'ingestion d'eau minérale augmentait notablement le taux d'anticorps anti- α -globulines chez le lapin.

— On a proposé des explications sur la thérapeutique des gastrites éthyliques par l'action générale de l'eau de Vichy.

— Action sur le système neuro-végétatif (A. CORNET et J. DE LA TOUR).

— Réactivation des enzymes digestives (Ch. DEBRAY, ROZE et F. BESANÇON [12]), amylase, saccharase, uréase, transaminases.

— Action des oligo-éléments (ACCOYER [1]).

— Action électrolytique : hypocalcémie avec spasmodophilie améliorée par rééquilibration sur les ians, calcium et magnésium (J. DE LA TOUR) [19].

D'innombrables facteurs sont en cause pour expliquer l'action de l'eau de Vichy, pour expliquer son action sur la muqueuse gastrique. Reste à en faire la synthèse de ces nombreux faits cliniques et expérimentaux.

En un mot, les eaux bicarbonatées sodiques provoquent un accroissement de la sécrétion chlorhydrique comparable à celui de l'histamine.

TECHNIQUE CRÉNOTHÉRAPIQUE

On peut appliquer au traitement des gastrites éthyliques la technique préconisée par J. DE LA TOUR.

Il consiste à utiliser conjointement les eaux de la source de l'Hôpital et de Chomel.

Une heure avant les 3 repas un verre d'eau de l'Hôpital dont le volume varie de 25 à 75 g.

Une demie-heure avant les repas un verre d'eau de Chomel de même volume.

L'eau de l'Hôpital semble la plus efficace pour les troubles fonctionnels, l'eau de Chomel complète son action.

Par contre, l'eau de l'Hôpital seule ne donne pas d'aussi bons résultats. C'est donc l'association de ces deux sources qui semble apporter le maximum d'effet. Quant à l'eau de la Grande Grille, elle semble inefficace allant même jusqu'à provoquer une exacerbation des troubles.

Bien entendu, selon les troubles accompagnant les gastrites on joindra la physiothérapie : douches hépatiques ou applications de boue thermale en cas d'hépatomégalie douloureuse - douches générales toniques en cas d'asthénie ou bien douches sédatives contre l'anxiété chez ces sujets ce qui est le cas le plus fréquent.

Quel est l'avenir de ces malades ? Il dépendra essentiellement de leur fidélité au régime alimentaire et pourra donner des résultats excellents au cas où ces gastritiques voudront bien renoncer à leur intemperance éthylique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACCOVER. — Les oligo-éléments des eaux de Vichy État. *Presse Therm. Clim.*, 1965, 3, 151-153.
2. ADVENTIER Mme. — Étude du pouvoir histamino-protecteur chez des malades en cure à Vichy. *Thèse Paris*, 1965.
3. BERNARD J.-C., LAVERDANT Ch., BOROT M. et MÉDARD J. — Étude du pepsinogène plasmatique au cours de la cure de Vichy. Comparaison avec les variations de la sécrétion chlorhydrique de l'estomac. *Sem. Hôp. Paris*, 1966, 44, 861-866.
4. BONNET G.-F., NEPVEUX F. et NEPVEUX P. — Action de l'eau de Vichy prise au griffon sur la sécrétion gastrique. *Presse Therm. Clim.*, 1957, 94, 4, 170-174.
5. BONNET G.-F. et NEPVEUX P. — Action de l'eau de Vichy (Grande Grille sur l'anaphylaxie alimentaire du cobaye). Sté Hydrologie, *Presse Therm. Clim.*, 3^e trim. 1964, n^o 3.
6. BONNET G.-F., Mme BERGEROT-BLONDEL Y. et NEPVEUX P. — Action de l'eau de Vichy (Grande Grille) sur la production d'anticorps chez le lapin. *Bull. Acad. Med.*, 1967, 151, 13-14, p. 248-252.
7. CHIRAY M., JUSTIN-BESANCON, DEBRAY Ch. et LACOUR M. — Action anti-anaphylactique in vitro des eaux minérales. *Paris méd.*, 1941, 21-22, p. 313.
8. CORNET A. — La cure bicarbonatée sodique est-elle justifiée au cours des gastrites chroniques ? *Presse Therm. Clim.*, 1960, 97, 5.
9. CORNET A., GEFFROY Y., LEBORGUE P. et GUERRE J. — Gastrites atrophiques idiopathiques. Traitement médicamenteux et thermal. *Presse Therm. Clim.*, janv.-févr. 1963, p. 24-28.
10. DEBRAY Ch., CORNET A., MOUVIER M., CHABROL J. et RAYMOND. — Variation de la reflectivité neuro-végétative au cours des cures thermales bicarbonatées sodiques. *Presse Therm. Clim.*, 1956, 3, 95-101.
11. DEBRAY Ch., BESANCON F., MOUVIER M. et LE QUELER Y. — Le pouvoir protecteur des eaux de Vichy appliqué aux ulcérations gastriques des rats à pylore lié. *Sem. thérap.* (Sem. Hôp. Paris), 1959, 4, 301-308.
12. DEBRAY Ch., ROZE Cl. et BESANCON F. — Action zysmosthénique des eaux bicarbonatées sodiques de Vichy sur les transaminases glutamo-pyruviques. *Presse Therm. Clim.*, 1961, 1, 39-45.
13. DEBRAY Ch., BESANCON F. et FOUCHE M. — La noticité de l'estomac isolé sans l'influence des eaux thermales de Vichy et de quelques agents pharmacodynamiques. *A. Inst. Hydro-clim.*, 1961, 30, 129-141.
14. DEBRAY Ch., LA TOUR J. DE, SOLÈRE M. et CHARIOT J. — Action de la cure bicarbonatée sodique de Vichy sur les hernies hiatales et le reflux gastro-œsophagien. *Sem. Hôp. Paris*, 1968, 28, 1868-1874.
- 14 bis. DENIS P., GALNICHE J.-P., BENOZIO M. et ACCARY J.-P. — Reflux gastro-œsophagien en cirrhose alcoolique. *Journées francophones de la Société Française de Gastro-entérologie*, 19-26 janvier 1978.
15. FISCHER R.-S., MAL L.-S., ROBERTS G.-S. et LOBIS J.-F. — Le sphincter inférieur de l'œsophage comme barrière au reflux gastro-œsophagien. *Gastroenterology*, janv. 1977, 72, 1, 19-22.
16. FREXINOS J., RUMEAU J.-C., ESCOURNAU J., AUBERT M. et RIBET A. — Étude endoscopique et histologique de la muqueuse duodénale au cours des gastrites chroniques. *Arch. Mal. App. Dig.*, 1973, 62, p. 175.
17. HARTMANN L., CORNET A., BARBIER J.-P., OLLIER M.-P., CARNOT F. et BENISTY H. — Réactions immunologiques de la muqueuse gastrique au cours des cirrhoses alcooliques. *Biol. et gastro-enter.* Forum de Strasbourg, 8-9 déc. 1973, 6, n^o 4, p. 333.
18. JUSTIN-BESANCON L. et CORNET A. — Gastrite et crénothérapie. *Presse Therm. Clim.*, 1954, 91, 9, p. 207-210.
19. LA TOUR J. DE, ROZE Cl., NEPVEUX P. et DEBRAY Ch. — La spasmophilie biliaire. Action de la cure bicarbonatée sodique. *Sem. Hôp. Paris*, 1966, 42, 536-540.
20. LEGRAIN Ch., BEREST B. et GOURVES J. — Modifications de la concentration chorhydrique de la sécrétion gastrique (tubage à l'histamine) au cours de la cure thermale de Vichy. *Arch. Mal. App. Dig.*, 1973, 42, 6, 844, 8, 848.
21. LOISY Cl. — Thérapeutique thermale de l'allergie digestive. Congrès internat allergie alimentaire et digestive, 1 p., 319, Vichy, 28-29 juin 1963.
22. LOISY Cl. — A propos du traitement du syndrome de reflux gastro-œsophagien.
23. MENDEZ C., MARCHE C., LEMOIGNE Y. et DEBRAY Ch. — Confrontation endoscopo-biopsique dans les gastrites chroniques. *Arch. Sér. nat. de G.E.*, février 1973, p. 172.
24. MINICONI P., OUDÉA P., PERRIN D., DELUMEAU G., LESCHALIER DE LISLE L.-R., DEDIEU P. et PROVOST P. — Hémorragies digestives hautes de la cirrhose alcoolique. *Arch. Mal. App. Dig.*, 1973, 62, 133-139.
25. MONGE H. et HANCY A. — Aspects actuels de la thérapeutique anti-acide en pathologie digestive. *Med. et Hyg. (Genève)*, 1968, 810, 100.
26. NOGUES et DUCASSY. — Action de l'eau du Boulou sur certains phénomènes d'allergie. *Presse Therm. Clim.*, 1962, n^o 3-4, p. 136-138.
27. PUÉCH A., BAUMEL J.-B., CAYLA J. et BALMES J. — Action des eaux de Vichy sur la chlorhydrie gastrique. Expériences de laboratoire. *Presse Therm. Clim.*, 1^{er} janv. 1938.
28. SARLES et GAUTHIER. — L'allergie digestive. 1961, Masson édit., Paris.
29. SCLAFFER J. — Brûlures gastriques par allergie mycosique. 1^{er} Congrès int. allergie, 1952, Bâle 1026-1032.
30. ZEITOUN P., VOILLEMOT N. et LEWIN M. — Auto-anticorps circulants. Tueurs de cellules ou témoins innocents ? *Arch. Mal. App. Dig.*, 65, mars 1976, p. 173-174.

DEPISTAGE DE L'ALCOOLISME DANS LES COLLECTIVITES

P. LE GO (*)

Pour estimer approximativement la proportion des sujets faisant une consommation dangereuse d'alcool en France, il convient non pas de diviser la consommation globale de 875 millions de litres d'alcool pur du nombre des habitants de ce pays, mais de limiter le nombre des consommateurs aux grands adultes susceptibles de se livrer à une consommation abusive.

On réduira donc ce nombre d'adultes à 28 millions de sujets de 18 à 65 ans. Au-delà la plupart des alcooliques sont morts victimes de leurs excès.

Quant à la quantité d'alcool consommée, elle représente le volume d'une Tour colossale de 500 m de hauteur et du profil de la Tour Montparnasse, soit un building représentant la Tour Montparnasse surmontée de la Tour Eiffel.

De ce fait, l'alcoolisation des Français atteint environ 5 000 000 d'hommes et de femmes adultes dont 1 500 000 alcoomanes, prisonniers absolus de l'alcool et 3 500 000 buveurs excessifs simples, encore non dépendants du toxique.

On sait les difficultés insurmontables ou presque que rencontre le traitement des alcoomanes, rebelles aux cures de désintoxication même répétées.

Par contre, l'expérience appliquée sur de grandes collectivités de travailleurs montre que les buveurs excessifs, dépistés au stade de début de l'intoxication peuvent, par des méthodes appropriées, être ramenés progressivement à une saine tempérance dans 70 à 80 % des cas. Ils échappent ainsi à moindre frais et moindre risque à l'alcoomanie autrement inévitable et aux complications digestives et nerveuses de la maladie.

Il importe donc, pour atteindre ce but de profiter essentiellement du temps de latence de l'alcoomanie variant en général de 5 à 10 ans pour dépister l'alcoolisation débutante en la décelant aux premiers stades de ses manifestations. En effet, il est bien connu que tous les sujets présentant des signes évidents d'une intoxication alcoolique sont pour la plupart des sujets déjà dépendants et que quel que soit l'acharnement avec lequel on essaie d'interrompre leur consommation

ou même de la modérer est voué dans l'énorme majorité des cas à l'échec et aux rechutes répétitives.

L'expérience révèle alors que pour éviter ce stade de la dépendance si désespérante, il importe donc d'intervenir précocement soit en décelant systématiquement les signes cliniques classiques à leur stade initial, soit en mettant en évidence dans leurs humeurs, certaines modifications biologiques et notamment le taux de γ GT sérique excessif qu'ils présentent avec une très grande fréquence.

Ces 2 méthodes cliniques et biologiques se confirment bien l'une l'autre et assurent de ce fait un diagnostic précoce permettant un traitement précoce des sujets ainsi dépistés.

Or, ces 2 méthodes mises au point depuis plus de 25 ans pour les méthodes cliniques et plus de 10 ans pour les méthodes biologiques sont parfaitement au point. Aussi est-on fort étonnés de voir leur emploi trop souvent négligé en dépit de leur facilité pratique de mise en œuvre et leur codification reposant sur une expérimentation très large.

La méthode clinique ou méthode de la grille cotée repose en pratique sur la cotation de 6 signes classiques de l'affection recherchés sous leur forme initiale. De ces 6 signes dits cardinaux ont été retenus 3 signes d'aspect du visage de la conjonctive et de la langue et 3 signes de tremblement (de la bouche, de la langue et des extrémités). On cote chacun conventionnellement de 0 à 5 points selon leur importance. Cette donnée chiffrée est illustrée dans un dépliant en couleurs qu'il est possible de se procurer gratuitement auprès de Riom-Laboratoires (route de Marsat à Riom) en même temps qu'une brochure « Le dépistage précoce et systématique du buveur excessif » édité par les mêmes laboratoires qui détaille la technique de la grille cotée trop longue à exposer dans ce court article.

En outre, des 6 signes cardinaux dont le total représente 30 points on recherche aussi certains signes nerveux subjectifs, digestifs et moteurs évalués par 1, 2 ou 3 croix selon leur importance ainsi que le volume et la consistance du foie, le poids et la tension artérielle.

Le total des signes cardinaux qui varie de 0 à 30 points selon l'imprégnation variable du malade

(*) Dr LE GO, 19, boul. Raspail, Levallois-Perret.

augmente quand elle augmente et diminue quand elle s'améliore. L'ensemble des 12 signes étudiés constitue une grille de 12 cases réparties en 2 lignes (p. 27 de la brochure). La grille peut être établie rapidement et aisément. On peut l'inclure dans tout examen de routine (durée 2 minutes).

Le Δ positif repose chez les malades dépistés sur la répétition des grilles au cours d'entretiens orientés ainsi que d'examens biologiques (alcoolémies à heures préférentielles, alcoolémies, etc.).

On peut compléter également la méthode de cette grille cotée par la mesure de l'activité de la Gamme glutamyl transpeptidase sérique qui constitue la 2^e méthode biologique du dépistage de l'intoxication du sujet.

Cette méthode de la mesure de la γGT proposée par l'équipe de Tours (ARON, LAMY, WEILL, FERRANT) est praticable par tout laboratoire d'analyses enzymologiques et ne nécessite qu'une simple prise de sang (0 ml, 2) par malade.

La γGT est un enzyme. Sous l'effet d'un inducteur, les cellules des canaliculars biliaires du foie se mettent à fabriquer de grosses quantités de γGT. L'enzyme libéré alors dans la circulation peut être dosé.

On connaît plusieurs types d'inducteurs.

- a) certains médicaments (barbituriques, convulsifs),
- b) certaines affections (la cholestase, le cancer métastatique du foie),
- c) l'alcool à la condition qu'il s'agisse d'une absorption excessive et prolongée.

Le taux de l'enzyme, toujours présent, est considéré comme pathologique lorsqu'il dépasse 30 à 35 mU/ml chez l'homme et 24 mU/ml chez la femme.

Une consommation quotidienne égale à 2 quarts de vin ne fait pas augmenter le taux de γGT. Chez le buveur excessif, cette élévation de la γGT survient bien avant toute lésion hépatique cliniquement décelable. Mais l'élévation de la γGT peut aussi être due aux autres inducteurs, 20 % des sujets n'induisent pas de γGT par l'alcool.

Pour pallier cet inconvénient on a recours au procédé suivant. Après une 1^{re} γGT on soumet le sujet à un sevrage complet de l'alcool pendant 5 à 7 jours.

2 cas sont observables.

La 2^e γGT est ou bien inférieure de près de moitié à la 1^{re}. On en conclut que l'alcool était l'inducteur de la γGT, la baisse exponentielle observée étant due au sevrage si elle est égale ou supérieure.

Cette observation signifie

- a) que le sevrage n'a pas été observé volontairement ou involontairement (dépendant) ;
- b) que le sujet présente un autre inducteur que l'alcool (barbituriques...) ;
- c) que sa maladie est en évolution rapide (poussée de décompensation).

En résumé, si une valeur unique de la γGT sérique est sensiblement élevée, il existe une présomption d'intoxication alcoolique que seul le test de décroissance permet de confirmer le cas échéant : En fait, la consommation d'alcool est responsable dans 3/4 des γGT élevées.

Toutefois le taux de γGT n'est proportionnel ni au taux d'alcool ingéré, ni à la dépendance du sujet.

En bref, étant donnée la fréquence de l'IA qui est présente en France à différents degrés chez 1 homme sur 4 en moyenne et 1 femme sur 12, on comprend tout l'intérêt d'en faire le dépistage pour tout troubles digestifs chroniques invoqués par les malades qui viennent en consultation digestive, même si les sujets sont apparemment insoupçonnables d'intoxication et notamment chez les femmes.

Aussi bien nous suggérons de pratiquer systématiquement la grille cotée complétée le cas échéant par la double mesure de la γGT qui pourra soit infirmer soit confirmer les conclusions de la grille aux yeux des médecins encore peu familiarisés avec l'évaluation des signes cliniques au début de l'intoxication.

On pourra s'entraîner à la pratique de la grille cotée dans les meilleures conditions en s'entraînant auprès des malades d'un Centre d'Hygiène alimentaire bien équipé.

Ces centres (voir la brochure p. 58) ont été créés à l'instigation du Ministère de la Santé pour le dépistage et le traitement des buveurs excessifs de la médecine du trafic, soit qu'ils soient en quête de la délivrance d'un permis de conduire poids lourd, soit de son renouvellement périodique ou de sa restitution après avoir été retiré pour un incident routier.

Ces CHA reçoivent aussi les accidentés du travail victimes de leur intempérance. On remarquera d'ailleurs que ces accidents de *trajet ou du travail* ne donnent pas lieu aux prélèvements sanguins des accidents routiers puisque dans une entreprise industrielle on a pu constater que 30 % des sujets alcoolisés ont 70 % des A.T. alors que dans 70 % sujets sobres n'ont que 30 % des accidents.

Les CHA traitant des malades débutants ont un succès d'autant plus important que le dépistage est effectué précocement. Ainsi à Soissons, sur 2 500 sujets traités en 4 ans on a obtenu plus de 80 % de tempéances maintenues chez les buveurs excessifs pendant plus de 2 années consécutives à leur traitement.

En conclusion, il ne suffit pas que les médecins vitupèrent l'alcoolisme dit pas tous intolérable, il faut qu'ils s'attachent avec soin à son combat.

Cette alcoolisation est maîtrisable dans un grand nombre de cas à la condition que soit pratiquer systématiquement un dépistage précoce de l'alcoolisation excessive.

Contrairement à l'opinion trop longtemps répandue, il n'y a pas « rien à faire contre l'intoxication débutante ». En vérité, il nous reste « tout à faire » dans

son dépistage PRÉCOCE. Or, on sait maintenant parfaitement ce qu'on peut faire pour réduire très sensiblement l'importance du fléau.

Alors ? Faisons-le avec méthode et continuité. C'est sans doute le meilleur moyen de lutter avec succès contre les complications digestives et nerveuses de l'alcoolisme en même temps que d'en réduire les terribles conséquences familiales et sociales.

* *

DISCUSSION

Dr R.-M. HAAS (St-Cloud). — Dans les examens biologiques il faut insister également sur l'élévation du VGM, qui fait partie du bilan hématologique standard dont les modifications sont beaucoup plus longues à se faire qu'avec les γ GT. Ces 2 examens méritent d'être couplés. En cas d'absence de γ GT l'élévation des VGM doivent être pris en considération. Quant à l'utilisation de ces examens en médecine du travail nous pensons qu'ils doivent être utilisés en expliquant leurs buts, c'est-à-dire vérifier le bon fonctionnement de la cellule hépatique en rapport avec le régime alimentaire, comme on contrôle l'urée, le glucose, le cholestérol etc. Ces examens doivent devenir des exemples de routine d'un bilan de santé.

LES EFFETS DE L'INTOXICATION ALCOOLIQUE SUR L'INTESTIN GRELE

M. CERF (*)

L'existence de troubles de l'absorption au cours de l'alcoolisme chronique est assez clairement démontrée à travers une série de travaux cliniques [3, 5, 6, 7]. Ainsi une stéatorrhée est observée dans 20 à 30 % des cas, une perturbation du test au D-xylose dans 25 à 30 % des cas. Le test de Schilling est plus inconstamment modifié et est abaissé chez 10 à 20 % des alcooliques chroniques. L'abaissement du taux des folates sériques paraît relativement fréquent, et est signalé dans 40 à 50 % des cas étudiés. Il n'y a toutefois pas de parallélisme entre les perturbations intéressant les différents tests d'absorption. Il n'y a pas non plus semble-t-il de parallélisme avec l'état nutritionnel. La carence en folates, enfin, est trop inconstante pour être considérée comme le seul facteur déterminant des troubles de l'absorption.

Dans la mesure où l'alcool semble toxique pour la muqueuse intestinale, il faut s'interroger sur le seuil de toxicité de l'alcool. En d'autres termes, il faut, d'une part, définir les concentrations minimales susceptibles de déterminer les lésions intestinales et d'autre part, évaluer les concentrations existant dans la lumière intestinale après ingestion d'une quantité donnée d'alcool. Il importe en outre de faire la part respective des effets d'une intoxication aiguë et des effets d'une intoxication chronique.

IMPORTANCE DES CONCENTRATIONS PRÉSENTES DANS LA LUMIÈRE INTESTINALE

Après ingestion de 40 g d'éthanol à 20 %, la concentration dans la lumière jéjunale atteint 2,5 à 3 % (chiffre presque 10 fois supérieur aux doses considérées comme léthales pour le système nerveux). Après 100 ml d'alcool à 40 %, la concentration dans le duodénum atteint 6 % 30 minutes après l'ingestion [4].

Ces résultats sont valables lorsque l'ingestion d'alcool est effectuée à jeûn. Divers facteurs peuvent influencer, ces chiffres, tels que : quantité et nature du repas absorbé en même temps, rapidité de l'évacuation gastrique. L'importance relative de ces différents facteurs reste pour le moment très mal connue [4].

Il faut souligner que l'alcool diffusant à travers la paroi intestinale avec une grande vitesse, passe en grande quantité dans le sang porte. De ce fait, également, la concentration intra-luminale baisse rapidement. Ainsi 30 minutes après ingestion de 0,8 g d'alcool par kg de poids, la concentration est de 4 % dans le duodénum. Elle s'abaisse à 2 p. mille au bout de 90 minutes et de 1 p. mille au bout de 180 minutes. Au niveau de l'iléon, après ingestion aiguë d'alcool, les concentrations observées sont identiques à celles du plasma (environ 1 p. mille) [3]. Ces constatations permettent de prévoir que les effets d'une intoxication aiguë où l'alcool agit vraisemblablemen-

(*) Service du Pr. Charles DEBRAY, Service de Gastro-entérologie A, Hôpital Bichat, Université Paris VII.

par un effet direct, sont différents des effets d'une intoxication chronique où l'alcool agit probablement par l'intermédiaire d'une modification des métabolismes généraux et locaux.

EFFETS DE L'ALCOOLISME AIGU SUR LA MOTRICITÉ INTESTINALE

L'alcool intraveineux augmente la motricité duodénale. Après administration orale d'alcool, on observe une diminution des ondes de type I (ondes de segmentation) dans le jéjunum et une augmentation du type III (ondes propulsives) dans l'iléon. Il y aurait ainsi une accélération du transit, ce qui expliquerait la diarrhée observée chez certains sujets après absorption d'alcool [3].

EFFETS HISTOLOGIQUES

Dans l'intoxication aiguë, les effets sont variables avec les espèces. Ils sont fonction de la concentration intra-luminale d'alcool. Ces effets sont transitoires et s'effacent moins d'une heure après la fin d'une perfusion d'alcool. Au plan histologique, les aspects observés sont ceux de décollements épithéliaux, réalisant de véritables bulles. Ces bulles peuvent se rompre secondairement et entraîner alors une desquamation de l'épithélium de recouvrement du sommet des villosités [3, 4]. Cet effet ne semble pas lié à l'osmolarité intra-luminale. Il s'accompagne d'une perte de la couche de mucus protecteur. En microscopie électronique, la formation de bulles ne semble pas s'accompagner de dégâts cytologiques majeurs, à moins que les cellules ne desquament. Ceci explique la rapide réversibilité des lésions.

La formation des bulles semble s'expliquer par l'effet de l'intoxication aiguë d'alcool sur le système vasculaire local. En effet, l'intoxication aiguë alcoolique détermine des altérations vasculaires avec une stase et un œdème interstitiel. L'ensemble de ces phénomènes est rapidement réversible.

En cas d'intoxication chronique, on observe des anomalies ultra-structurales [1, 5, 11] caractérisées par des anomalies mitochondrielles, une dilatation du réticulum endoplasmique et du système de Golgi. Ces anomalies s'observent aussi bien au niveau des villosités que des cryptes, aussi bien au niveau du jéjunum que de l'iléon [1].

Il se produit en outre, un raccourcissement des villosités chez l'animal et chez l'homme. Chez l'homme, des aspects d'atrophie incomplète ont été observés de façon inconstante [5]. Il n'est pas toujours facile de savoir s'ils sont la conséquence directe de l'intoxication alcoolique ou la conséquence de la dénutrition ou encore d'une carence en folates associée à l'alcoolisme.

EFFETS MÉTABOLIQUES

Au cours de l'intoxication aiguë, l'intestin ne joue qu'un rôle très accessoire dans les mécanismes d'oxydation de l'alcool. Le taux d'alcool-oxydase est en effet faible dans la muqueuse intestinale et le système MEOS qui existe dans le foie paraît peu important dans l'intestin. Les modifications métaboliques observées au cours de l'intoxication aiguë alcoolique ne semblent donc pas pouvoir s'expliquer par la seule oxydation de l'alcool [3, 8, 9]. L'intoxication alcoolique aiguë pour des concentrations d'alcool de l'ordre de 3 % semble entraîner une perturbation des métabolismes oxydatifs au niveau cellulaire. Il y aurait en particulier une diminution des enzymes de la glycolyse [3].

Le transport actif des acides aminés est diminué in vitro et in vivo [3, 4]. Le transport du glucose est également diminué. Fait particulier, le transport du glucose est proportionnellement plus modifié que le transport du sodium [4]. Ceci suggère un effet direct de l'alcool sur le système du transporteur actif du glucose au niveau de la bordure en brosse. L'absorption de l'eau serait encore plus modifiée que l'absorption du glucose et du sodium, ce qui pourrait être la conséquence de l'œdème interstitiel et des troubles vaso-moteurs induits par l'alcool. Ces lésions entraînent en effet un ralentissement des mouvements de l'eau [4].

L'estérification des lipides et la résorption lymphatique des lipides semblent être augmentées après intoxication aiguë. L'importance de cette augmentation est quelque peu contreversée. On ignore en outre s'il s'agit d'un effet direct de l'alcool ou d'un effet indirect sur les microsomes. La cholestérol-oxydase semble également augmentée [2, 8, 9].

Au cours de l'intoxication chronique, les effets métaboliques sont plus mal connus. Il faut d'abord tenir compte des anomalies histologiques, aboutissant à une réduction du nombre des cellules actives. Ceci explique probablement en partie la diminution des enzymes de la bordure en brosse [10]. Au cours d'expériences personnelles (données non publiées), la diminution des disaccharidases contraste avec une augmentation de la leucyl-β-tanaphthylamidase. Le fait n'est pas expliqué.

D'autre part, au cours d'expériences personnelles, la diminution des disaccharidases est, dans une certaine mesure, plus fonction du régime donné à l'animal, que des quantités d'alcool ingérées. Il se pourrait donc qu'à côté des effets directs de l'alcool se produisent des phénomènes d'adaptation enzymatique liés au type de régime administré.

Au cours de l'intoxication chronique, également, il a été décrit une augmentation de l'acétyl-coenzyme A synthétase [2].

L'intoxication chronique alcoolique pourrait enfin entraîner une diminution de l'absorption des glucides, et une diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ [3].

EFFETS SUR LES CIRCULATIONS SPLANCHNIQUE ET LYMPHATIQUE

Les effets sur la circulation intestinale ne sont pas bien connus. On sait que le débit hépatique augmente après administration d'alcool, ce qui suggère une augmentation de l'ensemble du débit splanchnique. Ceci contraste cependant avec les observations montrant une stase dans la muqueuse au cours de l'intoxication alcoolique aiguë.

Quant à la circulation lymphatique, elle paraît plus directement affectée. Il existe indiscutablement une augmentation du flux lymphatique surtout au cours de l'intoxication aiguë [2]. Ceci s'accompagne d'une augmentation du débit lipidique et protidique dans la lymphe mais les deux phénomènes ne sont pas directement liés. C'est bien l'alcool qui semble être le facteur déterminant dans l'augmentation du débit lymphatique.

Au total, on constate que les effets de l'alcool sur la muqueuse intestinale sont très complexes. Sans avoir les effets redoutables que l'on observe au niveau du foie ou du système nerveux, les effets métaboliques de l'alcool au niveau de l'intestin méritent d'être pris en considération dès lors qu'il s'agit de traiter ou de suivre les alcooliques.

**

BIBLIOGRAPHIE

- BARAONA E., PIROLA R. C., LIEBER G. S. — Small intestinal damage and changes in cell population produced by ethanol ingestion in the rat. *Gastroenterology*, 1974, 66, 226-234.
- BARAONA E., PIROLA R. C., LIEBER C. S. — Acute and chronic effects of ethanol on intestinal lipid metabolism. *Biochim.-Biophys. Acta*, 1975, 388, 19-28.
- BARAONA E., LINDENBAUM J. — Metabolic effects of alcohol on the intestine. *Nutr. Rev.*, 1977, 81-116.
- BECK I. T. — Effets de l'alcool sur l'intestin grêle. *Vie méd. (Canada)*, 1977, 6, 1049-1064.
- DEDIEU P., MUSSINI J., OUDEA M. C., MINICONI P. — Étude fonctionnelle et histologique de l'intestin grêle chez l'éthylique chronique. *Arch. Fr. Mal. App. Dig.*, 1975, 64, 639-651.
- KRASNER N., COCHRAN K. M., RUSSELL R. I., CARMICHAEL H. A., THOMPSON G. G. — Alcohol and absorption from the small intestine. *Gut*, 1976, 17, 245-248.
- MEZEY E., JOW E., SLAVIN R. E., TOBON F. — Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism. *Gastroenterology*, 1970, 59, 657-664.
- MIDDLETON W. R. J., CARTER E. A., DRUMMEY G. D., ISSELBACHER K. J. — Effects of oral ethanol administration on intestinal cholesterolgenesis in the rat. *Gastroenterology*, 1971, 60, 880-887.
- MISTILIS S. P., OCKNER R. K. — Effects of ethanol on endogenous lipid and lipoprotein metabolism in small intestine. *J. Lab. Clin. Med.*, 1972, 80, 34-46.
- PERLOW W., BARAONA E., LIEBER C. S. — Symptomatic intestinal disaccharidase deficiency in alcoholics. *Gastroenterology*, 1977, 72, 680-684.
- SARLES H. — Alcool et tractus digestif : pluralité des mécanismes d'action. *Biol. Gastroenterol.*, 1976, 9, 93-98.

INTERVENTION DE BERNARD HILLEMAND

Monsieur le Président, Messieurs, à la suite de ces remarquables rapports sur « Alcool et tube digestif », permettez-moi de vous présenter, très rapidement, les conclusions d'un travail non encore paru. Il concerne un fait nouveau ; à savoir les relations éventuelles entre l'éthylique et la diverticulose colique. Nous avons comparé 70 diverticulaires coliques à un lot de 50 témoins, l'âge moyen des femmes était de 69 ans dans les deux lots et celui des hommes de 66 ans chez les diverticulaires contre 64 ans chez les témoins. Des histogrammes objectivant la répartition selon les décennies et selon le sexe dans les deux groupes permettent de visualiser une homologie satisfaisante des deux lots à comparer.

A) EN CE QUI CONCERNE L'ÉTHYLISME :

Ont été considérés comme éthyliques, les sujets avouant une consommation quotidienne de plus d'un litre de vin par jour ou de son équivalent en alcool.

Sur 66 dossiers utilisables parmi les 70 diverticulaires, on relève 41 éthyliques soit 62 % alors que sur 48 dossiers utilisables parmi les 50 témoins, on ne relève que 9 éthyliques soit seulement 18,5 %.

La différence est statistiquement très significative : test

$$\epsilon \alpha < \frac{1}{100000}$$

B) EN CE QUI CONCERNE LES TROUBLES MÉTABOLIQUES :

Les 120 dossiers sont utilisables.

1) Une hyperlipidémie de type variable est relevée chez 41 diverticulaires (soit 58,5 %) et seulement chez 11 témoins (soit 22 %).

La différence est statistiquement très significative : test

$$\epsilon \alpha < \frac{1}{100000}$$

2) Des hyperglycémies à jeun ou une flèche élevée à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale sont observées chez 27 diverticulaires (soit 38,3 %) et chez seulement 5 témoins (soit 10 %).

La différence est encore statistiquement très significative : test

$$\epsilon \alpha < \frac{1}{10000}$$

3) Une hyperuricémie est notée chez 17 diverticulaires (soit 24,2 %) et seulement chez 3 témoins (soit 6 %).

La différence est encore statistiquement très significative : test

$$\epsilon \alpha < \frac{2}{1000}$$

Ainsi seulement 22 diverticulaires sur 70 (soit 31,4 %) ne présentent pas de troubles métaboliques contre 30 témoins sur 50 (soit 68 %) indemnes des dits troubles.

La différence est statistiquement très significative : test

$$\epsilon \alpha < \frac{1}{10000}$$

C) EN CE QUI CONCERNE LES DONNÉES CLINIQUES :

Seules celles concernant l'athérome sont évoquées ici :
— 46 diverticulaires sur 70 sont athéromateux soit (65,7 %) contre seulement 10 témoins sur 50 (soit 20 %).

La différence est statistiquement très significatif : test

$$\epsilon \alpha < \frac{1}{100 \ 000}$$

Il est très remarquable de noter que les pourcentages et les différences statistiques entre le groupe des diverticulaires et celui des témoins sont de même ordre pour l'éthylose, l'hyperlipidémie et l'athérome.

Ceci peut suggérer des aperçus nouveaux quant à la pathogénie des diverticules du côlon.

ALCOOL ET PATHOGENIE DES PANCREATITES

P. DEMOL et H. SARLES (*)

Il est admis depuis longtemps que l'alcool peut être une cause de pancréatite, mais il y a eu longtemps une grande confusion dans l'étude de la pathogénie des pancréatites alcooliques du fait de l'absence d'une définition précise des termes et des syndromes. Le Symposium de Marseille (H. SARLES, 1963) s'est efforcé de définir avec précision les divers types de pancréatites :

— pancréatites aiguës (PA) : elles sont caractérisées par la guérison des lésions du pancréas si la cause de la maladie est éliminée (par exemple, traitement chirurgical d'une lithiase biliaire). Si la cause de la maladie persiste, les pancréatites aiguës peuvent récidiver et sont appelées pancréatites récurrentes ou récidivantes. Mais même dans ces cas-là, la guérison est de règle. La pancréatite aiguë évolue très rarement vers la pancréatite chronique ;

— pancréatites chroniques (PC) : on parle de pancréatite chronique ou de pancréatite chronique récidivante si l'évolution clinique est faite de crises dououreuses récidivantes et s'il y a persistance des lésions. Les lésions de la PC sont essentiellement une sclérose et une mutilation du parenchyme exocrine et des canaux. Ces lésions se compliquent parfois au début de l'évolution de poussées de pancréatite aiguë. Les PC peuvent être donc, au début de leur évolution, des causes de PA.

La forme la plus fréquente de PC en France est caractérisée par la formation plus ou moins tardive de calculs protéino-calciques disséminés dans les systèmes canalaires de la glande. H. SARLES a proposé d'appeler cette forme de la PC la pancréatite chronique calcifiante (PCC).

ÉPIDÉMIOLOGIE : FORMES ÉTILOGIQUES ET GÉOGRAPHIQUES

Une étude multicentre (H. SARLES, 1973) a montré que la fréquence de la PCC était liée, dans les pays à haut niveau de vie, à la consommation d'alcool et à un régime riche en lipides et en protides. Au contraire, dans les pays de la zone tropicale d'Asie et d'Afrique, la PCC semble être liée à la malnutrition

En Europe, la PCC débute en moyenne à 38 ans et est beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme. La maladie se présente sous deux formes légèrement différentes dans la zone Sud et la zone Nord de l'Europe. En Europe du Sud, le régime des malades est riche en glucides, protéines et lipides, et la consommation d'alcool se fait essentiellement sous forme de vin. Dans ces zones, la PC se présente essentiellement sous sa forme calcifiée (PCC). Par contre, dans l'Europe du Nord, la maladie est caractérisée par un régime riche en protéines et en lipides et une consommation d'alcool essentiellement sous forme de bière. Dans cette zone, on constate une fréquence plus grande des pancréatites aiguës et des pancréatites chroniques sans calcification. Dans la zone Nord, on constate également que le pourcentage des femmes est relativement plus élevé que dans la zone Sud. Cette différence dans la zone Sud et la zone Nord de l'Europe n'a pas encore reçu d'explication satisfaisante. Dans les zones intertropicales, la pancréatite chronique est essentiellement liée à la malnutrition. Dans certains pays cependant comme le Brésil, la malnutrition peut s'ajouter à l'alcoolisme comme facteur pathogénique de la pancréatite chronique.

(*) Unité de Recherches de Pathologie Digestive U 31,
46, chemin de la Gaye, 13009 Marseille.

INTER-RELATION
ENTRE RISQUE DE PANCRÉATITE,
DOSE D'ALCOOL
ET RÉGIME ALIMENTAIRE

En 1965, SARLES et coll., avaient déjà montré que la consommation moyenne d'alcool des malades atteints de pancréatite chronique variait entre 150 et 175 g d'alcool pur par jour et qu'elle était associée à un régime significativement plus riche en protides et en lipides que celui des témoins. Des travaux plus récents ont permis de préciser la relation entre le risque de pancréatite chronique et la quantité d'alcool consommé (DURBEC et SARLES, 1977). Le logarithme du risque augmente de manière linéaire en fonction de la quantité moyenne d'alcool consommé par jour. Il ne semble donc pas exister de seuil de toxicité pour l'alcool. Ceci traduit véritablement le fait que dans la population, il existe une série continue de tolérances individuelles à l'alcool depuis les plus basses jusqu'aux plus élevées. Comme il est impossible de préciser le degré de tolérance de l'individu, la consommation d'alcool doit être systématiquement interdite à tous les malades. Le logarithme du risque augmente également de manière linéaire avec la consommation moyenne des protéines, mais l'effet des protéines est plus faible que celui de l'alcool. L'effet des lipides est par contre beaucoup plus complexe, puisqu'il existe un risque minimum avec des régimes de lipides entre 80 et 110 g par jour, alors que le risque est nettement plus élevé avec des régimes hyper mais également hypolipidiques.

La durée moyenne de consommation d'alcool avant les premiers signes de la maladie est d'environ 18 ans pour les hommes et 11 ans pour les femmes. La consommation commence en moyenne, chez les hommes, vers l'âge de 20 ans. En ce qui concerne les cirrhoses, la durée moyenne de consommation d'alcool avant l'apparition des premiers signes de la maladie est de 29 années.

MODIFICATIONS FONCTIONNELLES
INDUITES PAR L'ADMINISTRATION AIGUE
OU LA CONSOMMATION CHRONIQUE
D'ÉTHANOL

Contrairement à ce qui s'observe pour le foie, l'alcool ne semble pas avoir d'effet toxique direct sur la cellule pancréatique. En effet, le pancréas ne métabolise pas l'éthanol car il ne contient pratiquement pas d'activité alcool déshydrogénase. Nous avons également démontré que l'acétaldéhyde, qui est le premier métabolite de l'alcool, ne pouvait pas être rendue responsable des modifications fonctionnelles induites par l'administration de l'alcool.

Des modèles expérimentaux, le chien et le rat, ont permis d'étudier en détail les mécanismes de la pathogénie de la pancréatite alcoolique.

L'administration de 2 g/kg/jour d'éthanol associé à un régime riche en graisses et en protéines induit chez le chien, dès la 6^e semaine, l'apparition de précipités protéiques dans le suc pancréatique collecté par une canule. Après deux années de consommation journalière d'alcool, les biopsies pancréatiques montrent des lésions qui peuvent être comparées au stade de début des pancréatites chroniques calcifiantes humaines : obstruction des canaux par des précipités protéiques dont certains sont calcifiés, atrophie ou au contraire hyperplasie et duplication des canaux, fibrose péricanalaire (SARLES, 1974). L'administration d'éthanol 20 % ad libitum chez des rats induit comme chez le chien des lésions très semblables à celles de la pancréatite alcoolique de l'homme (SARLES et coll., 1971).

Par définition, nous appelons alcoolisme chronique la consommation quotidienne prolongée d'éthanol et au contraire alcoolisme aigu la consommation ou l'administration intraveineuse unique d'éthanol. Les animaux qui reçoivent régulièrement de l'alcool sont appelés animaux alcooliques chroniques.

Il semble impossible d'induire chez le chien ou chez le rat des lésions de pancréatite aiguë par l'administration de grandes quantités d'alcool.

MODIFICATIONS FONCTIONNELLES
DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE
CHEZ LE CHIEN
INDUITES PAR L'ALCOOLISME CHRONIQUE
OU L'ALCOOLISME AIGU

L'injection intraveineuse d'éthanol a un effet opposé selon que cette injection est réalisée chez l'animal normal ou alcoolique. Chez le chien non alcoolique, l'injection intraveineuse d'alcool inhibe fortement la sécrétion d'eau et de bicarbonate et de façon encore plus importante celle des protéines (TISCORNIA et coll., 1973). Cet effet inhibiteur de l'alcool est aboli par l'injection intraveineuse d'atropine, d'un ganglioplégique tel que le pentholinium et est également fortement diminué par la vagotomie. Il semble donc que chez l'animal non alcoolique, l'alcool agit au niveau des noyaux intracrâniens du nerf vague et que cette action inhibitrice est transmise par les fibres inhibitrices du vague.

Chez le chien soumis à un alcoolisme chronique depuis plus d'un an l'administration intraveineuse d'éthanol ne produit plus d'inhibition mais au contraire une augmentation de la sécrétion pancréatique portant essentiellement sur les protéines (TISCORNIA et coll., 1974). Cet effet stimulateur de l'alcool intraveineux est aboli par l'atropine mais n'est pas modifié ni par le pentholinium, ni par la vagotomie. Il semble donc qu'au stade d'alcoolisme chronique, l'injection d'alcool intraveineuse agit au niveau du deutoneurone intrapancréatique du vague en augmentant le tonus cholinergique de la glande.

Il existe des arguments histologiques en faveur de cette hypothèse. L'acétylcholinestérase des terminaisons nerveuses intrapancréatiques est diminuée chez le chien alcoolique chronique alors que la choline acétyl transférase qui synthétise l'acétyl choline est augmentée.

L'alcool agit sur le pancréas non seulement par l'intermédiaire du système cholinergique mais également par l'intermédiaire des hormones gastro-intestinales. La prise orale d'éthanol augmente la libération de gastrine et cet effet est plus marqué chez les chiens alcooliques chroniques. Le même phénomène a été démontré récemment chez l'homme. La gastrine stimule le pancréas de deux manières : il stimule directement la sécrétion des protéines et indirectement la sécrétion d'eau et de bicarbonate par le passage d'acide chlorhydrique dans le duodénum.

A l'inverse de la gastrine, la libération de sécrétine est diminuée chez le chien alcoolique chronique. Par contre, la libération de cholécysto-kinine (CCK) ne semble pas modifiée par la consommation chronique d'éthanol.

La consommation chronique d'alcool semble modifier non seulement la libération des hormones gastro-intestinales mais également la sensibilité du pancréas à ces hormones gastro-intestinales. Après 6 à 14 semaines d'alcoolisme chronique, la sécrétion pancréatique de protéines en réponse à des doses maximales de CCK est significativement augmentée chez le chien alcoolique chronique. Par contre, à la fin de la 2^e année de consommation chronique d'alcool, la réponse sécrétoire protéique est fortement diminuée vraisemblablement du fait de l'insuffisance pancréatique. Au contraire, la sécrétion d'eau et de bicarbonate, en réponse à la sécrétine, est augmentée.

Ce phénomène tardif est expliqué par l'hyperplasie et la duplication de l'épithélium canalaire. Le même phénomène a déjà été décrit chez l'homme par l'équipe de DREILING.

MODIFICATIONS DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE EN RÉPONSE A UN REPAS INDUITES PAR L'ALCOOLISME CHRONIQUE

Chez les animaux alcooliques chroniques, un repas de viande entraîne la sécrétion d'un suc pancréatique moins abondant mais plus concentré en protéines que chez l'animal témoin. L'adjonction d'alcool à un repas chez l'animal témoin ou l'animal alcoolique chronique diminue également le débit d'eau et augmente la concentration de protéines. Tous ces effets se résument à la sécrétion d'un suc pancréatique hyperconcentré en protéines et favorisant la précipitation de protéines dans les canaux pancréatiques.

MODIFICATIONS DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE INDUITES CHEZ LE RAT

Beaucoup de résultats contradictoires obtenus chez le rat sont dus au fait que les expériences sont faites sur des animaux anesthésiés. Or, comme il a été montré chez le chien que les modifications induites par l'alcoolisme chronique étaient en grande partie d'origine nerveuse cholinergique, il est essentiel de réaliser les expériences sur des animaux éveillés. La concentration protéique de suc pancréatique de rat alcoolique chronique depuis 2 ans est significativement supérieure à celle des témoins (SARLES et coll., 1971). L'effet de l'éthanol varie selon le régime. La consommation chronique d'alcool augmente le taux intrapancréatique d'enzymes si le régime est riche en protides et en lipides mais le diminue si le régime est pauvre en protides ou en lipides. De plus, la réponse sécrétoire pancréatique du rat varie fortement avec la durée de l'alcoolisme, ce qui rend la comparaison des résultats obtenus par les différents auteurs souvent difficile. Quoiqu'il en soit, il existe des arguments histologiques en faveur d'un hyperfonctionnement de la cellule acineuse chez le rat alcoolique chronique. Le rat semble de plus très résistant à l'administration d'alcool intraveineux. Seules de très hautes doses qui induisent un coma inhibent la sécrétion pancréatique.

MODIFICATIONS DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE INDUITES PAR L'ÉTHANOL CHEZ L'HOMME

La sécrétion pancréatique collectée soit par tubage duodénal, soit par cathétérisme rétrograde est significativement plus concentrée en protéines chez l'homme alcoolique chronique comparé à des témoins non alcooliques (SAHEL et SARLES, 1978 ; résultats non publiés).

MÉCANISMES DE LA FORMATION DES LÉSIONS PANCRÉATIQUES

De nombreuses expériences réalisées chez l'homme et chez l'animal semblent bien montrer que c'est l'hyperconcentration du suc pancréatique surtout marquée pour la sécrétion basale qui est responsable de la précipitation des protéines dans les canaux. La calcification ultérieure de ces précipités protéiques entraîne des obstacles irréversibles responsables de la fibrose et de l'atrophie de la glande pancréatique. Récemment, notre équipe a pu redissoudre les calculs pancréatiques *in vitro* grâce à du citrate : ces calculs pancréatiques semblent contenir une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 13 000 environ à peu près

pure. Cette glycoprotéine vraisemblablement sécrétée par la cellule acineuse formerait des complexes insolubles avec le calcium qui seraient responsables de la formation de bouchons calcifiés.

FACTEURS POUVANT EXPLIQUER LES VARIATIONS INDIVIDUELLES DE SENSIBILITÉ A L'ALCOOL

Un facteur congénital prédisposant pourrait expliquer que peu de sujets ayant une consommation d'alcool élevée fassent une pancréatite chronique. Il a été montré que le groupe o était plus fréquent dans la pancréatite chronique calcifiante que chez les sujets normaux. Une étude de notre laboratoire a également mis en évidence dans le suc pancréatique de malades atteints de pancréatite chronique calcifiante des concentrations anormales de lactoferrine. Cette protéine se retrouve en faible concentration, dans 6 à 10 % de la population normale. Elle pourrait être le marqueur d'un type sécrétoire particulier favorisant la localisation sur le pancréas des lésions de l'alcool.

CONCLUSION

L'alcoolisme chronique induit chez l'homme et chez l'animal des modifications du tonus cholinergique pancréatique et de la libération des hormones gastro-intestinales qui seraient responsables de la sécrétion d'un suc pancréatique hyperconcentré en protéines. Cette hyperconcentration du suc pancréatique expliquerait la précipitation sous forme de bouchons protéiques qui se calcifiaient ultérieurement. Ces bouchons protéiques calcifiés seraient responsables des lésions de fibrose et d'atrophie de la glande pancréatique. Le traitement est essen-

tiellement préventif et consiste en une suppression totale de l'alcool chez les malades atteints de pancréatite chronique. Des travaux en cours chez l'homme pourraient démontrer que le citrate serait utile pour dissoudre les calculs calcifiés et éviter ainsi les crises récidivantes de pancréatite aiguë.

RÉFÉRENCES

- SARLES H. — Pancreatitis. H. Sarles ed., Symposium de Marseille, Basel, Karger, 1963.
- SARLES H. — An international survey on nutrition and pancreatitis. *Digestion*, 1973, 9, 389-403.
- SARLES H. et coll. — Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. *Gut*, 1965, 6, 545-559.
- DURBEC J. P., SARLES H. et coll. — A multicentric survey on the etiology of pancreatic diseases. II. Relationship between the relative risk of development of chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion*, sous presse.
- SARLES H. — Chronic calcifying pancreatitis. Chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*, 1974, 66, 604-616.
- SARLES H. et coll. — A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and man. *Gut*, 1971, 12, 377-388.
- TISCORNIA O. M., GULLO L., SARLES H. — The inhibition of canine exocrine pancreatic secretion by intravenous ethanol. *Digestion*, 1973, 9, 231-240.
- TISCORNIA O. M., PALASCIANO G., SARLES H. — Effects of chronic ethanol administration on canine exocrine pancreatic secretion. *Digestion*, 1974, 11, 172-182.
- DREILING D. A. et coll. — The hypersecretory states of the pancreas. *Med. Chir. Dig. (Paris)*, 1973, 2, 185.

DISCUSSION

M. VAILLE Charles. — Demande au Dr DEMOI si les effets obtenus par les citrates sur les calculs pancréatiques sont dus à un effet métabolique, au niveau du cycle de Krebs ou si ces effets résultent d'une captation du calcium.

Réponse : Ces effets résultent d'une captation intra-luminale du calcium par le citrate.

AIX-EN-PROVENCE

STATION THERMALE DE LA CIRCULATION VEINEUSE OUVERTE TOUTE L'ANNEE

Varices - Ulcères - Phlébites

HOTEL DES THERMES ***NN

directement relié par ascenseur à l'Etablissement thermal
Documentation gratuite sur demande à
SOCIETE DES THERMES
B.P. 147 - 13602 AIX-EN-PROVENCE - Tél. : (42) 26-01-18

HOTEL DU ROY RENE ****NN

14, bd du Roy René - B.P. 93 - 13603 AIX-EN-PROVENCE
Tél. : (42) 26-03-01 - Téléx : AIXPROV 410888
Prix spéciaux pour curistes - Possibilité demi-pension
Liaison gratuite avec l'Etablissement thermal

CURE D'HIVER sous le SOLEIL DE PROVENCE

TECHNIQUES NOUVELLES D'EXPLORATION MORPHOLOGIQUE DU PANCREAS

H. GOUEROU (*), Ch. DEBRAY (*)

L'exploration du pancréas a bénéficié depuis quelques années, du développement de plusieurs techniques nouvelles : le cathétérisme endoscopique des voies pancréatiques, l'échotomographie et la tomodensitométrie. Ces trois examens ont complètement bouleversé l'abord de la pathologie pancréatique.

I. - LE CATHÉTÉRISME ENDOSCOPIQUE DES VOIES PANCRÉATIQUES

En 1968 Mc CUNE [16] réussit le premier cathétérisme de la papille sous simple contrôle endoscopique. A partir de 1969, sous l'impulsion de l'école japonaise le cathétérisme des voies pancréatiques, devient une technique courante, utilisée ensuite en Europe, puis aux U.S.A. où, en 1976, BILBAO [1] pouvait recenser plus de 10 000 Wirsungographies endoscopiques. A l'heure actuelle le cathétérisme de la grande caroncule est réussi dans plus de 90 % des cas par des endoscopistes entraînés et le cathétérisme sélectif du canal demandé (cholédoque ou canal de Wirsung) est obtenu dans plus de 80 % des cas [2, 3, 4, 10].

Habituellement l'opacification rétrograde des canaux pancréatiques (E.R.C.P.) est un examen simple, dont la réalisation demande environ 20 à 30 mn. Le but recherché est d'obtenir une opacification de la totalité du canal de Wirsung, et des canaux secondaires, mais sans parenchymographie. Il y a en effet une relation certaine entre l'obtention d'une parenchymographie et le risque de pancréatite. L'injection doit donc toujours être faite à pression modérée, et l'opacification doit toujours être contrôlée sous amplificateur de brillance.

Dans les pancréatites l'intérêt de l'E.R.C.P. est double : diagnostique et surtout pré-opératoire. L'intérêt diagnostique ne se discute plus depuis que plusieurs études ont montré que l'E.R.C.P. était l'examen

le plus fiable dans le diagnostic des infections pancréatiques. Cet intérêt diagnostique est évident devant la découverte de modifications morphologiques du canal de Wirsung (dilatation uniforme ou monoliforme, irrégularité de calibre sans dilatation, calculs intracanalaires), ou des canaux secondaires qui apparaissent dilatés, irréguliers, en arbre mort. Il est évident aussi lorsque l'on peut opacifier un faux kyste communiquant avec le canal de Wirsung.

Habituellement l'interprétation des films d'E.R.C.P. est simple. On peut cependant se heurter à deux difficultés.

1) Il existe des pancréatites authentiques, chroniques ou à rechute, dont l'E.R.C.P. est normale (5 à 8 %). Diverses études opératoires et autopsiques ont d'ailleurs démontré qu'il n'y avait pas forcément parallélisme entre les altérations du pancréas et des anomalies des canaux pancréatiques.

2) Il y a des images de « stop » sur le canal de Wirsung, qui peuvent être dues à des arrêts sur calcul ou sur faux kystes et dont le diagnostic avec le cancer du pancréas peut être très difficile. Dans ce cas l'étude cytologique du suc pancréatique pur recueilli par cathétérisme peut aider au diagnostic.

Dans le cancer du pancréas le diagnostic peut être fait exceptionnellement dès la duodénoscopie, lorsque celle-ci permet de découvrir un envahissement de la paroi duodénale. Plus souvent c'est l'E.R.C.P. qui montre des images canalaires majeures : sténose complète ou sténose incomplète, irrégulière avec dilatation d'amont ; rétrécissement progressif et irrégulier du calibre du canal de Wirsung. Plus rarement les lésions sont plus discrètes : grignotage du bord du canal de Wirsung, image d'arrêt sur les canaux secondaires.

Certains cancers du pancréas siégeant à la périphérie de la glande ne modifient pas l'aspect du canal de Wirsung, ils ne se traduiraient que par une lacune au sein d'une parenchymographie, laquelle nous l'avons dit ne doit plus être recherchée. Dans ces cas difficiles, l'étude cytologique du suc pancréatique prélevé *in situ*, prend tout son intérêt.

Les complications de l'E.R.C.P. ont fait l'objet de nombreux rapports. Les accidents biliaires et pan-

(*) Chaire de Clinique des Maladies de l'Appareil digestif, Hôpital Bichat, 170, boulevard Ney, Paris-18^e.

créatiques ont été notés dans deux à trois p. cent des examens, avec une mortalité de 0,1 à 0,2 %. Il s'agit surtout de surinfection biliaire qui ne survient qu'en cas d'obstacles, surtout néoplasiques, sur la voie biliaire principale. Pour le pancréas deux risques sont à craindre, la survenue d'une poussée de pancréatite et la surinfection d'un faux kyste.

L'élévation transitoire de l'amylasémie est fréquente après E.R.C.P. Elle n'a pas de suite. La survenue d'une véritable pancréatite aiguë est rare, le risque est considérablement amoindri si on limite le volume et la pression d'injection du produit de contraste de manière à éviter l'opacification des acini.

Le deuxième risque est la surinfection d'un faux kyste pancréatique. Mais aujourd'hui ces faux kystes sont le plus souvent reconnus en échotomographie et, dans ces cas, ou bien l'E.R.C.P. n'est pas nécessaire, ou bien n'est réalisé qu'en pré-opératoire immédiat.

Ainsi, à l'aide de quelques précautions simples (pression d'injection réduite, dérivation rapide d'un faux kyste éventuel), on réduit considérablement le risque des accidents. Si nous avons eu cinq complications pancréatiques au cours des 400 premiers cathétérismes, nous n'en avons observé qu'un seul au cours des 800 derniers.

II. - L'ÉTUDE DU SUC PANCRÉATIQUE PUR

Le tubage duodénal après stimulation pancréatique est un excellent moyen d'exploration fonctionnelle du pancréas exocrine. Mais il se heurte à plusieurs critiques, liées entre autres à la contamination du liquide pancréatique par les sécrétions gastro-duodénobiliaires et à la déperdition jéjunale du suc, c'est ce qui a incité plusieurs équipes à étudier le suc pancréatique pur [5, 8, 18].

Après mise en place d'un cathéter dans le canal de Wirsung, la stimulation pancréatique est obtenue par l'administration intraveineuse de sécrétine et de céroléine soit en injection rapide et unique, soit en perfusion. Le suc recueilli par aspiration permanente ou par siphonage est pur, eau de roche. Son débit normal varie de 1,5 à 5 ml par mn selon les sujets et les protocoles de stimulation pancréatique utilisés.

La concentration maximale en bicarbonate est normalement comprise entre 115 et 140 mEq/l ; elle est en moyenne supérieure de 30 mEq à celle obtenue par tubage duodénal chez le même sujet. Il reste encore à démontrer que ces tubages pancréatiques *in situ* ont une meilleure valeur de discrimination que le tubage duodénal habituel plus simple. Par ailleurs, le fibroscopie doit rester en place tout le temps du prélèvement, ce qui rend l'examen fastidieux pour le patient. Quoiqu'il en soit, la possibilité

d'obtenir chez l'homme du suc pancréatique pur, devrait amener à une meilleure connaissance de la physiologie pancréatique et à la découverte de nouveaux paramètres diagnostiques.

L'aspiration du suc pancréatique, soit directement, soit après brossage canalaire, permet le cytodiagnostic. ENDO [7] a reconnu des cellules néoplasiques dans 22 cancers du pancréas sur 29 (76 %). Les résultats sont moins bons pour HATFIELD [12] (14 cas positifs sur 26 : 54 %), dans les cancers de la tête, les résultats sont plus souvent positifs que dans ceux du corps ou de la queue.

Les concentrations d'antigène carcino-embryonnaire dans le suc pancréatique varient significativement chez les sujets normaux et chez les malades. Mais il existe un chevauchement important des concentrations obtenues dans les pancréatites chroniques et les cancers.

En définitive, les résultats obtenus jusqu'ici dans l'étude du suc pancréatique pur, bien qu'encore partiels, incitent à poursuivre les études. Le but à atteindre serait de combiner en un seul examen, l'étude morphologique, cytologique et fonctionnelle du pancréas.

III. - L'ÉCHOTOMOGRAPHIE PANCRÉATIQUE

L'échotomographie pancréatique a le mérite d'être un examen parfaitement anodin, totalement indolore pour le patient et pouvant être répété à volonté sans risque. Des progrès considérables ont été effectués qui complètent l'échotomographie à balayage manuel, d'une part par l'échelle des gris et d'autre part par le balayage automatique qui facilite le repérage vasculaire. Le repérage échotomographique de la zone pancréatique nécessite des repères vasculaires précis. Avec les appareils à échelle des gris, ces repères sont essentiellement constitués sagittallement par l'aorte, la veine cave inférieure et le pédicule mésentérique en arrière, transversalement au-dessus du pancréas par la veine splénique et en arrière du pancréas par les pédicules rénaux droit et gauche.

En échelle des gris un pancréas normal a une structure échogène sensiblement voisine de celle des organes environnants. Il est donc parfois difficile de le délimiter de façon précise. L'examen de la portion caudale est particulièrement difficile du fait de la présence d'air dans le corps gastrique. Il est souvent préférable d'examiner la queue du pancréas en mettant le malade en décubitus ventral.

Dans le cancer du pancréas on note habituellement une structure moins échogène que la normale, avec une répartition hétérogène des échos, une augmentation de volume de la glande en général localisée à un segment, des contours antérieurs nets, mais irréguliers, alors que les contours postérieurs sont souvent atténués. Le diagnostic peut être rendu plus

facile par la coexistence de métastases hépatiques et, surtout, dans le cancer de la tête du pancréas, par la découverte d'une grosse vésicule.

Dans les pancréatites aiguës et subaiguës la glande est augmentée de volume, habituellement de façon globale. Elle est moins échogène que normalement. Des échos apparaissent de manière irrégulière lorsque l'on augmente l'intensité des ultrasons. Ces aspects correspondent au type III décrit par WEILL.

L'échotomographie des pancréatites chroniques est difficile à schématiser. En effet, le volume pancréatique est variable d'un malade à l'autre ; les échos sont nombreux, larges, souvent denses, disposés de façon irrégulière. Cette échostructure hétérogène plus facile à apprécier en échelle des gris, s'apparente souvent à celle des pancréatites aiguës précédemment décrites, peut être parce que nombre de ces pancréatites chroniques ont été examinées dans les suites rapprochées de poussées de pancréatites récurrentes.

Les faux kystes du pancréas se traduisent par une zone arrondie, à bords nets, parfaitement transsoniques, et le restant à forte amplification des échos. Il y a habituellement un renforcement des échos du contour postérieur. Le tracé échotomographique A montre sur toute l'épaisseur du kyste une zone franchement linéaire totalement vide d'échos, limitée par des pics d'entrée et de sortie très nets. Mais le diagnostic de faux kyste peut être parfois difficile.

— lorsque la cavité contient des débris nécrotiques échogènes ; en ces cas le renforcement des contours postérieurs garde une bonne valeur ;

— lorsque le faux kyste siège à distance de la zone pancréatique ; il peut être alors difficile de rattacher cette masse liquidienne à son origine ;

— enfin les faux kystes de moins de 1 cm et demi de diamètre peuvent échapper à l'échotomographie.

Nous avons pu chiffrer les résultats de l'échotomographie pancréatique, dans une étude rétrospective portant sur nos 712 premières échotomographies du pancréas, parmi lesquelles nous avons retenu 797 dossiers répondant à des critères sérieux de certitude diagnostique et comprenant 368 pancréas normaux et 227 pancréatopathies. Nous retenons entre autres de cette étude que l'échotomographie et l'E.R.C.P. se complètent d'excellente façon. Sur nos 227 pancréatopathies, vues en échotomographie, 72 ont également subi une E.R.C.P. Celle-ci a donné un diagnostic exact dans 70,8 % des cas (ce taux s'élève à 86,4 % si l'on tient compte que des E.R.C.P. réussies). Chez ces 72 malades l'échotomographie a permis un diagnostic exact dans 44 cas, soit 61,1 %. Si l'on tient compte des diagnostics exacts obtenus en associant les deux méthodes, l'efficacité diagnostique monte à 63 cas sur 72, soit 87 %, même en tenant compte des échecs de chacune des deux méthodes. Le pourcentage de diagnostics ainsi obtenu par l'E.R.C.P. et l'échotomographie est significativement meilleur qu'avec l'E.R.C.P. seul ($P < 0,05$).

Par contre l'association échotomographie et artériographie s'est révélée dans cette même étude beaucoup moins performante.

En définitive, l'inocuité de l'échotomographie, sa bonne efficacité diagnostique, autorisent à la placer dans l'échelle des investigations diagnostiques, comme le premier examen morphologique, dès la fin de l'étape clinique. Elle devient ainsi la plaque tournante de l'examen pancréatique. En fonction de ces résultats, on pourra ou non compléter les examens par les diverses méthodes d'étude fonctionnelle et morphologique du pancréas, et en particulier par l'E.R.C.P. qui a deux avantages, d'une part parmi la batterie des examens, c'est elle dont l'efficacité diagnostique est la plus grande ; d'autre part, elle complète les résultats de l'échotomographie. Celle-ci donne une image des contours de la glande et la densité du parenchyme, alors que l'E.R.C.P. permet l'analyse des canaux pancréatiques.

IV. — LA TOMODENSITOMÉTRIE PANCRÉATIQUE

La tomodensitométrie pancréatique se révèle également être une méthode non dangereuse et d'efficacité diagnostique indiscutable. Outre l'exploration du pancréas, elle permet également une bonne détection des métastases éventuelles. Sa répétition est également facile. Les clichés des tomodensitométries ont l'avantage de pouvoir être lus et interprétés par le médecin traitant, alors que la lecture d'une échotomographie est bien souvent réservée, pour le moment, aux seuls spécialistes. Les études de SHEEDY et de STANLEY parues en 1977, permettent déjà d'affirmer que la tomodensitométrie a une excellente efficacité diagnostique. Il existe cependant un inconvénient majeur lié à la fréquence des faux positifs qui dans ces deux études sont évalués à plus de 10 % ; ceci est peut être lié au fait qu'il s'agit là d'une méthode nouvelle, dont la sémiologie n'est pas encore parfaitement codifiée. Par ailleurs, il faut tenir compte en permanence des variations fréquentes des épaisseurs et des dimensions du pancréas d'un sujet à l'autre. LEVITT insiste, lui, sur la complémentarité de la tomodensitométrie et de l'échotomographie dans l'étude du pancréas. L'échotomographie est très difficile à interpréter chez le sujet obèse, ou lorsqu'il existe des interpositions gazeuses. La tomodensitométrie n'a pas ces inconvénients, elle est par contre plus difficile à interpréter chez les cachectiques.

En définitive, nous pensons qu'il convient de distinguer trois ordres de pancréatopathies.

Dans nombre de cas le diagnostic de l'affection pancréatique est assez facile par la clinique et par quelques méthodes simples.

Dans d'autres cas reconnaître la pancréatopathie est beaucoup plus difficile ; on devra alors choisir en fonction de la clinique, la méthode d'exploration

pancréatique la plus simple, la moins douloureuse, et la moins onéreuse pour la collectivité. L'échotomographie occupe donc la première place. En cas d'échec ou en cas d'examen douteux, il faudra recourir à la tomodensitométrie. Ces deux méthodes d'exploration externe anodines, peuvent, lorsque le doute diagnostique persiste ou à titre de bilan pré-opératoire être associées à l'endoscopie rétrograde des voies pancréatiques. L'association de ces trois méthodes permet la détection des affections pancréatiques dans plus de 90 % des cas.

Mais il reste le problème le plus difficile, celui du dépistage précoce des affections pancréatiques. Aujourd'hui en effet, la plupart des pancréatopathies, ne sont reconnues que beaucoup trop tard. Il en est ainsi du cancer du pancréas. Dans ce domaine on doit reconnaître qu'un test simple de dépistage, probablement biochimique, reste encore à trouver.

[Clinique des Maladies de l'Appareil Digestif.
Service de Gastroentérologie A, Hôpital
Bichat, 170, boulevard Ney, 75877 Paris,
Cedex 18].

BIBLIOGRAPHIE

1. BILBAO M. K., DOTTER C. T., LEE T. G., KATON R. M. — Complications of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (E.R.C.P.). A study of 10 000 cases. *Gastro-enterol.*, 1976, 70, 314-320.
2. CLASSEN M., KOCH H., FRUHMORGEN P., GRABNER W., DEMLING I. — Results of retrograde pancreaticography. *Acta gastro-enterologica Japonica*, 1972, 7, 131-136.
3. COTTON P. B. — Cannulation of the papilla of Vater by endoscopy and retrograde cholangiopancreatography (E.R.C.P.). *Gut*, 1972, 13, 1014-1025.
4. COTTON P. B. — Progress report (E.R.C.P.). *Gut*, 1977, 18, 316-341.
5. CREMER M., ROBBERECHT P., TOUSSAINT J., JACOBS W. — La sécrétion pancréatique pure chez l'homme. *Endosc. dig.*, 1976, 1, 117-127.
6. DOUBILET H., POPPEL M. H., MULHOLLAND J. H. — Pancreatology. Techniques, principles and observations. *Radiology*, 1955, 64, 325-339.
7. ENDO Y., MORII T., TAMURA H., OKUDA S. — Cytodiagnosis of pancreatic malignant tumors by aspiration under direct vision, using a duodenal fibroscope. *Gastroenterology*, 1974, 67, 944-951.
8. ESCOURROU J., FREXINOS J., LOUIS A., CHERKAOUI M., RIBET A. — Étude comparative de la sécrétion pancréatique par cathétérisme du canal de Wirsung et par tubage duodénal sous la même stimulation par sécrétine et céroléine. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1977, 1, 404.
9. FONTANA G., BOLONDI L., CONTI M., PLICCHI G., GULLO L., CALETTI G. C., LABO G. — An evaluation of echography in the diagnosis of pancreatic disease. *Gut*, 1976, 17, 228-234.
10. GULBIS A., CREMER M., ENGELHOLM L. — La cholangiographie et la wirsungographie endoscopique. *Acta Endoscop.-radiocinematogr.*, 1972, 2, 78-80.
11. HABER L., FREIMANIS A. K., ASHER W. M. — Demonstration and dimensional analysis of the normal pancreas with gray scale echography. *Am. J. Roentgenol.*, 1976, 126, 624-628.

12. HATFIELD A. R. W., SMITHIES A., WILKINS R., LEVI A. J. — Assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (E.R.C.P.) and pure pancreatic juice cytology in patients with pancreatic disease. *Gut*, 1976, 17, 14-21.
13. HEULLY F., GAUCHER P., LAURENT J., VICARI F., FAYS J., BIGARD M.-A., JEANPIERRE R. — La duodénoscopie et le cathétérisme des voies biliaires et pancréatiques. *Nouv. Presse Méd.*, 1972, 1, 131-138.
14. KAWANISCHI H., SELL J. E., POLLARD H. M. — Combined endoscopic pancreatic fluid collection and retrograde pancreatography. *Gastroenterol.*, 1975, 68, 1033.
15. LÉGER L. — L'exploration radio-chirurgicale du pancréas et le drainage transpapillaire du Wirsung. *J. Chir.*, 1952, 68, 518-536.
16. MCCUNE W. S., SHORB P. E., MOSCOWITZ H. — Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater. A preliminary report. *Ann. Surg.*, 1968, 167, 752-756.
17. OR I. — Fiber duodenoscopy and endoscopic pancreaticholangiography. *Gastro-intest. end.*, 1970, 17, 59-62.
18. RIBET A., DUFFAUT M., VAYSSE N., LAVAL J. — Intérêt de la céroléine en perfusion dans l'exploration fonctionnelle du pancréas exocrine. *Arch. Franc. Mal. App. Dig.*, 1972, 61, 541-548.
19. WALLS W. J., GONZALES G., MARTIN N. L., TEMPLETON A. W. — B scan ultrasound evaluation of the pancreas. *Radiology*, 1975, 114, 127-134.
20. WEILL F., BOURGOIN A., EISENSCHER A., AUCANT D. — Le diagnostic ultra-somore des affections pancréatiques. Une tentative d'approche rationnelle fondée sur l'analyse de 260 observations contrôlées. *J. Radiol. Electrol.*, 1975, 10, 673-683.

station thermale et climatique
agréeé Sécurité Sociale

St gervais
les
bains
au pied
du Mont
Blanc
allergies de la peau
voies respiratoires
supérieures - séquelles
cicatricielles des brûlures
eczémas - acnés - prurits
nez - gorge - oreilles
Saison : MAI - SEPTEMBRE
Inscription obligatoire, écrire :
thermes 74190 le fayet - bp 20

affiliés au Syndicat national des
Etablissements thermaux de France

TRAITEMENT MEDICAL DE LA PANCREATITE CHRONIQUE ALCOOLIQUE

J. GASTARD
(Rennes)

Deux notions préliminaires :

- importance et irréversibilité des lésions anatomiques dès la reconnaissance de la pancréatite expliquant le peu d'efficacité du traitement médical sur la maladie elle-même ;
- chronicité de la pancréatite évoluant des dizaines d'années et entraînant des situations cliniques diverses auxquelles le médecin doit adapter ses prescriptions thérapeutiques.

PREMIÈRE SITUATION : AUCUN TROUBLE

La poussée douloureuse qui a permis de reconnaître la pancréatite a disparu. Le malade ne souffre plus et conserve un transit intestinal régulier. Les urines ne contiennent pas de sucre et la stéatorrhée reste inférieure à 5 g par jour. Les prescriptions sont avant tout diététiques et très peu médicamenteuses.

1) Diététique

Trois erreurs sont propres au malade de nos régions : une forte consommation alcoolique (moy. 129 g d'alcool absolu par jour), une ration calorique alimentaire trop importante (moy. 3 662 c/24 h), un apport élevé de lipides (166 g/24 h). Le médecin doit expliquer ces erreurs au malade et lui indiquer la manière de les corriger : abstention totale des boissons alcoolisées, régime alimentaire apportant 2 100 à 2 500 calories, 60 g de lipides avec 120 g de protides et 300 à 350 g de glucides.

Les difficultés rencontrées dans l'observance rigoureuse et prolongée de ces conseils diététiques sont de trois ordres :

— la perte de liberté du malade vis-à-vis de l'alcool. 40 % seulement deviennent abstinents, 30 % sont tempérants (< 99 ml alcool/24 h), 30 % restent des buveurs (100-199 ml d'alcool 18 %, 200 ml et au-dessus 12 %). Afin de réduire le pourcentage de ces échecs, le médecin doit préciser au mieux le mécanisme de l'appétence pour l'alcool chez son malade, le revoir régulièrement, lui montrer sa disponibilité et sa compréhension, même en cas d'échec, s'aider

de sa famille, du milieu professionnel et éventuellement des Mouvements d'Anciens Buveurs.

— L'ignorance du malade en matière de nutrition. La modification de certaines habitudes alimentaires, en particulier des « casse-croûtes » riches en beurre et charcuterie, entraîne certes une diminution de la consommation lipidique mais souvent le malade estime mal sa ration quotidienne ou commet des erreurs de bonne foi. Le médecin, préoccupé du sevrage en alcool, néglige le contrôle de cet apport lipidique. L'aide de la diététicienne devient indispensable pour obtenir une ration de 60 g de lipides : elle doit faire le point à ce sujet régulièrement avec le malade et sa femme.

— L'évolution de la pancréatite. Ne souffrant plus, le malade se croit guéri et risque d'abandonner son régime alimentaire au bout de quelques mois ou années. A l'inverse, la réapparition de crises douloureuses le conduit par déception au même arrêt de ses précautions diététiques. Afin de prévenir ces abandons, le médecin doit informer son malade de la possibilité de rechutes, malgré le sevrage et lui souligner le bénéfice à long terme apporté de toute façon par le régime, seule manière de diminuer la dénutrition, les lésions vasculaires, la cirrhose et ainsi la mortalité.

2) Médicaments

Faut-il systématiquement prescrire un extrait pancréatique afin de corriger une insuffisance enzymatique mineure, favoriser la sécrétion d'insuline ou diminuer le risque d'athérosclérose ? Aucun travail ne permet actuellement de prévoir le bien-fondé de cette éventuelle prescription systématique.

La prise régulière d'un anticholinergique corrigerait-elle les effets de l'action excitante de l'alcool au niveau des ganglions intrapancréatiques du vague bien montrée par les études expérimentales animales (H. SARLES) ? Il s'agit d'une hypothèse de travail encore à l'étude.

3) Cure thermale

— Données expérimentales recueillies chez le rat (LA TOUR).

L'eau de Vichy Grande Grille est active : elle augmente la sécrétion pancréatique externe et diminue la concentration en protéines. Elle modifie de façon variable les excitants de la sécrétion pancréatique. Elle augmente les effets du Vibtil, Labrodax, Micerène, 2 Déoxyglucose et seulement l'action hydratique de l'insuline. Elle accroît la sécrétion des protides lors de la stimulation par la sécrétine. Elle ne modifie pas l'action de la caféine ou de l'acétylcholine et réduit l'action excitante de l'Adrénaline.

— Mécanisme. Cette action est propre à l'eau de Vichy car une solution équimoléculaire de bicarbonate de sodium n'a aucun effet — Le lieu de cette action n'est pas connu : ganglions intracrâniens du vague ?

— Indication. Ces données expérimentales animales inciteraient à conseiller la cure thermale à Vichy dans les pancréatites peu douloureuses, à canaux libres, surtout s'il existe un déficit modéré de la sécrétion externe afin de voir si elles sont applicables à l'homme malade.

DEUXIÈME SITUATION : RÉVEIL DE LA PANCRÉATITE

1) Reprise des douleurs

1) Combien de malades recommencent à souffrir et quelle est la durée des périodes d'accalmie ?

Les tableaux I et II soulignent que tout malade atteint de pancréatite a 2 chances sur 3 de continuer à souffrir de sa maladie pendant des dizaines d'années avec toutefois une diminution de fréquence des fortes crises douloureuses.

Les accalmies spontanées de une à plusieurs années ne sont pas rares (tableau III) surtout les premières années et doivent inciter le médecin à attendre longtemps avant d'affirmer à son malade qu'il ne souffrira plus.

Les interventions chirurgicales souvent pratiquées au cours de l'évolution n'évitent pas non plus la possibilité de récidive douloureuse. Tout opéré a 1 chance sur 2 de recommencer à souffrir après une pancréatectomie gauche ou une anastomose wirsungo-jéjunale et 1 chance sur 5 après une duodéno-pancréatectomie. Les douleurs seront plus violentes qu'avant l'intervention dans le quart des cas.

2) Problèmes diagnostiques posés par la réapparition de douleurs chez un opéré ?

Certes, il peut s'agir d'une reprise de la pancréatite dont il faut préciser la cause éventuelle (non-observance de la diététique) et le mécanisme (pancréatite elle-même, complication telle un faux kyste ou une sténose duodénale...), mais le médecin ne doit pas oublier la possibilité de douleurs liées à l'acte opératoire (sténose de l'anastomose pancréatique ou biliaire, occlusion sur bride, ulcère peptique), ou

TABLEAU I

254 cas	%	DURÉE D'ÉVOLUTION (ans)			
		0-4	5-9	10-14	15-19
Aucune douleur	16,6	32,9	34,5	32,2	
Douleurs (Nombre jours/an)					
10 jours	23,2	19,1	20,8	26	
10-29 jours	19,0	18,7	20	18,7	
2 mois	18,0	10,3	9,6	5,2	
3-4 mois	9,5	5,6	3,2	4,1	
5 mois et	12,3	10,8	9,2	12,5	
Décès	1,1	2,3	2,4	1,0	
Total %	100,0	100,0	100,0	100,0	

TABLEAU II

254 cas	%	DURÉE D'ÉVOLUTION (ans)			
		0-4	5-9	10-14	15-19
Douleurs intensité +++	49,3	44,4	40,1	29,2	
intensité ++	32,2	35,0	38,2	44,6	
intensité	18,4	20,8	21,6	26,1	
Total %	100,0	100,0	100,0	100,0	

TABLEAU III

254 cas	%	DURÉE D'ÉVOLUTION (ans)			
		0-4	5-9	10-14	15-19
Fréquence des rémissions %	22,4	13,4	2,4	6,2	
Durée des rémissions					
1 an, cas	14	9		1	
2 ans, cas	11	5	1	1	
3 ans, cas	10	2			
4 ans, cas	3	3			
5 ans, cas	0	1			
6 à 9 ans, cas	7	1			
10 ans et	2				

à une autre affection (lithiase biliaire, cancer du pancréas, artérite mésentérique supérieure, cancer du côlon gauche...). Des examens complémentaires s'avèrent donc indispensables : cholangiographie, radiographies de l'estomac, du grêle et du côlon, fibroscopie gastro-duodénale, échographie, éventuellement wirsungographie et aortographie.

3) *La thérapeutique est fonction du diagnostic.*

a) *le pancréas est seul en cause*

- si les douleurs sont rares et peu intenses, l'on se contente de la poursuite rigoureuse du régime et des antalgiques en espérant que la pancréatite s'éteindra au fil des années ;
- si les douleurs deviennent insupportables et durables, l'on discute une intervention.

b) *la cause est extra-pancréatique : le traitement est fonction de la lésion : section de bride, dérivation biliaire ou gastrique.*

3) **Ictère - Hémorragie - Ascite**

1) *Ictère.*

Son mécanisme doit être précisé : hépatite d'inoculation, ictere cholestatique secondaire à la pancréatite ou à une sténose de l'anastomose bilio-digestive, poussée d'hépatite alcoolique. Le traitement est médical ou chirurgical selon ces éventualités.

2) *Hémorragie.*

Son mécanisme doit être précisé : gastrite médicamenteuse à l'aspirine, pancréatite (faux kyste érodant la paroi gastrique ou entraînant une hypertension portale segmentaire, wirsungorragie), ulcère peptique varices cirrhotiques. Le traitement s'adapte à ces diverses causes.

3) *Ascite.*

Son mécanisme doit être précisé : ascite pancréatique ou cirrhotique. Le traitement est médical (cirrhotique) ou chirurgical (pancréatique).

TROISIÈME SITUATION :
APPARITION D'UNE INSUFFISANCE
PANCRÉATIQUE

Le médecin découvre chez son malade une insuffisance pancréatique externe (maldigestion) ou interne (diabète), ou le revoit à l'occasion d'une situation plus complexe (dénutrition).

1) **Insuffisance pancréatique externe**

1) *Comment la reconnaître ?*

a) L'absence de diarrhée clinique ne permet pas d'écartier une insuffisance pancréatique externe. Le dosage systématique de la stéatorrhée des 24 heures est seul capable de la dépister.

b) Diarrhée et stéatorrhée peuvent relever d'une cause autre qu'une insuffisance pancréatique : accélération du transit, jéjunite infectieuse, ou parasitaire (lambliaise), malabsorption par lésions villositaires du grêle.

c) En pratique, le médecin dépiste l'insuffisance

pancréatique sur un dosage systématique tous les 4 mois de la stéatorrhée des 24 heures. Si celle-ci ne répond pas au traitement par l'extrait pancréatique, il doit s'assurer que d'autres facteurs ne sont pas en cause et pratiquer alors des examens complémentaires : dosage des enzymes pancréatiques fécalogramme de Trémolières, radiographie gastro-jéuno-ileale, épreuves fonctionnelles d'absorption (D Xylose, vitamine B12), biopsie du grêle, bactériologie intestinale, recherche de parasites dans les selles.

2) *Quelle est sa fréquence ?*

La fréquence est mal connue : 40 % dès les premières années ? Les exérèses chirurgicales aggravent souvent le déficit sécrétoire externe.

3) *Le traitement.*

Il comporte le régime alimentaire, l'opothérapie substitutive et la correction des facteurs aggravants.

a) Le régime alimentaire est établi sur la base de 100 g de protides, 70 g de lipides et 350 g de glucides apportant théoriquement 2 500 calories en sachant que l'apport réel dépend de la quantité absorbée après correction de la fuite lipidique (15 à 35 g/24 h) et protidique (4 à 6 g N/24 h) par les extraits pancréatiques.

Il est conseillé de conserver le beurre cru (30 g), d'utiliser les viandes ou poissons peu gras, le lait demi-écrémé ou écrémé, les fromages maigres. L'emploi de triglycérides à chaîne moyenne (Liprocil) peut rendre service à condition de les introduire progressivement et à doses fractionnées dans l'alimentation (30 à 50 g par 24 heures). Il faut les utiliser prudemment chez le cirrhotique et s'en abstenir en cas de diabète.

b) *L'opothérapie substitutive.*

— Le médecin dispose d'extraits de pancréas d'animaux ou des lipases d'origine fongique. La richesse en enzymes, la résistance de celles-ci aux attaques de la salive et du suc gastrique, leur libération en quantité suffisante dès l'arrivée dans le duodénum varient considérablement selon les marques et même selon les lots au sein de la même marque.

— Ces produits doivent être absorbés au cours de chaque repas en évitant de les mélanger à des liquides chauds. La dose est fixée empiriquement en fonction de la correction de la stéatorrhée. Elle est modifiée en fonction des variations de la maldigestion induites par les poussées et les émissions spontanées de la pancréatite.

— L'efficacité de l'opothérapie est appréciée au bout de 2 à 3 mois en se basant sur le poids du malade et les selles (volume, stéatorrhée et créatorrhée des 24 heures). La correction de l'insuffisance pancréatique est souvent incomplète et dissociée : par exemple, la prise d'Eurobiol* diminue le volume des

selles de 23 à 63 %, la stéatorrhée de 28 à 75 %, la fuite azotée de 10 à 62 % (Sategna-Guidetti). L'échec de la correction doit inciter le médecin à en rechercher la cause : erreur du malade (posologie trop faible par utilisation de comprimés à 0,25 g ou de sachets à 0,80 g au lieu des flacons prescrits de 4 g d'Eurobiol, prise discontinue...), inactivation du produit par un suc gastrique trop acide (ajouter 5 g de bicarbonate de sodium au cours des repas ou du Tagamet*), surinfection duodéno-jéjunale (cure de désinfectants : salazosulfapyridine, ampicilline ou d'antiparasitaires : méttronidazole...).

2) Insuffisance pancréatique interne

1) Comment reconnaître le diabète ?

Il ne faut pas compter sur les signes cliniques de diabète : 8,5 % de nos malades diabétiques se sont plaints d'une polydypsie avec polyurie. S'il ne veut pas la méconnaître, le médecin doit chercher la présence de sucre dans les urines des 24 heures tous les 2 mois systématiquement et lors de chaque poussée douloureuse.

2) Quelle est la fréquence ?

Le diabète est fréquent : 19,7 % dès les premières années, 36 % à la dixième année d'évolution. Il est plus fréquent ou aggravé après pancréatectomie gauche, plus rare ou peu modifié après duodéno-pancréatectomie et non influencé par les dérivations. Rencontré chez 70 % des malades porteurs d'une stéatorrhée, il peut apparaître en son absence et inversement.

3) Traitement.

a) La pathogénie des troubles de la glycérégulation n'est pas univoque : diabète insulinoprive le plus souvent, mauvaise utilisation périphérique du glucose, altération des fonctions hépatiques ou sécrétion anormale de glucagon.

b) Le choix des moyens reste empirique. Le régime restrictif en hydrates de carbone (250 g) est d'abord essayé. S'il reste insuffisant, on utilise les sulfamides hypoglycémiants isolés ou en association avec les biguanides. En cas d'échec, l'on recourt à l'insuline, de préférence en 2 injections à des doses variables (moy. 38 unités d'insuline ordinaire avec des variations de 31 à 100 unités).

c) Des incidents sont possibles en cours d'évolution :

- fluctuations du diabète en rapport avec les poussées de la maladie et l'état nutritionnel, pouvant même parfois conduire à l'arrêt des médications pendant une à quelques années ;
- apparition d'une acidocétose (20 %) et exceptionnellement d'un coma hyperacidocétosique ;

- survenue de malaises hypoglycémiques (31 %) pouvant aller jusqu'au coma et occasionner la mort (3 % des décès). Ces hypoglycémies relèvent de mécanismes divers : indiscipline du malade, arrêt de toute alimentation lors d'une poussée douloureuse, hyperinsulinisme secondaire à une hyperplasie insulaire, sécrétion variable de glucagon ;
- découverte de lésions dégénératives : neuropathie (en les distinguant des polynévrites liées directement à l'alcool), microangiopathies intéressant particulièrement le rein ou la rétine et apparaissant 7 à 9 ans après le diabète.

3) Dénutrition

Ne souffrant plus, le malade néglige souvent de revenir en consultation et il n'est pas rare que le médecin le revoit après des mois d'absence, dans un état de dénutrition intense (28 % des pancréatites après 10 ans d'évolution). Elle est très grave : elle représente un des modes de mourir (35 %). L'on ne saurait trop insister sur l'importance de son dépistage précoce grâce à une surveillance régulière de toute pancréatite.

Son mécanisme complexe demande à être analysé : carence d'apports alimentaires, reprise de l'alcoolisme avec pourcentage élevé des calories alcooliques, insuffisance pancréatique externe méconnue ou mal traitée, diabète ignoré ou mal équilibré, gastrite ou jéjunite infectieuse, parasitose, cirrhose, tuberculose...

Le traitement tente de corriger les divers facteurs en cause : ration alimentaire équilibrée, extrait pancréatique, insuline, antibiotiques ou antiparasitaires. Il peut être indispensable au départ de recourir pendant quelques semaines à l'alimentation parentérale.

QUATRIÈME SITUATION : AUTRES MANIFESTATIONS

Le malade du fait de sa pancréatite, de son alcoolisme et de ses erreurs alimentaires antérieures est particulièrement menacé de lésions hépatiques, artérielles et infectieuses.

1) Lésions hépatiques

1) *L'état du foie est variable selon les sujets :* normal (37,5 %), portite (12,5 %), hépatite (21,8 %), fibrose (15,6 %), cirrhose (9,7 %).

2) *Comme dans tous les foies alcooliques,* l'évolution est difficile à prévoir.

Le sevrage a sûrement un rôle favorable. Toutefois, malgré une abstinence rigoureuse, l'hépatite peut persister ou même évoluer vers la cirrhose. Nous

notons par exemple une diminution de la clearance de la B.S.P. chez 55 % des buveurs persistants mais également chez 25 % des abstinents.

D'autres facteurs (nutritionnels, glucagon...) doivent également jouer et expliquent sans doute la fréquence plus grande de la cirrhose après les exérèses pancréatiques et leur évolution plus rapide après les pancréatectomies droites qu'après les gauches. La gravité de cette atteinte hépatique est certaine. La cirrhose est une des causes fréquentes (27 %) de mort dans un délai variant de quelques mois à quelques années.

2) Lésions artérielles

Les manifestations cliniques cardio-vasculaires ne sont pas rares au cours de l'évolution des pancréatites : artérite 11 %, coronopathie 2,3 %. Elles vont représenter 7 % des causes de décès de l'opéré.

Leur mécanisme est discuté : apport trop élevé de lipides alimentaires (moy. 239 g), tabagisme (moy. 19 cig./24 h, > 20 cig./24 h chez 46 % des malades), alcoolisme, décharges enzymatiques pancréatiques (élastase, trypsine...), hypo-insulinémie...

Ces lésions doivent être recherchées systématiquement (pouls périphérique, oscillométrie, ECG, F.O., artériographie) et sont pour le malade une incitation de plus à suivre son traitement (suppression de l'alcool et du tabac, régime hypolipidique, extrait pancréatique).

3) Infections

Le médecin ne doit jamais négliger la recherche d'une infection, en particulier d'une tuberculose.

CONCLUSIONS

1) La pancréatite est une maladie invalidante - Les récidives douloureuses, le diabète, la dénutrition, les interventions chirurgicales parfois multiples, les désordres hépatiques ou artériels associés sont responsables souvent chez ces hommes jeunes de désinsertion professionnelle aux graves conséquences familiales (tableau IV).

2) Une surveillance régulière et systématique est indispensable - Elle permet au médecin d'informer le malade des risques encourus, de corriger les erreurs alimentaires poursuivies, de dépister précocement et de traiter efficacement les complications viscérales pancréatiques, hépatiques et vasculaires. Ceci implique pour le malade la nécessité de revoir systématiquement son médecin : tous les 2 mois consultation et recherche d'une glycosurie, tous les 6 mois dosage de la stéatorrhée des 24 heures et entretien avec la diététicienne, tous les ans bilan hépatique et cardio-vasculaire.

TABLEAU IV. — *Possibilités du travail*

254 cas	%	DURÉE DE L'ÉVOLUTION (ans)		
		1-4	5-9	10-14
Travail normal		41,4	50,9	52,2
Arrêt 2 mois /an		25,6	14,8	12,0
Total %		67	65,7	64,2
Arrêt 2 mois et /an		19,0	14,6	16,9
Invalidité totale		12,1	19,4	18,3

ALCOOL ET STEATOSE HEPATIQUE

F. DARNIS (*)

L'abus d'alcool éthylique est capable d'engendrer au niveau du foie deux types de lésions souvent associées : la stéatose alcoolique et l'hépatite alcoolique. D'autre part, la poursuite à long terme de l'intoxication est susceptible d'aboutir à une cirrhose. Tenant compte du fait que l'hépatite alcoolique est traitée dans un autre article de cette revue, nous nous bornerons ici - bien que cela soit un peu artificiel - à l'étude de l'*hépatostéatose alcoolique* proprement dite.

I. - PHYSIOPATHOLOGIE

Jusqu'à une période récente, la stéatose alcoolique était considérée, à tort, comme de nature purement nutritionnelle et rapprochée de celle du Kwashiorkor ou encore de celle des animaux carencés en protéines. Cette interprétation était motivée par le fait, réel, que beaucoup d'alcooliques porteurs d'un gros foie gras sont des sujets qui depuis des mois ont perdu l'appétit, maigrissent, surtout se nourrissent mal, tout en majorant progressivement leur ration alcoolique. Mais si la malnutrition crée une situation permissive, il n'en demeure pas moins que l'on peut voir s'installer des stéatoses importantes chez des alcooliques gros mangeurs, dont le régime n'est nullement déséquilibré. Il faut donc admettre, et de nombreuses données expérimentales récentes nous y convient d'ailleurs, que *l'alcool à lui seul peut être facteur de stéatose, indépendamment de toute malnutrition associée*.

De multiples mécanismes ont été invoqués pour expliquer cette action stéatogène de l'alcool : ils découlent des acquisitions récentes concernant le métabolisme hépatique de l'éthanol et ses interférences avec les autres métabolismes, notamment celui des lipides. Rappelons très brièvement les principales hypothèses.

Le plus important de ces mécanismes stéatogènes paraît être la *majoration de la synthèse locale des acides gras et des triglycérides*. En effet, l'essentiel du métabolisme hépatique de l'éthanol dépend d'une

enzyme de la fraction soluble du cytoplasme hépatocytaire, l'alcool-déhydrogénase (ADH) qui oxyde l'alcool en acétaldehyde grâce à la réduction couplée de NAD et NADH². Or, il est démontré que l'augmentation du rapport $\frac{\text{NADH}^2}{\text{NAD}}$ stimule la synthèse hépatique des acides gras et diminue leur oxydation.

Du reste, la réoxydation de NADH² va dans ce sens puisque, la membrane mitochondriale étant imperméable à ce nucléotide, il faut l'intervention de systèmes transporteurs « d'équivalents réduits », qui puissent pénétrer dans les mitochondries et y être oxydés (par le système flavo-protéine-cytochrome-oxydase). Or, l'un des systèmes transporteurs est basé sur les alpha-glycéro-phosphates qui favorisent la synthèse locale des triglycérides.

Ajoutons que l'action de l'ADH va également dans ce sens puisque l'acétaldehyde provenant de l'oxydation de l'éthanol est transformé en acétate dont une partie seulement est oxydée en CO₂ (du fait de l'inhibition du cycle de l'acide citrique par l'éthanol) et dont la plus grande partie est utilisée pour la synthèse d'acides gras, de glycérol et de cholestérol, comme l'ont montré les techniques isotopiques.

Ajoutons que cette hyperlipogénèse, résultant de l'oxydation de l'éthanol par l'ADH est probablement freinée, dans l'alcoolisme chronique, par l'induction d'un système microsomal d'oxydation de l'alcool qui, comme le système de Brodie, requiert précisément un nucléotide réduit (NADPH) et de l'oxygène.

A côté de l'excès de synthèse locale des triglycérides on a invoqué dans la genèse de l'hépatostéatose alcoolique d'autres mécanismes : notamment mobilisation excessive (vers le foie) des graisses périphériques et défaut de mobilisation des graisses hépatiques par défaut de synthèse des lipoprotéines (surtout VLDL), résultant soit d'une insuffisance de formation des phospholipides (cas expérimental, rappelons-le de la carence en choline), soit d'un trouble de la synthèse de l'apoprotéine correspondante.

Quoiqu'il en soit, la démonstration du rôle directement hépatotoxique et stéatogène de l'alcool ne doit pas amener à négliger le *facteur nutritionnel* capable, comme on l'a dit, de majorer les effets propres de

(*) Professeur à la faculté, Chef du service d'Hépatogastro-entérologie de l'hôpital Saint-Antoine, 75012 Paris.

l'alcool. De même doit être gardée en mémoire l'importance du *facteur infectieux*, sur la fréquence duquel nous avions insisté avec R. CACHERA : c'est très souvent à la faveur d'une infection non spécifique, siégeant en un point quelconque de l'organisme, que l'hépatostéatose s'amplifie brusquement et devient cliniquement patente. A ce facteur infectieux peuvent être rattachés, selon nous, la fièvre, l'hyperleucocytose et la polynucléose neutrophile, enfin les infiltrats inflammatoires périlobulaires ou intra-lobulaires que met si souvent en évidence la ponction-biopsie du foie.

II. — CLINIQUE ET BIOLOGIE

Les circonstances de découverte de la stéatose alcoolique, tout comme sa sémiologie clinique et biologique, dépendent généralement de l'importance de la surcharge grasse du foie. Il nous paraît donc essentiel d'établir d'emblée une distinction fondamentale entre *stéatose commune* (qui occupe de 20 à 50 % des hépatocytes) et *stéatose importante, voire massive* (qui peut occuper jusqu'à 80 % et plus des hépatocytes).

a) Dans la *stéatose hépatique commune*, il faut le reconnaître, les symptômes qui conduisent le patient au médecin sont rarement en rapport avec la surcharge grasse du foie. La consultation est généralement motivée par l'un des multiples symptômes nerveux ou digestifs de l'alcoolisme chronique, sur lesquels nous ne reviendrons pas. Parfois ce sont des troubles de l'état général, notamment une asthénie et un amaigrissement rapides qui, joints aux troubles digestifs et notamment à l'anorexie, inquiètent l'alcoolique. Mais plus souvent encore sans doute, la stéatose demeure totalement *latente* et n'est découverte qu'à l'occasion d'un examen médical de contrôle, lors d'une visite d'embauche par exemple.

a) Dans cette forme, la *sémiologie clinique* se résume à la présence d'une *hépatomégalie*, retrouvée dans plus de 80 % des cas, faite d'un gros foie lisse, régulier, élastique à la palpation, jaune chamois à l'examen laparoscopique ; ce gros foie est généralement isolé, sans rétention biliaire, sans rétention hydro-sodée, sans aucun signe d'hypertension portale. Parmi les autres symptômes cliniques, associés à l'hépatostéatose, on peut retenir la fièvre, modérée à 38°, retrouvée dans plus de la moitié des cas et en raison de leur relative fréquence, les petits malaises hypoglycémiques qui bien souvent passent inaperçus. Nous ne parlerons pas des autres symptômes relevés par l'examen et notamment des signes neuro-psychiques car ils dépendent de l'alcoolisme basal et non de la stéatose actuelle.

b) Même pauvreté d'ensemble de la *sémiologie biologique* dont les données sont généralement parallèles à celles de la clinique. L'anomalie la plus fréquem-

ment notée consiste en une dépression modérée de la clairance de la BSP. Il est également fréquent de noter une très discrète dépression du complexe protrombique, une diminution modérée de l'albuminémie et une modique élévation des globulines (notamment des alpha-2-globulines) ; il est rare que les réactions de flocculation soient perturbées à ce stade. Rappelons également un fait sur lequel nous avions insisté avec R. CACHERA et M. LAMOTTE dès 1953, c'est la grande fréquence avec laquelle on observe, même dans les stéatoses communes, une nette diminution de la glycémie à jeun.

2) Dans les *stéatoses massives* au contraire, la *sémiologie d'ensemble* est souvent bien différente. Tout d'abord, c'est fréquemment pour des symptômes directement en rapport avec la surcharge grasse du foie, que le patient est examiné pour la première fois. C'est ainsi que dans les 61 observations d'hépatostéatoses franches ou massives que nous avons rapportées à la Table Ronde de Munich en 1962, nous trouvons 25 % des cas où l'affection se signala par des *douleurs abdominales* vives, surtout localisées à l'hypocondre droit, accompagnées éventuellement de nausées et de vomissements (16 % des cas) et simulant parfois à s'y méprendre une crise de colique hépatique : la distension rapide de la capsule hépatique en est probablement la cause. Dans 35 % des cas, c'était la perte d'appétit et l'amaigrissement rapides qui avaient conduit l'alcoolique à consulter.

a) Dans ces formes, la *sémiologie clinique* peut être très riche. Qu'il nous suffise de dire qu'un *syndrome icéro-œdémato-ascitique* peut très bien avoir pour substratum anatomique, une stéatose massive pure, sans la moindre cirrhose. C'était le cas pour 1/3 des 31 observations d'hépatostéatoses massives pures que nous avons rapportées à Munich, ce qui veut dire qu'une stéatose pure, lorsqu'elle est massive et quelle qu'en soit la cause d'ailleurs, peut à la fois créer une choléstase intrahépatique et induire une hypertension portale authentique. Bien plus, de telles surcharges grasses sont parfaitement capables d'aboutir, tout comme l'avait démontré déjà R. CACHERA, au *coma hépatique* et à la mort. Rappelons à cet égard que la conjonction alcool-tuberculeuse, ou plus généralement alcool-infectieuse, est vraiment la grande-pourvoyeuse d'hépatostéatoses massives et qu'avant l'ère des antibiotiques, de tels cas étaient généralement mortels. Il n'en est plus de même à l'heure actuelle, à condition toutefois que le traitement soit appliqué à temps.

b) Dans ces stéatoses massives, la *sémiologie biologique* est également très riche. On note tout d'abord, et il faut le souligner, des modifications sanguines fréquentes : anémie franche, généralement macrocytaire, dans 30 % des cas ; hyperleucocytose et surtout polynucléose neutrophile dans plus de 80 % des cas. Sur le plan de l'exploration fonctionnelle du foie, la dépression de la clairance de la BSP (présente dans 90 % des cas) est souvent associée ici à

un syndrome franc de rétention biliaire (35 % des cas), à un syndrome de cytolysé (pratiquement constant mais modéré), enfin dans les stéatoses massives, à un syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire et à un syndrome inflammatoire.

Au terme de ce bref rappel de la sémiologie clinique et biologique des stéatoses massives, rappelons la possibilité d'une *forme aiguë décrite par ZIEVE*, qui comporte un ictere, une anémie hémolytique, une hyperlipémie et une hépato-stéatose : nous n'avons personnellement jamais observé cette association.

III. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Qu'il s'agisse d'une stéatose commune ou massive, le diagnostic ne pourra être affirmé que par la *ponction-biopsie* du foie. C'est elle qui montre l'étendue de la surcharge grasse, sa morphologie micro ou macro-vésiculaire, sa topographie enfin. Disons que dans les formes communes, la stéatose est disséminée mais nous paraît surcharger électivement les régions périportales. Dans les stéatoses massives au contraire, nous avons noté le stockage préférentiel dans le centrolobule : c'est là que se développent ces pseudo-kystes graisseux, nés de la coalescence de nombreuses bulles lipidiques. Tout a été dit sur cette surcharge grasse qui, à première vue, paraît laisser intact le croissant cytoplasmique périphérique et le noyau. Il ne faudrait pas méconnaître pourtant, chez les alcooliques, la relative fréquence de l'*hépatite parenchymateuse* sur laquelle ont insisté à juste titre FIESINGER et ALBOT. Déjà, en microscopie optique, il est relativement aisément de mettre en évidence les altérations dégénératives des hépatocytes, allant de la clarification cellulaire simple à la nécrose acidophile en passant par la dégénérescence hyaline parcellaire avec formation de corps de Mallory. D'autre part, la microscopie électronique nous a enseigné la présence quasi-constante de lésions hépato-cellulaires chez l'alcoolique, à un stade précoce où la microscopie optique pourrait laisser croire à une intégrité du noyau et surtout du chondriome. On sait que ces lésions initiales du foie alcoolique touchent essentiellement les mitochondries et le réticulum endoplasmique. En somme, chez l'alcoolique chronique porteur d'un foie gras, la stéatose n'est pas tout et la lésion des cellules nobles ne doit jamais être perdue de vue : les lésions d'hépatite parenchymateuse en effet paraissent beaucoup moins labiles que ne l'est la surcharge grasse.

IV. — ÉVOLUTION GÉNÉRALE

L'*évolution générale* des hépatostéatoses alcooliques est favorable, dans l'immense majorité des cas. Il suffit d'un sevrage rigoureux et d'une réalimentation rationnelle pour obtenir en quelques semaines la

disparition totale de stéatoses parfois étendues. De ces deux éléments nécessaires et suffisants du traitement, la suppression de l'alcool, sous toutes ses formes, nous paraît de loin le plus important. La meilleure diététique, la meilleure recharge protidique échouera si l'impénitent continue de boire. Ainsi donc, il est facile, en règle générale, d'obtenir une guérison complète, clinique, biologique, voire anatomique.

A ce dernier égard toutefois il est fréquent, après disparition de la graisse, de voir persister un certain degré de fibrose portale, voire une clarification cellulaire disséminée. Disparition de la graisse ne veut donc pas dire guérison de l'hépatite alcoolique.

Dans quelques cas exceptionnels et notamment dans quelques cas d'hépatostéatoses massives, peuvent survenir des *accidents évolutifs éventuellement mortels* : embolie graisseuse, surtout pulmonaire ; hypoglycémie sévère ; insuffisance hépatique grave également, comme nous le rappelions précédemment. Dans ce cas, il s'agit toujours de grands alcooliques, porteurs d'une stéatose latente, brusquement amplifiée, décompensée par un épisode infectieux aigu. Ce facteur infectieux nous paraît avoir une importance capitale dans le déclenchement des hépatostéatoses malignes ; c'est dire que depuis l'ère de l'antibiothérapie le pronostic en est radicalement modifié.

V. — ROLE DE LA STÉATOSE DANS LA GENÈSE DE LA CIRRHOSE

L'hépatostéatose disparue, ne demande bien sûr qu'à rechuter, si l'alcoolique retombe dans son vice, ce qui est très généralement le cas. C'est alors l'achevéinement inévitable vers la cirrhose alcoolique. C'est également, une nouvelle fois, la question soulevée du *role de l'hépatostéatose dans la genèse de la cirrhose alcoolique*. Sans entrer dans une discussion détaillée de l'histogénése des cirrhoses, ce que nous avons fait ailleurs, disons seulement que deux attitudes opposées existaient voici 30 ans : celle d'Himsworth et de ses successeurs, pour qui la stéatose alcoolique (d'origine nutritionnelle) était directement responsable du développement de la fibrose ; celle de Fiesinger et Albot, pour qui c'était l'hépatite parenchymateuse qui était responsable de l'évolution cirrhotique, qu'elle soit ou non accompagnée d'hépatostéatose. Une fois de plus les positions extrêmes demeurent discutables. Certes nous savons que la stéatose ne joue pas un rôle fondamental dans l'histogénése de la fibrose, puisque très souvent nous avons vu cette dernière apparaître et s'accentuer au moment même où la surcharge grasse disparaissait. Reste cependant qu'il est difficile de nier toute responsabilité dans le développement de la fibrose, à la surcharge grasse : il nous paraît évident que les pseudo-kystes graisseux de la région centro-lobulaire dont nous avons parlé plus haut, jouent un rôle non négligeable, lorsqu'ils existent, dans l'initiation de la

fibrose centro-lobulaire. Ceci n'enlève rien au rôle tout à fait primordial joué par l'*hépatite alcoolique proprement dite* dans la genèse de la cirrhose. Enfin, outre le rôle direct de l'alcool dans le développement de l'*hépatite alcoolique parenchymateuse* et de la stéatose, outre celui de la malnutrition généralement associée, il faut insister sur l'importance, dans le développement de la *sclérogénèse*, du *facteur infectieux non spécifique* presque toujours associé lui aussi au facteur toxique et nutritionnel, notamment au moment des poussées évolutives qui émaillent, avec une impressionnante régularité, l'évolution générale du foie gras alcoolique vers la cirrhose constituée.

VI. — TRAITEMENT

La thérapeutique efficace de l'hépatostéatose alcoolique pure non scléreuse, se résume à deux éléments nécessaires et suffisants : la suppression de l'alcool, un régime alimentaire riche et équilibré.

La suppression de l'alcool est fondamentale et on ne saurait trop y insister : il est illusoire de vouloir guérir l'hépatostéatose sans supprimer radicalement sa cause essentielle.

Quant au régime alimentaire, il sera essentiellement hyperprotidique et dès que possible hypercalorique. A ce stade de stéatose, en effet, on peut sans risque notable d'hyperammoniémie prescrire un régime très largement hyperprotidique apportant 2 à 3 g de protéines par kg de poids. On utilisera des protéines à haute valeur biologique c'est-à-dire des protéines animales (œufs, viande, laitages). Il n'existe aucune raison métabolique valable à la suppression des lipides et l'apport d'une certaine quantité de graisses alimentaires (70 à 90 g par jour) doit permettre d'augmenter le taux calorique de la ration tout en améliorant la sapidité de l'alimentation. Les règles habituelles de la réalimentation du dénutri : alimentation progressive, fractionnée en petites prises, d'abord hyperprotidique puis secondairement hypercalorique lorsque l'anorexie disparaît, sont bien entendu particulièrement valables ici. Elles conduisent à modifier progressivement des habitudes alimentaires généralement très fâcheuses, tout en tenant compte des goûts du malade. Le rôle d'une diététicienne entraînée est ici fondamental.

Ajoutons que lorsqu'un facteur infectieux est venu, comme cela est si fréquent, transformer la stéatose

nutritionnelle basale en stéatose massive (cas de la tuberculose notamment) l'antibiothérapie, dans toute la mesure du possible spécifique, devra être instituée sans retard : elle constitue un temps essentiel du traitement.

On peut affirmer que ces simples mesures, sevrage, régime correct, antibiothérapie, prises suffisamment tôt assureront la guérison de la grande majorité des hépatites éthyliques non scléreuses, c'est-à-dire essentiellement des hépatostéatoses. Après quoi, il y aura éventuellement avantage pour renforcer des bonnes résolutions parfois défaillantes, à conseiller au buveur chronique une cure de désintoxication que l'intégrité fonctionnelle du foie permettra de bien supporter.

Certains s'étonneront peut-être que nous ne parlions pas de l'emploi des facteurs lipotropes, si actifs expérimentalement. C'est qu'en matière d'hépatostéatose alcoolique ils n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité. Faut-il s'en étonner ? Remarquons tout d'abord que ces substances ne sont actives, chez l'animal d'expérience même, que sur les stéatoses par carence en lipotropes. Rappelons que l'on connaît actuellement de nombreuses stéatoses diététiques expérimentales provoquées par la suppression élective de différents amino-acides et vitamines et qui sont parfaitement résistantes aux lipotropes classiques, alors que l'adjonction au régime de l'élément absent les fait rapidement régresser. Or, il est bien évident que chez l'alcoolique les déficits alimentaires n'ont jamais la pureté des carences expérimentales mais sont au contraire multiples et variables dans le temps. De sorte qu'il aurait été bien étonnant que la stéatose alcoolique fut sensible à un traitement trop spécifique (lipotropes par exemple) alors qu'il fallait s'attendre - et l'expérience l'a confirmé - à la voir remarquablement réagir à une simple réalimentation riche et variée, dès lors, bien sûr, que l'intoxication alcoolique est radicalement arrêtée.

DISCUSSION

M. R.-M. HAAS. — Pourquoi y a-t-il une grande inégalité de la formation des cirrhoses et est-ce en étudiant la pathogénie du collagène qu'on trouvera une explication à ce fait : ne fait pas une cirrhose qui veut ? Des travaux étrangers (LIEBER, HUBERMAN, MAC GAC) ont évalué la fibrogénèse au cours de l'intoxication éthylique.

Réponse du Pr DARNIS. — De nombreux travaux, actuellement en cours, permettront peut être de répondre à cette question.

L'HEPATITE ALCOOLIQUE AIGUE

H. MICHEL (*)

L'alcoolisme chronique provoque des lésions d'abord du système nerveux, puis du pancréas, enfin du foie. L'hépatite alcoolique aiguë (HAA) est la première lésion grave du foie. Cette lésion anatomique est caractérisée par : 1) la nécrose des hépatocytes, 2) les corps de Mallory, 3) un infiltrat à polynucléaires ; il n'y a pas de fibrose, ni de nodule de régénération.

L'HAA est due à la toxicité de l'alcool [15, 27, 46, 48].

L'HAA, terme actuellement adopté [3], a été individualisée par des cliniciens français à la fin du siècle dernier [20].

L'HAA déclenche l'évolution vers la cirrhose ; elle jalonne cette évolution ; elle survient même sur cirrhose. Ainsi s'explique : 1) les diverses appellations sous lesquelles l'HAA a été décrite : hépatite subaiguë alcoolique [20], cirrhose alcoolique chronique progressive [50], hépatite cirrhotique cytolytique [1], cirrhose aiguë du foie [9], stéatose subaiguë alcoolique [10], insuffisance hépatique aiguë de l'alcoolisme chronique [64], cirrhose floride [66], cirrhose interstitielle diffuse [62], stéato-nécrose alcoolique [16], nécrose hyaline sclérosante du foie [21] ; 2) les aspects cliniques sous lesquels on la rencontre : HAA sur foie sain ou stéatosique, HAA sur fibrose, HAA sur cirrhose.

ASPECTS CLINIQUES

Ces trois aspects cités seront ensuite successivement décrits.

1. - HAA SUR FOIE SAIN OU STÉATOSIQUE

Elle peut être symptomatique ou asymptomatique.

a) **HAA symptomatique.** Le diagnostic de cette forme, le plus souvent grave [52] est facile (forme icterique) ou difficile (forme anictérique).

1) *Forme icterique.* Chez un alcoolique chronique jeune (35-40 ans) apparaissent pour la première fois : a) des douleurs abdominales associées à des vomissements [5, 38] ; b) de la fièvre à 38°-38°5 ; c) des

signes d'insuffisance hépatique : ictere, ascite et même des hémorragies digestives et de l'encéphalopathie. L'hépatomégalie (9 cm de débord en moyenne), ferme, douloureuse évoque fortement ce diagnostic. L'hyperleucocytose sanguine (26 000 globules blancs en moyenne) avec forte polynucléose (93 %), l'augmentation modérée de la SGOT (100 à 150 UI) et l'hypoprothrombinémie à 35 % sont constatées le plus souvent [21, 29, 83]. La laparoscopie-biopsie, souvent superflue, quelquefois impossible en raison des troubles de l'hémostase, confirme ce diagnostic. On élimine facilement une angiocholite lithiasique, plus difficilement un cancer secondaire du foie ou une cirrhose alcoolique décompensée.

2) *Forme anictérique.* Le diagnostic déjà difficile puisque les signes d'insuffisance hépatique sont absents, l'est d'autant plus que l'intoxication alcoolique n'est pas avouée ou trouvée à l'interrogatoire. Ainsi, douleurs abdominales, fièvre et hépatomégalie (difficile à palper en raison de la douleur) peuvent faire évoquer une cholécystite aiguë, un abcès hépatique, une pancréatite aiguë, une péritonite purulente (pour cette dernière raison, la ponction d'ascite doit toujours être faite). L'intervention chirurgicale serait gravissime. Du point de vue biochimique, en plus de l'hyperleucocytose et de l'augmentation de la SGOT inconstantes dans cette forme, il faut s'aider du dosage de la phosphatase alcaline (le plus souvent normale [32, 33, 49]), de la gamma glutamyl-transpeptidase souvent élevée [6]. L'hypergamma-globulinémie correspondrait à une élévation des IgA associée à un abaissement de la transferrine [43]. La clearance à la BSP est effondrée (4-5 %) [77, 89] ; il existe une anémie à 3 millions surtout macrocytaire [11, 52] ; exceptionnellement une hyperlipidémie avec hypercholestérolémie [42, 77, 90] ; l'alpha-1 foeto-protéine a été trouvée une seule fois positive [51]. Le taux d'albumine dans l'ascite n'a aucune valeur discriminative ; il varie entre 15 et 25 g [5]. La confirmation de cette forme anictérique d'HAA est apportée par la laparoscopie-biopsie toujours possible : le foie est gros, ferme, orangé, à surface lisse, à bord antérieur arrondi. Les hépatocytes sont œdémateux ou nécrosés et/ou contiennent des corps de Mallory : amas protéiques [2, 26, 59], fibrillaires ou en gerbes [88], périmucléaires, acidophiles d'origine discutée [8, 60, 82] et non spécifiques [22, 28],

(*) Clinique des Maladies de l'Appareil Digestif, F 34059 Montpellier, Hôpital Saint-Eloi.

33, 52, 63, 67, 76, 78, 85]. L'infiltrat à polynucléaires éosinophiles enveloppe les hépatocytes nécrosés. Les cellules de Kupffer sont hypertrophiées, le tissu collagène comble les zones nécrosées, détruit les veines centro-lobulaires et s'insinue dans les sinusoides [72]. La stéatose est à la périphérie ; son étendue est inversement proportionnelle à celle de la nécrose.

Les dégâts anatomiques dans cette forme d'HAA symptomatique expliquent : 1) les anomalies scintigraphiques (foie éteint) [35] qui n'ont rien de spécifique ; 2) l'hypertension portale [53, 75] suspectée sur les varices céso-gastriques à l'endoscopie et la dilatation des veines abdominales en laparoscopie. Cette hypertension portale est confirmée par l'élévation du gradient porto-cave (18 mmHg) au cathétérisme sus-hépatique.

La fréquence de cette forme d'HAA est difficile à apprécier [12]. Elle dépend du recrutement du service hospitalier, de la fréquence et de l'interprétation des ponctions-biopsies de foie pré ou per-opératoires [56] et non, comme il a été souvent écrit, de la qualité des boissons alcoolisées ou du pays considéré. Dans la région languedocienne, elle peut être estimée à une HAA pour dix nouvelles cirrhoses alcooliques hospitalisées.

L'évolution clinique est :

a) Mortelle dans 25 % des cas [54]. Vers le 20^e jour, apparaît une insuffisance hépatique maligne. L'hyperleucocytose-polynucléose, les troubles de l'hémostase s'accentuent. La mort, conséquence de l'étendue de la nécrose à tous les lobules [5, 35, 79], survient en 25 à 30 jours le plus souvent. Exceptionnellement en 3 à 4 mois [18] ; dans ce cas, il existerait une altération de l'immunité cellulaire [55, 84].

b) Favorable chez 75 % des malades. Vers le 30^e jour, les signes cliniques s'estompent, le foie reste volumineux, devient indolore. Les perturbations biochimiques se normalisent, seules les protéines sériques et la clearance à la BSP restent perturbées. Du point de vue anatomique, apparaît obligatoirement une fibrose : le foie est pâle et vallonné ; le tissu collagène et fibreux comble les zones de nécrose et comprime ou détruit les veines centro-lobulaires. Il en résulte une accentuation de l'hypertension portale. La fibrose « cicatricielle » évolue selon deux éventualités :

— Première éventualité : la fibrose reste centro-lobulaire et peut régresser (4 %) d'autant plus que le sevrage est accepté.

— Deuxième éventualité : la fibrose s'étend aux autres zones centro-lobulaires et même aux espaces portes. L'évolution clinique dépend des capacités de régénération du foie sain : 1) en l'absence de régénération, la mort peut survenir (6 % des cas) ; 2) la régénération aboutit à la formation d'une cirrhose qui peut être mortelle ou tolérée si le sujet accepte le sevrage alcoolique.

b) HAA asymptomatique. Elle est de bon pronostic mais de diagnostic difficile. C'est une découverte anatomique. En effet, du point de vue clinique, il n'existe pas de signe d'insuffisance hépatique, pas de douleur abdominale, exceptionnellement de la fièvre. Le plus souvent, il s'agit d'un alcoolique chronique connu ou méconnu hospitalisé pour différentes causes non hépatiques : amaigrissement, troubles caractériels, delirium tremens, pneumonie, polynévrite... A l'examen, le foie est normal ou légèrement augmenté de volume. On évoque une stéatose. Il n'y a pas d'hyperleucocytose-polynucléose, parfois une élévation préférentielle de la SGOT. Cependant la clearance à la BSP est à 7 % trop effondrée pour une stéatose ; la phosphatase alcaline est normale ; l'élévation de la gamma GT lorsqu'elle existe, n'est pas spécifique. En laparoscopie, le foie est lisse, son bord antérieur est arrondi ; sa couleur jaune orangé évoque l'HAA ou seulement jaune la stéatose. En microscopie optique, il y a quelques corps de Mallory et quelques hépatocytes nécrosés masqués par la stéatose très étendue. L'infiltrat à polynucléaires est le plus souvent absent. L'hyperplasie mésenchymateuse est modérée ; quelques cellules de Kupffer sont hypertrophiées, il n'y a pas de tissu collagène dans les zones centro-lobulaires ou dans les sinusoides. Ces lésions ne siègent pas dans la région centro-lobulaire mais sont réparties dans n'importe quel point du lobule.

Cette forme latente de l'HAA est très fréquente. Son pourcentage est difficile à préciser car il dépend de l'aptitude du clinicien qui l'ayant soupçonné, décide de faire rapidement une ponction-biopsie car nécrose et corps de Mallory peuvent disparaître en 20 jours ; de la compétence d'un anatomo-pathologiste qui, jusqu'à maintenant et encore pour certains, porte le diagnostic de stéatose.

L'évolution de cette forme d'HAA est difficile à systématiser. Il est évident qu'elle s'améliore avec le sevrage alcoolique. Le pronostic dans l'immédiat est bon. A distance, il dépend uniquement de la récidive de l'intoxication. Il est fort probable que des HAA asymptomatiques puissent aboutir au bout de 15 à 20 ans à une fibrose ou à une cirrhose.

II. - HAA SUR FIBROSE

L'HAA sur fibrose se présente dans 80 % des cas comme une HAA icterique, dans 20 % comme une HAA non icterique avec ascite ou hémorragie. C'est souvent la deuxième ou la troisième manifestation d'insuffisance hépatique chez un alcoolique chronique de 40 à 50 ans qui continue à boire ou a repris l'intoxication alcoolique depuis au moins 6 mois après l'épisode aigu de l'HAA rarement trouvé. Les signes cliniques sont identiques à l'HAA sur foie sain ou stéatosique c'est-à-dire : douleurs abdominales, fièvre, mais surtout ictere, ascite, hémorragie digestive et encéphalopathie sont beaucoup plus fréquents. A

l'examen, l'hépatomégalie est très ferme mais moins volumineuse et douloureuse que dans l'HAA sur foie sain. Du point de vue biochimique, on retrouve les mêmes perturbations mais atténuées (hyperleucocytose 10 000 en moyenne ; élévation préférentielle de la SGOT à 100 UI ; l'hypoalbuminémie et l'hyper-gammaglobulinémie sont accentuées). Le diagnostic est évoqué par laparoscopie : foie vallonné, rouge jaunâtre, à bord antérieur mince et relevé. A l'histologie, on trouve les mêmes lésions : œdème et nécrose des hépatocytes avec corps de Mallory en bordure de la fibrose annulaire le plus souvent ancienne. Il n'y a pas de nodule de régénération. Du point de vue hémodynamique, l'hypertension portale est élevée (22 mm Hg en moyenne), les varices œsophagiennes sont volumineuses. Les hémorragies sont fréquentes (ex-cirrhose hypertrophique de Hanot et Gilbert).

L'HAA sur fibrose n'est pas toujours cliniquement évidente, c'est-à-dire icterique. Dans 20 % des cas, elle peut se révéler uniquement par de l'ascite ou des hémorragies digestives. Le diagnostic en est plus difficile car l'examen anatomo-pathologique est souvent contre-indiqué.

L'évolution de l'HAA sur fibrose dépend là encore de l'importance de l'intoxication alcoolique.

a) Elle peut être mortelle (40 %) en un à deux mois en insuffisance hépatique aiguë souvent post-hémorragique.

b) Elle peut être favorable avec constitution d'une fibro-cirrhose, c'est-à-dire apparition de nodules de régénération dans certaines zones du foie fibreux, vallonné. A l'histologie, ces nodules de régénération se développent dans les zones péri-portales (ex-cirrhose portale).

III. - HAA SUR CIRRHOSE

Elle est très fréquente. Elle est le plus souvent icterique. Elle correspond à la plupart des poussées évolutives de la cirrhose. Elle survient chez un alcoolique chronique de 50 à 65 ans. Cliniquement, elle peut simuler une HAA sur foie sain ou stéatosique surtout si l'alcoolique est jeune. Il y a des douleurs abdominales, de la fièvre et des signes d'insuffisance hépatique graves, l'ictère est constant. Du point de vue biochimique, on retrouve exceptionnellement l'hyperleucocytose-polynucléose et l'élévation préférentielle de la SGOT. Les autres perturbations biochimiques sont celles de la cirrhose en particulier l'hypoalbuminémie avec hypergammaglobulinémie, l'hypoprothrombinémie plus accentuées. La certitude diagnostique en est difficile car les troubles de l'hémostase contre-indiquent la PBF. En laparoscopie, le foie est recouvert de micro-nodules rouges jaunâtres. Cet aspect est à différencier d'une greffe néoplasique. Cependant si la ponction-biopsie de foie peut être faite sous PPSB ou par voie jugulaire interne, on voit des hépatocytes nécrosés ou des corps de Mallory et un infiltrat inflammatoire siégeant dans les nodules

de régénération. Cette forme sur cirrhose est encore mal connue, car bien souvent, la ponction-biopsie n'est pas faite ou est faite tardivement.

L'évolution clinique dépend de l'importance de la nécrose : 1) elle peut être mortelle dans 60 % des cas ; 2) elle est favorable dans 40 % des cas. Ultérieurement si le sujet continue à boire (éventualité la plus fréquente) de nouvelles « poussées d'insuffisance hépatique » apparaissent. La fibrose « cicatricielle à la nécrose » dissèque les nodules de régénération qui deviennent de plus en plus petits. Le foie se rétracte : la cirrhose hypertrophique se transforme en cirrhose atrophique de Laënnec. A partir de là, l'évolution dépend peu de l'intoxication alcoolique [70]. Cependant une poussée de nécrose due à la reprise de l'intoxication alcoolique explique souvent la mort du cirrhotique en insuffisance hépatique grave. Ayant surveillé 28 malades atteints d'HAA pendant 10 ans, nous avons pu constaté que 60 % des HAA meurent dans un délai de 13 mois ; la cirrhose apparaissant entre 12 et 15 mois en moyenne [54].

COMMENTAIRES

Cette conception de l'HAA (basée sur les données cliniques biologiques, anatomiques, hémodynamiques et évolutives) permet de :

1) *confirmer la toxicité directe de l'alcool sur le foie.* Ce fait est prouvé par :

a) la reproduction de l'HAA chez le singe dont 50 % des calories de la ration alimentaire normale en protides et glucides, lipides et vitamines est apportée par l'alcool [79] ;

b) le rapport entre, d'une part, les lésions hépatiques et, d'autre part, la quantité (160 g) et la durée (5 à 10 ans) de l'intoxication alcoolique [1, 5, 44, 46, 48, 81]. Chez ces sujets jusque là jamais ivres, une accentuation très récente de l'intoxication est souvent retrouvée [15, 27, 46, 48] avant l'épisode de l'HAA ;

c) la diminution de la morbidité et de la mortalité par diminution de la consommation d'alcool pendant la dernière guerre [41, 46, 61] ; l'amélioration des lésions hépatiques par le sevrage [5, 10, 27, 54, 68]. Les facteurs carentiels [7, 34, 37] ou immunologiques [25, 84], infectieux [66], vasculaires [16, 57, 69] ne paraissent avoir aucun rôle. Cependant l'inconstance des lésions hépatiques parmi les gros buveurs reste encore inexpliquée ;

2) *d'en faire l'état pré-cirrhotique type* : la nécrose des hépatocytes est la lésion nécessaire et suffisante à l'évolution cirrhotique. Cette nécrose fait suite à la dégénérescence hyaline (corps de Mallory) du cytoplasme. Le point de départ des corps de Mallory est toujours discuté [60] : destruction des mitochondries [82] ou des ribosomes [8], sécrétions par les ribosomes [88] ou simples filaments d'actine cytoplasmiques [88] ; ils ne sont pas spécifiques

de l'HAA [22, 28, 33, 52, 63, 67, 78, 85]. La stéatose inconstante et réversible n'a aucun rôle cirrhotique [9, 13, 23, 30, 39]. Son intensité et son étendue sont inversement proportionnelles à celles de la nécrose. Ce fait explique que pendant longtemps on ait accordé à la stéatose une importance exclusive dans les premiers stades du foie alcoolique. Ainsi l'importance de la nécrose seule explique la rapidité de l'évolution cirrhotique ; intense (HAA symptomatique), cirrhose subaiguë s'installant en trois mois ; modérée (HAA asymptomatique) cirrhose s'installant en 5 à 10 ans.

3) *d'expliquer l'obstacle intra-hépatique de l'hypertension portale de la cirrhose alcoolique.* Cet obstacle existe déjà dans l'HAA, il est confirmé par cathétérisme sus-hépatique. Au retrait du cathéter, il y a une chute de pression en marche d'escalier comme dans la cirrhose. Ce bloc est dû à la nécrose puis à la fibrose qui détruisent les veines et les anastomoses interlobulaires et comblent les sinuscides [4, 31, 45, 52, 73]. Les autres théories sur l'hypertension portale : nodules de régénération [40], poussée artérielle hépatique [17], lésions des branches terminales portes [65] n'expliquent pas ce bloc au stade pré-cirrhotique ou cirrhotique ;

4) *de rendre compte logiquement des « poussées évolutives » du foie alcoolique* et souvent de l'insuffisance hépatique terminale du cirrhotique. Ces poussées évolutives ne sont que les épisodes d'HAA sur fibrose ou cirrhose. La fibrose « cicatricielle » à la nécrose découpe au fur et à mesure les nodules de régénération et conditionne le passage de la cirrhose hypertrophique à la cirrhose atrophique. L'irrégularité des nodules tient à la variation de taille des vestiges et à leur potentiel de régénération ;

5) *d'illustrer la conception acineuse de Rappaport* [71]. Ainsi s'expliquent : a) le siège de la nécrose dans les zones les plus éloignées de l'apport de sang, c'est-à-dire centro-lobulaires ou périphéro-acineuses ; b) l'aspect annulaire de la fibrose par réunion des zones périphéro-acineuses ; c) le siège des nodules de régénération dans les zones péri-portales, c'est-à-dire les zones saines les plus proches de l'apport de sang (ex-cirrhose portale) ;

6) *de souligner l'analogie* : a) entre la cirrhose alcoolique expérimentale et humaine, toutes deux ayant un point de départ centro-lobulaire ; b) entre la cirrhose alcoolique et la cirrhose virale, toutes deux étant post-nécrotiques.

TRAITEMENT

Le meilleur traitement est préventif, c'est-à-dire éviter les abus d'alcool par une éducation dès l'âge scolaire, savoir imposer le sevrage complet et définitif au stade de stéatose, lésion réversible.

Le traitement curatif est celui de l'HAA grave.

La suppression de l'alcool est spontanée et facilement acceptée à ce stade. Le traitement symptomatique doit :

1) améliorer l'état nutritionnel par l'apport de glucides, de lipides et de protides (30 g per os, 60 g intraveineux). Au total, apporter 25 à 30 calories par kilo de poids ;

2) supprimer le sodium s'il y a de l'ascite (les diurétiques étant contre-indiqués ou inefficaces en raison de l'insuffisance rénale associée) ;

3) assurer l'hémostase lors des hémorragies digestives (sondes à ballonnets) ;

4) lutter contre l'encéphalopathie hépatique par les moyens classiques.

D'autres traitements dits spécifiques ont été proposés :

a) des substances anabolisantes, type Testostérone [87] avec des résultats variables, il est vrai, dans l'HAA sur cirrhose, même après étude contrôlée [24, 86] ;

b) des corticoïdes (Prednisolone, 40 mg par jour). Leur action est aussi discutée. Ils seraient efficaces dans les cas graves, c'est-à-dire avec encéphalopathie hépatique [35, 36]. En fait, ils sont inefficaces [27, 73] pour 2 études contrôlées [14, 69]. Cependant, une étude contrôlée aurait montré l'efficacité de la Prednisolone dans les formes graves [35] ;

c) la Pénicillamine, la Colchicine, inhibant le métabolisme du collagène seraient inefficaces [58, 74].

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBOT G., DUPUY R., HERMAN J. et CORTEVILLE M. — Les syndromes histo-biologiques des hépatites alcooliques chroniques (stéatose anatomique isolée, hépatite cirrhotique stéatosique et hépatite cirrhotique cytolytique). *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, 2533-2547.
2. BECKER J. P. — The nature of alcoholic hyaline, a histo-chemical study. *Lab. Invest.*, 1961, 10, 527-534.
3. BECKETT A. G., LIVINGSTONE A. V. et HILL K. R. — Acute alcoholic hepatitis. *Brit. Med. J.*, 1961, 5260, 1113-1119.
4. BÉRAUD C., BRICAUD H., PÉRISSAT J. et TRAÏSSAC F.-J. — La circulation intra-hépatique au cours des cirrhoses. *Rev. Int. Hépat.*, 1962, 12, 935-958.
5. BERTRAND L., REYNOLDS T.-B. et MICHEL H. — La nécrose hyaline sclérosante du foie alcoolique (entité anatomo-clinique et hémodynamique. Son potentiel cirrhotique). *Presse Méd.*, 1966, 74, 2837-2842.
6. BERTRAND L. et ARNEFAUX J. — Valeur de la gammaglutamyl-transpeptidase dans les maladies du foie et des voies biliaires. *Ann. Méd. Int.*, 1973, 124, 173-180.
7. BEST C. H. et RIDOUT J. H. — Lipotropic action of methionine. *J. Physiol.*, 1940, 97, 489-494.
8. BIAVA C. — Mallory alcoholic hyaline : a heretofore unique lesion of hepatocellular ergastoplasm. *Lab. Invest.*, 1964, 13, 301-316.
9. BOIVIN P., LAMELIN J.-P. et FAUVERT R. — Le syndrome clinique et biologique de la stéatose alcoolique. *Rev. médecine*, 1964, 5, 995-999.
10. BRUNT P. W., KEW M. C., SCHEUER P. J. et SHERLOCK S. — Studies in alcoholism liver disease in Britain. *Clinical*

- and pathological patterns related to natural history. *Gut*, 1974, 15, 52-58.
11. BUFFET C., CHAPUT J.-C., ALBUSSON F., SUBTIL E. et ÉTIENNE J.-P. — La macrocytose dans l'hépatite alcoolique chronique histologiquement prouvée. *Arch. Fr. Mal. App. Dig.*, 1975, 64, 309-315.
 12. CACHERA R. et DARNIS F. — Étude anatomique des stades initiaux des cirrhoses alcooliques. *Rev. Int. Hépat.*, 1951, 1, 11-80.
 13. CACHIN M., GALIAN P. et GOUFFIER E. — L'hépatite alcoolique aiguë. *Ann. Méd. Int.*, 1971, 122, 987-993.
 14. CAMPRA J., HAMLIN E., KIRSHBAUM R., OLIVIER M., REDEKER A. et REYNOLDS T. — Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. *Ann. Int. Med.*, 1973, 79, 625-631.
 15. CARDINAL J., TURGEON M., TURCOTTE F., COTE J., BERNIER J. et VIALLET A. — L'hépatite alcoolique. *Un. Méd. Can.*, 1969, 98, 1-9.
 16. CAZAL P. et MIROUZE J. — Histopathologie du foie alcoolique. 32^e Congrès Français de Médecine, Lausanne, 1959. *In cirrhose alcoolique et nutritionnelle*, Masson édit., Paris, 1959.
 17. CHENDEROVITCH J. — Les mécanismes de l'hypertension portale au cours des cirrhoses nodulaires. *Path.-Biol.*, 1961, 9, 1317-1322.
 18. DAVIDSON C. S. — Alcoholic hepatitis (Editorial). *New Engl. J. Med.*, 1971, 284, 1378-1379.
 19. DAVIS W. D., CULPEPPER W. S. — Cirrhosis of the liver associated with alcoholism : report of acute exacerbation with serial liver biopsies. *Ann. Intern. Med.*, 1948, 29, 942-958.
 20. DEBOVE G.-M. et ACHARD C.-H. — *Manuel de Médecine, maladies du foie et des reins*. Rueff édit., Paris, 1895 (tome VI).
 21. EDMONSON H. A., PETERS R. L., REYNOLDS T. B. et KUZMA O. T. — Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic. *Ann. Int. Med.*, 1963, 59, 646-673.
 22. EDMONSON H.-A. — Communication personnelle.
 23. ÉTIENNE-MARTIN P. et KLEEPING Cl. — Le foie alcoolique, de l'hépatite à la cirrhose alcoolique. Masson et Cie éditeur, 1960.
 24. FENSTER L. F. — The non efficacy of short-term anabolic steroid therapy in alcoholic liver disease. *Ann. Intern. Med.*, 1966, 65, 738-744.
 25. FIESSINGER N. — Histogénèse des processus de cirrhose hépatique. *Thèse Paris*, 1908, 19, Maloine Edit., Paris.
 26. FRENCH S. N. et DAVIES P. L. — The Mallory body in the pathogenesis of alcoholic liver disease. In : *biochemical, epidemiological and clinical aspects of the etiology of alcoholic liver pathology*, Israel édit., 1974.
 27. GALAMBOS J. T. — Alcoholic hepatitis : its therapy and prognosis. In : *Progress in Liver Diseases*. Popper et Schaffner, vol. IV, Grune et Shattock édit., New York-Londres, 1972.
 28. GERBER M. A., ORR W., DENK H., SCHAFFNER F., POPPER H. — Hepato cellular hyaline in cholestasis and cirrhosis. Its diagnostic significance. *Gastroenterology*, 1973, 64, 89-98.
 29. GREEN J., MISTILIS S., SCHIFF L. — Acute alcoholic hepatitis. *Arch. Int. Med.*, 1963, 112, 67-68.
 30. GREGORY D. H. et LEVI D. F. — The clinical pathologic Specium of alcoholic hepatitis. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1972, 17, 479-488.
 31. HALES M. R., ALLAN J. S. et HALL E. M. — Injection corrosion studies of normal and cirrhotics livers. *Amer. J. Path.*, 1959, 35, 909-927.
 32. HARDISON W. G. et LEE F. I. — Prognosis in acute liver disease of the alcoholic patients. *N. Engl. J. Med.*, 1966, 275, 61-66.
 33. HARINASUTA U. et ZIMMERMAN H. J. — Alcoholic steatonecrosis. I. Relationship between severity of hepatic disease and presence of Mallory bodies in the liver. *Gastroenterology*, 1971, 60, 1036-1046.
 34. HARTROFT W. S. — Experimental cirrhosis in the liver, vol. 2, 1964, Academic Press New York and London.
 35. HECHT Y., BENISTY H. et CAROLI J. — Hépatite alcoolique aiguë. Problèmes pronostiques et thérapeutiques (à propos d'une série de 41 cas). *Méd. Chir. Dig.*, 1974, 3, 383-388.
 36. HELMAN R. A., TEMKO M. H., NYE S. W. et FALLON H. J. — Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann. Intern. Med.*, 1971, 74, 311-321.
 37. HIMSWORTH H. P. et GLYNN L. E. — Massive hepatic necrosis and diffuse hepatic fibrosis (acute yellow atrophy and portal cirrhosis) : their production by means of diet. *Clinical Science*, 1944, 5, 123-130.
 38. HUBER F. et ENGELHART G. — Pseudo-chirurgischer ikterus bei alkoholischer hepatitis. *Gastro-enterologia* (Basel), 1967, 108, 94-102.
 39. KALK H. — Stéatose et cirrhose. In : *Problèmes actuels des affections du foie*, II^e Congrès Mondial de Gastro-entérologie, Munich, 1962, S. Karger édit., New York, 1963, 261-293.
 40. KELTY R. H., BAGGENSTOSS A. H. et BURT H. R. — The relation of the regenerated liver nodule to the vascular bed in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1950, 15, 285-295.
 41. KLATSKIN G. — Alcohol and its relation to liver damage. *Gastroenterology*, 1961, 41, 443-451.
 42. KLEEPING Cl., MICHELS R., VILLAND J. et CARLI H. — Hépatite alcoolique aiguë. *Rev. Fr. Gastroenterol.*, 1973, 87, 5-13.
 43. LAMY J., WEILL J. et ARON E. — Immunoglobulines A, transferrine et haptoglobines sériques. *Rev. Fr. Gastroenterol.*, 1973, 94, 17-40.
 44. LEEVY C. M. — Cirrhosis in alcoholics. *Med. Clin. Amer.*, 1968, 52, 1445-1455.
 45. LÉGER L., MOUKTAR M. et LEMAIGRE G. — Hémodynamique des cirrhoses. *Presse Méd.*, 1964, 72, 3349-3354.
 46. LELBACH W. K. — Quantitative aspects of drinking in alcoholic liver cirrhosis. In : *Biochemical, Epidemiological and clinical Aspects of the Etiology of Alcoholic Liver Pathology*, Israel Y édit.
 47. LESÉSNE H. R., BOZVMSKI E. et FALLON H. J. — Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy : Comparison of Prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology*, 1974, 67, 808.
 48. LIEBER C. S., DE CARLI L. M. et RUBIN E. — Sequential production of fatty liver, hepatitis and cirrhosis in subhuman primates fed ethanol with adequate diets. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1975, 72, 437-441.
 49. LISCHNER M. W., ALEXANDER J. F. et GALAMBOS J. T. — Natural history of alcoholic hepatitis. I. The acute disease. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1971, 16, 481-494.
 50. MALLORY F. B. — Cirrhosis of the liver : five different lesions from which it may arise. *Bull. Hopkins Hosp.*, 1911, 22, 69-75.
 51. MESHKINPUR H., WEPSIC H. T. et SCHMALHORST W. R. — Alpha 1 foetoprotein and alcoholic hepatitis. *Am. J. Dig. Dis.*, 1974, 19, 709-713.
 52. MICHEL H. — La nécrose hyaline sclérosante du foie au cours de l'alcoolisme chronique. *Thèse Montpellier*, 1965.
 53. MICHEL H., REYNOLDS T.-B. et BERTRAND L. — L'hypertension portale de la nécrose hyaline sclérosante du foie au cours de l'alcoolisme chronique. *Rev. Int. Hépat.*, 1966, 16, 1037-1044.
 54. MICHEL H. et REYNOLDS T.-B. — Evolution de l'hépatite alcoolique aiguë (nécrose hyaline sclérosante du foie). 28 malades suivis depuis 10 ans. *Nouv. Presse Méd.*, 1975, 4, 1965-1966.
 55. MIHAS A. A., BULL D. M. et DAVIDSON C. S. — Cell mediated immunity to liver in patient with alcoholic hepatitis. *Lancet*, 1975, 1, 951-953.
 56. MIKKELSEN W. P., TURRIE F. L. et KERN W. H. — Acute hyaline necrosis of the liver : a surgical trap. *Amer. J. Sur.*, 1968, 116, 266-272.

57. MORETTI G., STAEFFEN J. et BALLAN P. — La nécrose parenchymateuse au cours de la cirrhose alcoolique du foie. *Presse Méd.*, 1964, 72, 3109-3112.
58. NIMMI M. E., GERTH N. et BAVETTA L. A. — Reversibility of a penicillamine induced defect on collagen aggregation. *Nature (Lond.)*, 1967, 213, 921-922.
59. NORRIN S. A., WEITZEL R., CAMPAGNA-PINTO D., MAC DONALD R. A. et MALLORY G. K. — « Alcoholic » hyalin in human cirrhosis : histochemical studies. *Amer. J. Path.*, 1960, 37, 49-61.
60. OUDEA P. et FELDMANN G. — Les effets hépatiques de l'intoxication alcoolique chronique. *Presse Méd.*, 1970, 78, 401-402.
61. PÉQUIGNOT G. — About the geographical aspects of cirrhosis in *Alkohol und Leber*, symposium international 1970, Fribourg, 1 vol FK Schattauer, Stuttgart-New York, 1971.
62. PEREZ-TAMAYO R. — Diffuse interstitial cirrhosis. *Amer. J. Clin. Path.*, 1958, 29, 226-235.
63. PETERS R. L. et REYNOLDS T. B. — Hepatic changes simulating alcoholic liver disease, post-ileo-jejunal bypass. *Gastroenterology*, 1973, 65, 40, 564.
64. PHILLIPS G. B. et DAVIDSON C. S. — Acute hepatic insufficiency of the chronic alcoholic. *Arch. Int. Med.*, 1954, 94, 585-603.
65. PIETRI H. — Essai d'interprétation pathogénique de l'HTP. II. Les hypertensions veineuses des obstacles chroniques du tronc porte et du barrage intra-hépatique de la cirrhose. *Ann. Chir.*, 1961, 15, 1011-1030.
66. POPPER H., SZANTO P. B. et PARTHASARATHY M. — Florid cirrhosis a review of 35 cases. *Amer. J. Clin. Path.*, 1955, 35, 889-901.
67. POPPER H., RUBIN E., KRUS S. et SCHAFFNER F. — Post necrotic cirrhosis in alcoholics. *Gastroenterology*, 1960, 39, 669-686.
68. POPPER H. — The problem of hepatitis. *Amer. J. Gastroenterology*, 1971, 55, 335-346.
69. PORTER H. P., SIMON F. R., POPE C. E., VOTWILER W. et FENSTER L. F. — Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. *New Engl. J. Med.*, 1971, 284, 1350-1355.
70. POWELL W. L. et KLATSKIN G. — Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. *Amer. J. Med.*, 44, 406-420.
71. RAPPAPORT A. M. — Acinar units and the pathophysiology of the liver. Edit by Ch. Rouiller : The liver, New York, Academic Press, 1963, 226-329.
72. REPPART J. T., PETERS R. L., EDMONSON H. A. et BAKER R. F. — Electron and light microscopy of sclerosing hyaline necrosis of the liver. The development of alcoholic hyaline bodies. *Lab. Invest.*, 1963, 12, 1138-1153.
73. RESNICK R. H. et IBER F. L. — Treatment of acute alcoholic hepatitis. *Gut*, 1962, 13, 68-73.
74. RESNICK R. H., BOITNOTT J., IBER F. L., MAKIPOUR H. et CERDA J. J. — Penicillamine therapy in acute alcoholic liver disease In *Collagen metabolism in the liver*. Popper et Becker Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, New York, 1975.
75. REYNOLDS T. B., HIDEMURA R., MICHEL H. et PETERS R. — Portal hypertension without cirrhosis in alcoholic liver disease. *Ann. Int. Med.*, 1969, 70, 497-506.
76. REYNOLDS T. B. et EDMONSON H. A. — Alcoholic hepatitis (editorial). *Ann. Inter. Med.*, 1971, 74, 440-442.
77. RODES et BRUGUERA. — Communication personnelle.
78. ROY S., RAMALINGASWAMI V. et NAYAK N. C. — An ultrastructural study of the liver in Indian childhood cirrhosis with particular reference to the structure of cytoplasmic hyaline. *Gut*, 1971, 12, 693-701.
79. RUBIN E. et LIEBER C. S. — Experimental alcoholic hepatitis a new primate model. *Science*, 1973, 182, 712-713.
80. RUBIN E., LIEBER C. S. — Relation of Alcoholic Liver Injury to Cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology*, 1975, 4, 247-272, Saunders edit, London.
81. SCHNACK H. — Akute alkoholische hepatitis (Fettleber-hepatitis). *Wien. Med. Wschr.*, 1972, 30, 460-464.
82. SCHAFNER F., LOEBEL A., WEINER H. A. et BARKA T. — Hepatocellular cytoplasmic changes in acute alcoholic hepatitis. *J. Am. Med. Ass.*, 1963, 183, 343-346.
83. SCHAFNER F., POPPER H. — Alcoholic hepatitis in the spectrum of ethanol-induced liver injury. *Scand. J. Gastroent.*, (suppl. 7), 1970, 5, 69-78.
84. SORRELL M. F. et LEEVY C. M. — Lymphocyte transformation and alcoholic liver injury. *Gastroenterology*, 1972, 63, 1020-1025.
85. THALER H. — Fatty liver, steato-necrosis, cirrhosis. *Act. Hepato. Gastroenterology*, 1975, 22, 271-273.
86. UGARTE G., ITURRIAGA H. et INSUNZA I. — Some effect of ethanol on normal and pathologic livers. In *progress in liver diseases* : Edit. by Popper and Schaffner, New York, 1970.
87. WELLS H. C. — Prednisolone and testosterone porphionate in cirrhosis of liver. A controlled trial. *Lancet*, 1960, 2, 1416-1419.
88. YOKOO H., MINICK O. T., BATTI F. et KENT G. — Morphologic variants of alcoholic hyaline. *Amer. J. Pathol.*, 1972, 69, 25-40.
89. ZIEVE L. — Alcoholic hepatitis in the context of alcoholic liver disease in *Surgery of the Liver : Pancreas and Biliary tract*. Najarian et Delaney édit. Stratton intercontinental medical book corporation (New York), 1975.
90. ZIEVE L. — Communication personnelle.

FOIE ET ALCOOLISME

ROLE DE LA CRENOTHERAPIE

H. DANY (Vichy), J. THOMAS (Vittel)

Il serait parfaitement ridicule de parler, à propos des atteintes hépatiques de l'alcoolisme, d'un traitement, quel qu'il soit, si on n'insistait pas au préalable sur la nécessité de la suppression de l'agent causal, sur le sevrage auquel les éthyliques doivent être soumis. Ce que le traitement thermal peut soigner, tout comme le traitement médical, ce sont avant tout les symptômes généraux et fonctionnels liés à l'intoxication hépatique. Mais il faut que l'empoisonnement chronique par l'alcool cesse pour qu'on puisse envisager ou discuter la possibilité de réversibilité des lésions.

QUELLES SONT LES DIRECTIVES QUI DOIVENT S'IMPOSER AU MÉDECIN EN CE QUI CONCERNE LE TRAITEMENT THERMAL ?

Il est inutile de rappeler ici toutes les *contre-indications* générales classiques de la crénothérapie. En ce qui nous concerne, une chose essentielle : il n'est pas question de soigner en ville d'eaux les cirrhoses avancées, décompensées, avec œdèmes, même discrets, avec hémorragies, varices œsophagiennes, avec déficit rénal prononcé, avec réactions biologiques fortement perturbées.

Ce sont les états précirrhotiques qui relèvent de la cure thermale, ce qu'on appelait jadis les congestions hépatiques, ce sont les *stéatoses* modérées qui représentent en France la grosse majorité des hépatites chroniques. On vous a dit les rapports certains de ces hépatites avec l'alcool et la montée indéniable des hépatites d'origine virale ne saurait faire oublier cette notion... comme dans certains pays où le diagnostic de « gastritis » cache soigneusement le diagnostic de gros foie éthylique.

Il faut également ranger dans le cadre des atteintes hépatites de l'alcool certaines perturbations dyslipidémiques (notamment triglycéridémies) dans la mesure où l'on sait que c'est au niveau du foie que s'effectue la synthèse des lipides et des lipoprotéines.

Certains esprits chagrins ont discuté l'intérêt des cures thermales dans les précirrhoses. On a même parlé de dangers. On a invoqué des troubles du métabolisme de l'eau ; on a dit, notamment à propos des

stations bicarbonatées sodiques, qu'en raison du rôle rétentionnel du sodium, il y avait un risque de voir une congestion hépatique bien tolérée se transformer en cirrhose décompensée. Mais, au cours d'une carrière déjà longue, nous n'avons jamais vu de faits capables de justifier cette opinion et nous ne pouvons que dire deux choses :

- 1) dans les cures thermales, les doses d'eau ingérées sont toujours modestes ;
- 2) dans les cures bicarbonatées sodiques, la quantité de sodium contenue en moyenne dans la dose journalière d'eau est sensiblement la même que celle qu'on trouve dans 200 ou 250 g de pain ordinaire ; ce qui est bien peu de chose pour un malade mis à un régime hyposodé.

Deux groupes de stations se partagent le choix des médecins :

- 1) les stations bicarbonatées sodiques, avec Vichy, Le Boulou, Vals, etc. ;
- 2) les stations sulfatées calciques et magnésiennes, type Vittel, Contrexéville et Capvern.

A Vittel, c'est surtout la source Hépar, à forte teneur en sulfate de magnésie, qui est utilisée. En général, elle est prescrite à trois reprises dans la journée : le matin à jeun, en position couchée, puis à la fin de la matinée et à la fin de l'après-midi. Chaque fois il est absorbé en moyenne deux à trois verres à 20 ou 30 minutes d'intervalle, à la dose de 75 à 100 g d'eau ; dose de début qui peut être largement dépassée si la tolérance est bonne et si l'état du malade le permet.

Dans les stations bicarbonatées sodiques, le rythme des prises d'eau est nettement moins fréquent et les quantités d'eau plus faibles. A Vichy, le malade boit de quatre à six fois par 24 heures, en commençant par 25 ou 40 g et sans dépasser 50, 60 ou 75 g au plus. Au Boulou, la cure se pratique presque uniquement à jeun et à des doses encore plus restreintes. L'intérêt des cures bicarbonatées sodiques vient surtout de l'éventail très grand des eaux, avec à Vichy, trois sources chaudes : Hôpital, Chomel, Grande-Grille, et trois sources froides ou tièdes : Parc, Lucas, Célestins. Au Boulou, il existe également trois sources froides.

Bien que les cures thermales, dans le problème qui

nous intéresse aujourd'hui, soient essentiellement des cures de boisson, notion capitale et quelquefois restrictive, il est possible d'y associer un traitement hydrothérapeutique externe :

- Douches sur le foie, à température progressivement chaude, suivie de douche générale ;
- Bains de toute nature, depuis les bains minéraux simples d'action calmante, aux bains carbo-gazeux ou oxy-gazeux pour les neurotoniques, aux bains de bulles (bouillonnants), etc. ;
- Douche sous-marine qui est une combinaison de bains et de douche ;
- Douche-massage ou massage sous l'eau en cas d'association avec obésité ou déficience musculaire.
- Une mention spéciale des applications de boues, de la fangothérapie sur le foie, doit être faite, surtout en cas d'hépatomégalie douloureuse.

Ces pratiques sont, pour la plupart, largement utilisées dans la plupart des stations, notamment à Vichy et à Vittel. Leur but essentiel est d'ajouter à la cure de boisson, selon les malades, un élément de stimulation ou de détente et on peut les mettre sur le même plan que les exercices physiques, la marche, un sport modéré, etc., variables selon le sujet, selon l'âge, son degré de fatigue ou de résistance. A signaler que les bains froids, en piscine ou autres, sont souvent mal supportés et contre-indiqués.

Est-il besoin de rappeler que la durée des cures est classiquement de trois semaines ? Mais si dans certains cas la durée peut être légèrement réduite, il est possible aussi de dire que chez les éthyliques qui ont besoin de parfaire leur éducation sanitaire et d'être sous surveillance, quelques jours supplémentaires pourraient être quelquefois bienvenus.

QUELS SONT LES RÉSULTATS DE LA CURE ?

On ne peut vraiment les apprécier, comme nous l'avons dit, que si la discipline du sevrage est rigoureusement appliquée. D'autre part, l'isolement du malade, loin de son milieu, de sa famille, de ses préoccupations de tout ordre, la suppression relative des tentations, le changement des habitudes, etc., sont des facteurs importants de réussite. De même, la répétition des consultations, pour un sujet qui se confie parfois plus facilement à son médecin thermal temporaire qu'à son médecin traitant habituel, est un fait qui peut permettre de le stimuler, de l'encourager dans son dessein de se mieux conduire.

LES RÉSULTATS peuvent être assez rapides. On peut noter précocément une reprise de l'appétit, trop souvent très perturbé chez ces malades, une atténuation de certaines manifestations digestives : pituites, diarrhées, fermentations intestinales, une

impression de mieux être avec diminution de l'asthénie, une diminution du subictère conjonctival, et souvent, quand elle existe, une sédation de la sensibilité du foie.

A signaler que chez certains patients intoxiqués notoires, le début de la cure coïncidant avec le début du sevrage, on peut observer un certain degré de nervosité, d'agitation, en général assez facile à calmer. Les crises plus graves n'existent qu'exceptionnellement.

A Vittel et même à Vichy, il est possible de constater les premiers jours une perte de poids assez rapide, un à deux kilos, avec débâcle urinaire. Mais ce déficit pondéral est très vite compensé par la reprise de l'appétit.

PLUS TARDIVEMENT, ce sont les mêmes éléments qui s'affirment. De plus, dans certains cas, on assiste à une régression importante de l'hépatomégalie ; celle-ci pouvant survenir seulement au bout de plusieurs mois. Mais répétons-le, l'essentiel, dans cette stabilisation, dans cette amélioration, dans ce retour à un équilibre normal, c'est le maintien du sevrage.

A LA PÉRIODE D'APRÈS CURE, certains auteurs font intervenir la notion de *réaction de cure*. En réalité, c'est là un problème nettement exagéré dans sa fréquence et dans son importance. De plus, dans le cas qui nous intéresse, elle n'existe pratiquement pas : les éthyliques tolèrent bien les eaux minérales, et, en dehors d'une certaine fatigue en fin de séjour, fatigue de courte durée, il n'y a pas de réaction de cure chez de tels sujets.

LES RÉSULTATS BIOLOGIQUES sont d'une appréciation très délicate. On sait quelles sont souvent les discordances dans les précirrhoses entre lésions anatomiques et tests de flocculation et même BSP. Comment juger alors après la cure ? Les données fournies par l'électrophorèse des protides, avec amélioration du taux des bêta et gamma-globulines ont peut-être plus de valeur, mais c'est dans le temps qu'il faut apprécier ces modifications, de même que celles du taux de prothrombine, des troubles dyslipidémiques (triglycérides et bêta-lipoprotéines), peut-être aussi la rétrocession de la macrocytose globulaire. On objectera qu'il est difficile de faire la part de ce qui revient respectivement au sevrage et au traitement. C'est pour cela que le point de vue clinique, en insistant sur la rapidité des résultats de la cure, domine à notre avis les appréciations susceptibles d'être portées.

Mais il est une réaction qui peut être très précieuse, dans un domaine un peu spécial : c'est la *gamma-GT*. Elle ne permet pas de dire quel est exactement l'état du foie, ni de suivre l'évolution de la maladie, mais elle permet de dire si le malade suit ou ne suit pas son régime, s'il continue à respecter sevrage ou non, et, partant, de lui dire. C'est un gros atout psychologique.

Il nous reste à aborder avec prudence la question pourtant cruciale des **EFFETS PHARMACO-DYNAMIQUES**

DES EAUX MINÉRALES dans les hépatopathies des alcooliques. De nombreux travaux ont été faits, d'une application plus générale. Bien d'autres seraient nécessaires. Mais les médecins thermaux, ignorant trop souvent l'avenir de leurs malades ne peuvent donner que des résultats parcellaires, incomplets. De nombreux auteurs se sont efforcés, il y a déjà bien des années, de dégager certains points de l'action des eaux. Les noms de Villaret, de Chabrol, de Justin-Besançon, de Santenoise et de bien d'autres sont attachés à ces travaux.

Plus récemment, à Vittel, on a pu montrer que l'association calcium-magnésium semblait à la base de l'action sur les lipides, par transformation des acides gras en sels insolubles, non absorbés par l'intestin et échappant ainsi au métabolisme lipidique général. Il est possible qu'à Vichy, dont les eaux sont relativement riches en calcium, le même mécanisme puisse être invoqué.

Également à Vittel, des travaux récents non encore publiés, utilisant les sulfates marqués, ont montré, contrairement à ce qui avait été dit précédemment, qu'une partie des sulfates franchissaient la lumière intestinale et pouvaient servir dans l'organisme d'agents de désintoxication, en invoquant la vieille théorie de la sulfo-conjugaison.

A Vichy, la plupart des anciens auteurs ont fait des travaux très intéressants, mais il importe de mettre en relief l'œuvre très particulière de L'ESCOUR et de Roger GLÉNARD sur la flocculation des eaux, sur leur pouvoir électrique, sur la résistivité, sur le pouvoir oxydoréducteur de certaines sources, comparable à celui de la vitamine C, etc., travaux qui ont permis de bien mettre en évidence la différence entre l'eau au jaillissement possédant ces propriétés, eau « vivante », et l'eau après séjour au contact de l'air, eau « morte » qui a perdu la plupart de ces mêmes propriétés.

Plus récemment, le Pr Charles DEBRAY et ses élèves ont montré l'effet régulateur des eaux sur le débit biliaire et leur action sur la transaminase glutamino-acétique. D'autres études ont mis en évidence l'action des eaux au niveau des membranes cellulaires, etc.

Mais ce ne sont là que des données générales sur l'action des eaux sur l'appareil hépato-biliaire qui débordent quelque peu notre problème actuel. Par contre, en 1967, WEGMAN et MERLE, dans une publication qui a peut-être été trop négligée, ont montré que chez des rats soumis à une action éthylique chronique et consommant en même temps de l'eau de Vichy, il existait une concentration cellulaire hépatique en peroxydases supérieure à celle observée dans un groupe témoin de rats soumis à la même intoxication éthylique, mais sans eau de Vichy. Or on sait tout le rôle des peroxydases dans le problème qui nous intéresse. Ce n'est sans doute qu'une parcelle de vérité, mais nous pensons que son importance est grande.

EN CONCLUSION

Nous pouvons dire que la crénothérapie, jointe à la suppression de l'agent exogène toxique, doit être mise au premier rang de la thérapeutique des pré-cirrhoses. Par son action multiple, tant sur le plan organo-fonctionnel que sur le plan psychologique, elle constitue un élément capital dans la mise en place d'une bonne éducation sanitaire et dans la prévention des cirrhoses confirmées. Elle ne prétend pas... à guérir ; elle prétend... à soulager les malades et à s'efforcer de les remettre dans un circuit normal.

BIBLIOGRAPHIE

1. DEBRAY Ch., ROZE Cl., BESANCON F. — Action zymosthénique des eaux bicarbonatées sodiques de Vichy sur la transaminase glutaminopyruvique. *Presse Therm. Clim.*, 1961, 98, 39-45.
2. LA TOUR J. DE. — Pharmacodynamie biliaire des eaux bicarbonatées sodiques. *Presse Therm. Clim.*, 1970, 107, 17-19.
3. LA TOUR J. DE, DURON J.-J., DEBRAY Ch. — Action comparée de deux eaux de Vichy (Hôpital et Grande Grille) sur les sécrétions pancréatiques et biliaires du rat. *Presse Therm. Clim.*, 1967, 104, 1, p. 25-30.
4. MUGLER A. — A propos de douze observations d'œdème par hépatite et leur traitement par la cure hydro-minérale de Vittel. *Presse Therm. Clim.*, 1956, 93, 165-170.
5. SERANE J. — Du mode d'action des eaux minérales sulfatées calciques et magnésiennes sur le foie et les voies biliaires. *Presse Therm. Clim.*, 1953, 90, 118-122.
6. VIOLLE P.-L. — Action de la Source Hépar sur la fonction biliaire. Congrès International de la fonction biliaire, Vittel, 1958, Masson Edit., Paris, 1958, vol. II, 3-9.
7. WALTER H., NEPVEUX F., NEPVEUX P. — Nouvelle contribution à l'étude de l'action des eaux minérales de Vichy sur la cellule hépatique. *Presse Therm. Clim.*, 1952, 89, 74-78.
8. WEGMAN R., MERLE M. — Le rôle de détoxication de l'eau de Vichy. Études histo-enzymologiques. *Rev. Int. Hépat.*, 1967, 7, 675-712.
9. BONNET G.-F. — Le traitement thermal à Vichy des séquelles d'hépatite virale. *Presse Therm. Clim.*, 1967, 104, 22-25.
10. BONNET G.-F. — Modifications des tests sérologiques d'insuffisance hépatique au cours de la cure de Vichy. *Presse Therm. Clim.*, 1951, 88, 205-209.
11. DESGREZ A., RATHERY F., WOLFF R. — Contribution à l'étude de la cure de Vittel. Recherches sur l'action de la Source Hépar. *Ann. Inst. Hydr. Clim.*, 1933, T. IX, fasc. 1, pp. 1-64.
12. RATHERY F., VIOLLE P.-L., WOLFF R. — Étude de l'action d'une eau sulfatée calcique et d'une eau bicarbonatée sodique sur l'écoulement biliaire par fistule vésiculaire chez deux cholécystectomisés. *Ann. Soc. Hydrol. Clim. (Paris)*, 20-2-1933, p. 287.
13. VIOLLE P.-L. — Étude de l'action d'une eau sulfatée calcique et d'une eau bicarbonatée sodique sur l'écoulement biliaire par fistule vésiculaire. *Ann. Méd. Vittel*, 1934, n° 5.
14. SANTENOISE D., MERKLEN L., GRANDPIERRE, VIDACOVICH M. — Cures sulfatées calciques et fonction biliaire. *L'Est Therm. Clim.*, 1937, n° 3.
15. VIOLLE P.-L. — De l'action cholagogue et cholérétique de la Source Hépar. *Ann. Méd. Vittel*, 1956, 11, 17-21.
16. SERANE J., PERNET E. — Les variations du taux du cholestérol total et estérifié dans le sang sous l'influence de la cure de Vittel. *Journées du Cholestérol et de la Nutrition*, Vittel, 1952.

17. THOMAS J., DEBRAY Ch. — Action de l'eau de Vittel (Source Hépar) sur le tonus des voies biliaires de l'homme. *Presse Therm. Clim.*, 1958, 95, 138-145.
18. DANY H. — Indications de la cure de Vichy dans les suites des hépatites à virus. *Presse Therm. Clim.*, 1960, 100,
19. DANY H. — Réactions de la cure et équilibre électrolytique. *Presse Therm. Clim.*, 1955, 63, 29, 591-592.
20. DANY H. — Vomissements acétonémiques et cure thermale de Vichy. *Presse Therm. Clim.*, 1963, n^o 3.
21. WALTER H., NEPVEUX F.-L. — Modifications des tests de dysfonction hépatique par le traitement thermal (Rapport au Congrès de l'Insuffisance Hépatique à Vichy). *Bull. Assoc. Etud. Foie*, 1950, 11, 115.

DISCUSSION

Pr François BESANCON :

Le médecin thermaliste a tout sujet de s'intéresser aux nouvelles réactions biologiques qui dépistent l'alcoolisme, et ses complications au stade précoce. Chacune de ces réactions paraît avoir une signification particulière :

— les gamma GT sont l'indice d'un trouble de la perméabilité membranaire de la cellule hépatique ;

— les alpha 1 lipo-protéines sont peut-être un indice de la stéatose ;

— les IgA dénotent l'infiltration du mésenchyme par les immunocytes ;

— la macrocytose se rattache à un trouble nutritionnel encore mal élucidé.

Quand un sujet cesse de boire, ses réactions se normalisent à un rythme inégal. Il serait intéressant de savoir si une cure thermale, s'ajoutant à l'abstinence, accélère ou non la normalisation de l'une ou l'autre de ces réactions.

Certes, on peut tenter des comparaisons avec des données publiées dans la littérature. Toutefois, l'étude ne sera probante, aux yeux du public scientifique, si on tire au sort deux lots de malades, dont un seul reçoit le traitement thermal. Ceci n'est concevable que si les médecins thermaux quittent leur station en hiver pour organiser ces tirages au sort auprès des services hospitaliers où l'on s'occupe du sevrage des alcooliques. C'est le privilège d'une journée comme celle d'aujourd'hui que de mettre en contact les médecins thermaux avec les confrères qui se consacrent au sevrage des alcooliques

CONCLUSIONS

Pr Ch. DEBRAY

On m'a demandé de tirer quelques enseignements de cette réunion. Je choisirai deux thèmes de réflexion.

L'un concernera l'objet de cette Journée.

L'autre, élargissant le débat, aura en vue quelques réflexions sur la Médecine Thermale actuelle.

* *

En ce qui concerne le premier volet - alcoolisme et Médecine thermale -, je serai bref.

Je soulignerai seulement la qualité des rapports présentés. Que tous les orateurs soient remerciés d'avoir exposé avec tant de clarté et en si peu de temps un sujet très complexe. Ces rapports nous ont mieux éclairés, nous cliniciens, sur quelques aspects de l'alcoolisme actuel et sur l'importance de la Médecine Thermale dans son traitement.

L'alcoolisme est probablement le danger n^o 1 de notre pays. Il est réellement vital de tout mettre en œuvre contre lui.

Cette lutte contre l'alcoolisme est d'abord *problème de gouvernement*. Le moins qu'on puisse dire est qu'en ce domaine les efforts des pouvoirs publics ont été timides. Nous en savons tous les raisons. Savez-vous combien il y a de débits de boissons alcoolisées en France ? 220 000, combien il y a de débits de boissons non alcoolisées ? 20 000.

L'essentiel de cette lutte anti-alcoolique est la *prévention*. Celle-ci doit se faire très tôt, sur les bancs de l'école ou du lycée, au service militaire, dans les écoles d'apprentissage, dans tous les rassemblements de jeunes. C'est là où on doit agir ; c'est là où on peut inculquer le danger de l'alcool et créer la réaction de rejet contre l'alcool. Nous, médecins, n'intervenons que plus tard, alors que le sujet est devenu soit un buveur d'habitude, soit un malade alcoolique.

Vis-à-vis du buveur d'habitude, notre rôle est le dépistage. C'est là le moment où, la toxicomanie n'ayant pas créé de lésions définitives, le sujet est encore récupérable. Ce dépistage de masse est relativement aisé aujourd'hui grâce à la grille du Dr LE GO et à la réaction de la gamma-glutamyl transpeptidase (gamma GT) de E. ARON. Mais, en ce do-

maine, beaucoup d'entre nous ont mauvaise conscience. Dans les collectivités dont nous avons la charge, avons-nous fait, comme le Dr LE Go, l'effort nécessaire ? Avons-nous essayé de convaincre les administratifs que reconnaître et traiter les buveurs excessifs est finalement rentable, non seulement pour l'individu mais aussi pour leurs groupements de travailleurs ?

Trop souvent le médecin n'est amené à intervenir que plus tard, quand le mal est fait. *Le buveur d'habitude est devenu un malade alcoolique.* Les lésions organiques sont alors souvent irréversibles ; l'alcoolodépendance s'est installée. La bataille est alors bien mal engagée. Il faut beaucoup de douceur, de psychologie, de temps, de patience, d'efforts constamment renouvelés, presque d'abnégation, pour arrêter l'intoxication et éviter la rechute de l'alcoolomane.

Le traitement individuel du buveur d'habitude et de l'alcoolique est l'œuvre de chacun d'entre nous. Mais certains groupes de médecins interviennent plus directement dans la lutte. Ce sont tout d'abord, les équipes médicales des *Centres d'Hygiène Alimentaire*, créés sur l'instigation du Dr LE Go et qui, actuellement, sont plus le résultat d'efforts personnels que d'un plan ministériel cohérent. Puis viennent les *médecins de famille* dont le rôle est injustement sous-estimé. Enfin, interviennent ceux qui sont ici, les *médecins thermaux et climatiques*. Au cours de la cure, au cours des cures successives, se nouent et se renforcent des liens de confiance entre le praticien thermal et son malade. Il est plus facile pour vous que pour nous d'œuvrer en profondeur, d'extirper parfois, le mal, d'en limiter au moins les dégâts. Grâce à vous, à votre influence personnelle, à votre rayonnement nombre de buveurs ont trouvé la force morale de renoncer à l'intempérance. Ces résultats bénéfiques, aucune statistique n'en fait état ; personne n'en parle. Ils existent pourtant. Ils doivent être versés au crédit de la Médecine thermo-climatique.

**

Abandonnant maintenant le thème de cette journée, et passant sur un plan général, je voudrais faire quelques remarques sur le Thermalisme d'aujourd'hui.

Il est réel, patent, évident que le Thermalisme français est gravement malade. Dans beaucoup de nos stations, le nombre des curistes diminue tous les ans, comme peau de chagrin. Certains médecins thermaux s'interrogent pour savoir s'ils ne devraient pas changer de discipline. Les compagnies gérantes des stations sont à court de crédits et cherchent des expédiants. Comment a-t-on pu en arriver là ? Comment le Thermalisme d'hier, reconnu, recommandé, proné, triomphant, a-t-il pu devenir ce malade qui, d'année en année perd sa substance et se cachectise presque sans espoir ?

Il faut en analyser les causes pour y trouver la parade.

A cette maladie de consommation du Thermalisme français, il y a, à mon sens, 3 causes essentielles :

- les progrès de la thérapeutique non thermale,
- la quasi disparition de l'enseignement de la créno-climatothérapie,
- les conceptions nouvelles de nombreux maîtres actuels de la Médecine.

I. - *Nous avons vu naître une nouvelle thérapeutique* ; celle des antibiotiques, des hormones, des médications vasculaires et sanguines, des extraits végétaux, de la chimiothérapie de synthèse. Dans beaucoup de maladies naguère incurables, les résultats sont spectaculaires. Cette action rapide, immédiate, profonde, fait penser à beaucoup de médecins que ces armes puissantes qu'ils ont à leur disposition ont rejeté dans l'ombre et aux magasins des accessoires la vieille thérapeutique, celle de « papa », la crénothérapie. Nous savons bien que ces médecins ont tort, mais les apparences sont contre nous.

II. - *La disparition progressive de l'enseignement de la Crénothérapie* dans beaucoup de Facultés est un fait. Actuellement très peu de Facultés ont un cours structuré de thermo-climatisme ; beaucoup n'ont que quelques leçons, quelques-unes pas du tout. Dans ma Faculté de Xavier-Bichat, dont le Doyen est un chirurgien qui ne « croit » pas au Thermalisme, c'est avec beaucoup de peine que le Pr PAOLAGGI et moi-même avons pu obtenir du Professeur d'Hygiène 2 misérables heures par an de Médecine Thermale.

Bien entendu, il n'y a plus aucune question d'Hydro-climatologie aux examens écrits ou oraux. Aujourd'hui la plupart des jeunes médecins issus de nos Facultés ignorent tout des stations, de leurs indications et de leurs contre-indications.

La Thérapeutique n'est d'ailleurs pas beaucoup mieux lotie que l'Hydroclimatologie. A part quelques rares Facultés qui ont tenu bon, la Thérapeutique n'est plus obligatoire ; elle ne représente qu'un certificat optionnel dont on peut se passer. Cet oubli monstrueux, incompréhensible, ubuesque, de l'acte essentiel de notre métier, le traitement, est la conséquence de la loi d'orientation qui donne à chaque université le droit d'enseigner la Médecine comme elle le veut. Cette carence de la thérapeutique est une des raisons, parmi d'autres, de la médiocrité affligeante, inquiétante, dangereuse, des connaissances parmi beaucoup de diplômés de ces dernières années.

III. - A ces deux raisons, développement de la Thérapeutique et sous-développement de l'enseignement hydrologique, s'en ajoute une troisième plus grave encore car elle touche aux fondements mêmes de notre Médecine Thermale, aux racines de l'arbre thermal.

NOMBRE DE MÉDECINS DE GRAND RENOM, parfois d'audience internationale, pourvus des plus hauts titres, conseillers écoutés des Pouvoirs Publics, *considèrent que la cure thermale est tout au plus un placebo*. Pour eux, la cause est entendue : le Thermalisme n'a jamais, ni jadis, ni maintenant, ni en France, ni ailleurs, fait la preuve de son efficacité. Cette thérapeutique est désuète ; elle doit être mise sur le même plan que la thériaque, les ventouses ou l'huile camphrée. Peu importe pour le moment les raisons de cette certitude. Ces maîtres à penser en sont convaincus. Ils agissent comme ils pensent. Devant un patient qui sollicite une cure, ils jouent l'indifférence : « Allez aux sources, au moins cela ne vous fera pas de mal ». Une deuxième attitude est celle de l'hostilité : le refus de la cure soit directement au patient, soit, plus souvent, dans l'anonymat commode de l'expertise thermale.

Voilà à mon sens, les trois raisons essentielles. Les conséquences, vous les connaissez : chute exponentielle du nombre des curistes, exigence des patients pour raccourcir les cures, non renouvellement du corps médical thermal dont beaucoup des meilleurs éléments sont près de la retraite, vieillissement navrant des structures hôtelières et des établissements thermaux, recherche obtinée par les municipalités et les compagnies gérantes des stations d'activités non thermales, paraissant plus rentables que le thermalisme.

Quant aux modifications profondes et indéniables de la Société d'après guerre, dans ses habitudes et ses besoins, elles ne jouent dans la désaffection thermale qu'un rôle de 2^e plan : la meilleure preuve est qu'en Italie, pays proche, le thermalisme est encore florissant.

En vérité si le Thermalisme vivote encore, s'il n'a pas subi toute la dégringolade prévisible, cela tient d'une part aux médecins praticiens de la vieille école qui continuent à prescrire des cures, et aux malades qui améliorés ou guéris, demandent de nouvelles cures.

Faut-il alors se laisser aller au pessimisme ? Faut-il baisser les bras ? Certainement pas. Pour défendre le Thermalisme, pour conserver à nos malades cette thérapeutique unique, il faut contre-attaquer avec la dernière vigueur et apporter des preuves d'activité.

Parmi ces preuves les unes sont classiques et cliniques. Les autres sont modernes, sociales et biologiques.

I. - *La première preuve clinique est l'opinion des patients eux-mêmes.* « Peut-on penser, dit le Pr J.-J. DUBARRY, un de ceux qui ont le plus fait pour le Thermalisme, que les 500 000 curistes français de 1976, dont les 9/10 ont demandé de faire une nouvelle cure, que les 13 millions de curistes de l'Europe

seraient tous atteints de psychose collective comme les médecins qui leur ont conseillé une cure ? ».

Les Soviétiques envoient 8 000 000 de leurs sujets en cure thermale vers le Caucase ou la Mer Noire. Or leur médecine est totalement étatisée. Si la cure était régulièrement inactive, il serait facile, d'un trait de plume, de supprimer une thérapeutique inutile qui, de plus, est très onéreuse si on tient compte des déplacements, de l'hébergement et des soins.

II. - Une deuxième preuve est celle donnée par les *études cliniques des médecins, thermaux ou non*. Les observations faites en France depuis 50 ans, patiemment accumulées, n'ont-elles aucune valeur parce qu'elles sont déjà anciennes et cliniques ? Si l'indication est bonne, si la cure est bien dirigée et bien suivie, l'amélioration est la règle, l'échec l'exception. Pour tout esprit objectif et sans passion, la valeur de la cure ne peut être contestée.

A l'étranger les constatations des 650 médecins et scientifiques de haut rang qui travaillent dans l'immense Institut Central de Balnéologie de Moscou, n'ont-elles vraiment aucune base scientifique ?

III. - Mais quelle que soit l'évidence de ces résultats pour un esprit non partial, nous ne pourrons avoir l'audience des scientifiques ou prétendus tels, l'accord des nouveaux philosophes de la médecine, l'aval des dénigreurs de principe, qu'en les battant avec leurs propres armes.

Il faut de nos jours, démontrer et redémontrer sansesse, scientifiquement, que la cure thermale est autre chose qu'un placebo.

Pour cela, il faut tester le médicament thermal, qu'il soit administré par voie externe ou interne, comme un médicament quelconque, le soumettre aux mêmes exigences, à plus d'exigences même, puisqu'il y a un courant contraire qu'il faut remonter.

Ces preuves objectives d'efficacité, il faut, à mon sens, les chercher dans 3 directions :

- *Les travaux aux stations thermales mêmes,*
- *Les statistiques sur les curistes assurés sociaux,*
- *Enfin, les recherches biologiques expérimentales.*

A. - *Les travaux aux stations sont de votre ressort*, à vous médecins thermaux. Ce sont ceux que vous avez réalisés depuis le début du siècle, mais qui doivent maintenant être programmés avec des exigences particulières. Pour être à l'abri des critiques des censeurs sourcilleux, il faut, avant de commencer, demander l'aide d'un statisticien ; choisissez-le de préférence médecin, connaissant mieux que les mathématiciens purs la difficulté de l'expérimentation humaine.

Proposer sérieusement, comme cela a été fait il y a quelques années, de comparer dans la station 2 groupes de malades, l'un qui suivrait la cure, l'autre à qui elle serait interdite, est une impossibilité

psychologique. Il faut cependant trouver un groupe de référence, ces fameux « témoins » indispensables maintenant à toute recherche. Comme l'a proposé avec beaucoup de justesse et d'astuce le Pr François BESANÇON, pourquoi ne pas utiliser les patients qui, envoyés dans les hôpitaux de moyen séjour situés dans des stations thermales ou à leur voisinage, sont dans des conditions voisines de celles des curistes, *hormis le traitement par l'eau*. Ce sont là les témoins. Sans doute est-il difficile d'apparier les 2 séries, mais, avec de la patience et du temps, on peut y parvenir.

Ces travaux, à la station même, ne peuvent plus être purement cliniques. L'observation clinique même bien faite, comporte aux yeux des critiques, trop d'éléments subjectifs de la part du malade et du médecin. *Les dosages biologiques, les mesures physiques doivent y être associés.*

C'est dire que ces recherches à la station sous-entendent un appui logistique important. Cet appui c'est soit le Centre de Recherches établi à la station même, soit, et plus souvent, la Faculté de Médecine voisine qui possède le matériel et les spécialistes nécessaires. Les moyens techniques indispensables sont donc importants et onéreux. Mais si elles veulent revivre et se développer, les stations doivent faire cet effort. Certaines l'ont parfaitement compris. Leur ténacité a été payante : le nombre d'envois en cure augmente régulièrement, malgré le « malaise thermal » qui engourdit les stations voisines.

B. - La deuxième possibilité offerte au Thermalisme pour prouver l'action des cures est l'utilisation des *statistiques de l'Assurance - Maladie de la Sécurité Sociale*. Ici c'est le malade lui-même qui est son propre témoin. Pour cela, pendant l'année qui précède la cure et celle qui la suit, on note avec précision divers paramètres, les plus importants étant *l'absentéisme au travail ou à l'école et la consommation médicamenteuse*. Les résultats peuvent être mis sur fiches et traités par ordinateur. Si la différence est franche - elle l'est habituellement - si, dans l'année qui suit la cure, les journées de maladie et les dépenses des médicaments ont notablement diminué, la preuve est faite de l'efficacité de la cure. De telles statistiques, réunies sur le thermalisme par des médecins non thermaux, sont maintenant nombreuses : celles de Paris, recueillies par la remarquable équipe du Pr Claude LAROCHE, celles de Nancy, de Marseille et de nombre d'autres villes de Faculté. Elles ne sont pas individuelles, ponctuelles, mais basées sur un grand nombre de cas. Or, leurs résultats sont concordants. Elles montrent et démontrent la valeur thérapeutique de la cure. Ces résultats, il faut les proclamer, les diffuser largement. Ils donnent raison à ceux qui ont cru au Thermalisme ; ils feront basculer certains qui sont hésitants. Je ne suis pas sûr qu'ils modifient l'opinion de ceux qui ont bien ancré dans l'esprit l'inactivité des cures et qui estimeront, selon une de leurs formules de franglais, que ces résultats sont « biaisés ».

C. - Ces irréductibles, il faut les attaquer sur le seul terrain où ils sont vulnérables, celui des *recherches expérimentales* faites dans l'ambiance feutrée des laboratoires, soit sur l'homme quand cela est réalisable, soit plus souvent sur l'animal.

Mais il ne faut pas croire que cette expérimentation soit aisée. Elle est au contraire très difficile. En effet l'eau thermale est bien différente des médicaments habituels. Avec ceux-ci, substances chimiques ou extraits, il est aisé d'augmenter les doses jusqu'à l'obtention d'une réponse franche ; alors, par la pharmacologie de routine, on connaît le ou les organes cibles, on peut préciser le sens de l'effet, son intensité, sa durée et son mécanisme d'action. On peut en inférer la possibilité d'une action thérapeutique sur l'homme et même, grossièrement, la posologie. De plus l'action des drogues habituelles est immédiate : une observation de quelques heures, de quelques jours au maximum suffit. Les résultats sont donc francs et rapides ; avec une bonne méthodologie, il y a peu de causes d'erreur.

Le médicament thermal a, lui, des caractéristiques opposées. D'une part en effet la quantité d'eau, raisonnablement utilisable, est limitée ; les doses toxiques ne sont jamais atteintes. D'autre part les modifications sont lentes ; elles n'apparaissent souvent qu'au bout de semaines et de mois. Enfin l'intensité des réponses est peu élevée. Limitation dans les doses, lenteur d'action, faible échelle des réponses, voilà le boulet que traînent avec eux les expérimentateurs thermaux.

C'est dire que *la méthodologie de ces recherches sur le médicament thermal doit être d'une extrême précision* ; animaux identiques dans toutes les séries, provenant du même élevage, de même âge, soumis à la même nourriture et au même environnement. Le moindre oubli risque de fausser l'expérience. Chercheurs et laborantines doivent être d'une méticulosité d'actuaire. Il faut profiter de ces expériences minutieusement montées pour multiplier les méthodes d'analyse et par conséquent les chances de succès : dosages chimiques, enregistrements physiques, comportement de l'animal, histologie, etc. On conçoit que ces conditions draconiennes nécessitent des laboratoires très bien montés en personnel et matériel et des dépenses importantes.

Même si toutes ces conditions sont réunies, la réussite n'est pas forcément au bout. En effet le paramètre choisi peut n'avoir pas été le bon ; la modification biologique peut ne pas être dosable, la dispersion des résultats peut être trop grande. Il faut avoir fait de la recherche thermale pour savoir que des efforts d'un an ou même plusieurs années peuvent aboutir à ce bref résultat du couperet de la statistique : « non significatif ».

Si, au bout du compte, on arrive à démontrer que, dans les conditions de l'expérience, l'eau thermale

a une action déterminée, cela n'est pas suffisant. *Le fait brut ne suffit pas. Il faut en préciser le mécanisme* ; où et comment le médicament thermal agit-il ? C'est alors qu'intervient ce bistouri biologique que sont les agents pharmaco-dynamiques.

Une étude de ce genre peut demander des mois et même des années. C'est beaucoup, dira-t-on. Mais n'oublions pas que plusieurs années sont habituellement nécessaires pour tester une drogue quelconque et en préciser sa valeur. Pourquoi n'en serait-il pas de même pour le médicament thermal ?

Deux remarques concernant l'expérimentation hydrologique doivent encore formulées. D'une part, il ne faut pas croire que le fait d'avoir démontré sur l'animal une action de l'eau et démonté son mécanisme d'action, sera en bloc transposable chez l'homme : un résultat positif n'est qu'un élément du puzzle que constituent les actions d'une eau thermale. D'autre part, il est probable qu'une expérience réussie n'apportera pas une indication thérapeutique nouvelle pour la médecine thermale ; elle fournira tout au plus une voie à la recherche clinique.

Si j'ai insisté sur ces difficultés, c'est qu'elles sont difficilement comprises par ceux qui financent nos recherches et qui désirent, dans des délais qu'ils estiment raisonnables, du positif utilisable dans leur propagande médicale ou non médicale.

Ainsi cette expérimentation est difficile, mais elle est nécessaire. Elle seule, ou presque elle seule, arrivera à convaincre les opposants, à dessiller leurs yeux et à déboucher leurs oreilles.

Tous ces travaux cliniques, sociaux et expérimentations comportent encore une étape qui n'est pas la moins importante : à côté du savoir il y a le « faire savoir ». Publier des travaux de valeur dans la Presse Thermale et Climatique ou les Annales d'Hydrologie n'aura aucun retentissement ; ne seront convaincus que ceux qui le sont déjà. Il faut se faire ouvrir les colonnes des journaux à grande diffusion, français, et mieux encore anglo-saxons. Ces journaux ont presque tous aujourd'hui un Comité de lecture anonyme, souverain, acerbe, corrosif, souvent juste, parfois partial. Cet obstacle, vous ne pourrez le franchir que par des travaux impeccables. Si ce but est atteint, un grand pas sera fait vers la victoire. Les préventions,

les sous-entendus, les allusions désobligeantes, les oppositions concernant le thermalisme seront balayés, et, alors, nous aurons beau jeu, preuves à l'appui, pour réclamer et obtenir un enseignement correct de l'Hydroclimatologie thérapeutique intégré dans la Thérapeutique.

Ne croyez pas que cette période soit lointaine. Dans la grisaille du Thermalisme actuel apparaissent des lumières. Nous avons franchi le creux de la vague. En effet des travaux de grande classe sont nés dans beaucoup de nos Facultés et dans nombre de nos stations. Les Sociétés Savantes, même les plus sourcilleuses, comme la Société de Thérapeutique, ouvrent leurs pages aux travaux thermaux. Il faut poursuivre cet effort.

De plus, beaucoup de médecins sont déçus par les résultats peu durables des « médications miracles » ; ils sont effrayés par leurs « effets adverses » que l'on qualifie pudiquement d' « indésirables », et par les accidents de ces thérapeutiques ; ils cherchent des traitements non nocifs, modifiant en douceur ce que l'on appelait jadis *le terrain* qui est fait d'hérédité, d'environnement et des hasards de la vie. La créno-thérapie, préventive et curative, est un de ces moyens : cette thérapeutique millénaire, qui a résisté à tous les assauts, à toutes les modes, ne peut pas être seulement un placebo ; les centaines de médecins thermaux, les milliers de cliniciens, qui ont fait et font confiance à la médecine thermale, n'ont-ils pas autant d'esprit critique que les autres médecins, ceux des laboratoires ?

Des réunions comme celle-ci, celles d'hier de Nantes, de Bordeaux et de Dax, celle de demain de Liège, celle de l'an prochain présidée par le Pr DUCHENE-MARULLAZ, procèdent toutes du même esprit : *apporter des travaux scientifiquement indiscutables. Voilà la seule base solide de départ d'un renouveau de la Créno-thérapie.*

J'espère que vous pardonnerez à un vieil hydrologue qui a derrière lui 40 ans de recherche thermale et presque autant d'enseignement d'Hydro-climatologie, ce long plaidoyer. Sans doute a-t-il été parfois amer, acerbe, sévère ; mais il est confiant dans le renouveau de la science hydrologique ; et il est finalement résolument optimiste quant à l'avenir de notre discipline.

COMPTE-RENDU

FÉDÉRATION MÉDICALE THERMALE ET CLIMATIQUE PYRÉNÉENNE

L'Assemblée générale s'est tenue à St-Girons, le samedi 30 septembre 1978, à 15 h, dans une Salle de la Maison de retraite de l'Hôpital, sous la présidence du Dr René FLURIN, de Cauterets, Président de la Fédération, assisté du Dr LAMOS, de Luchon, Vice-Président, du Dr W. JULLIEN, de Pau, Secrétaire Général et du Dr PEBERNARD, de Cauterets, Trésorier.

Le Pr DENARD donne la parole au Secrétaire général.

L'ordre du jour prescrit l'adoption du Procès-verbal de la dernière Assemblée.

Il a été procéder à l'élection de trois nouveaux Membres :

Les Drs Jacques RABAUD-CARRIE, BERARDOT, remplaçant de PERUS, LE BEGUE, remplaçant du Dr ROUVEYROL, tous les 3 de Cauteret, qui ont été admis à l'unanimité.

Table ronde sur la Déontologie, présidée par le Pr DENARD.

Le Pr DENARD prend la parole pour différentes communications :

Il signale d'abord : qu'une *Journée Médicale sur le Thermalisme* doit se tenir à Toulouse, les 15 et 16 juillet 1979, avec le concours du Corps médical de Toulouse et de la Région.

Le *Guide Médical des Stations Thermale*s doit avoir une excellente présentation.

Enfin, il faut se souvenir qu'il y a un *Institut d'Hydrologie et de Médecine de Toulouse et des Pyrénées* qui a pour rôle d'assurer les relations inter-stations et de les coordonner.

Table ronde sur les Progrès techniques du Thermalisme, sous la direction de M. VANDERBERCHE, chargé de Cours à la Faculté de médecine de Toulouse.

Table ronde sur le Thermalisme et la Sécurité Sociale, dirigée par le Dr HERNANDES, Médecin-Conseil régional.

L'Ordre du Jour étant épuisé, la Séance est levée à 18 h.

Le Secrétaire général : Dr W. JULLIEN

P.S. - Voici les *vœux* présentés à l'Assemblée Générale par le Dr FLURIN :

1) SUR LA DÉONTOLOGIE DES STATIONS THERMALES

La Fédération Pyrénéenne a constaté avec satisfaction que les règles de la déontologie médicale concernant notamment les rapports entre médecins et établissements thermaux, étaient respectées dans la quasi totalité des stations de la région pyrénéenne.

Elle ne s'en élève qu'avec plus de force contre les abus constatés dans un petit groupe de stations où des médecins installés à l'intérieur des Thermes subissent de la part de la Société thermale des pressions contraires à l'éthique médicale et préjudiciables aux malades !

Elle émet le vœu que les instances compétentes, notamment les Ordres départementaux des Médecins et les Médecins conseils des caisses d'assurance maladie, fassent preuve de vigilance et de fermeté dans l'application des lois et réglements.

2) PROGRÈS TECHNIQUES ET THERMALISME

La Fédération Médicale Pyrénéenne, sous la présidence du Professeur DEXART, émet le vœu que l'analyse des sources thermales soit actualisée pour l'ensemble des stations pyrénéennes selon les techniques modernes, et que l'Institut d'hydrologie de Toulouse reçoive de la Région les crédits nécessaires à la réalisation d'un programme de recherches physico-chimiques biologiques et expérimentales sur les sources thermales et leurs propriétés thérapeutiques.

3) ASSURANCE MALADIE ET THERMALISME

La Fédération Thermale Pyrénéenne émet le vœu que des études statistiques sur les résultats des cures thermales soient entreprises conjointement par les Caisses d'assurance maladie et les Stations, avec le concours des médecins informaticiens de la Caisse régionale d'assurance Maladie.

Elle souhaite un meilleur remboursement des examens complémentaires et des actes de rééducation fonctionnelle chaque fois qu'ils sont indispensables à la surveillance et à l'efficacité de la cure thermale.

Retrouvez vos reins.

A Vittel: cures thermales toute l'année.

Cures et post-cures des calculs rénaux ou troubles urinaires.

Renseignements à : Etablissement Thermal
Vittel B.P. N° 43 - 88800 Vittel - Tél. (29) 08.00.00.

VITTEL





Modificateur du terrain
hyposthénique-infectieux

MANGANESE- CUIVRE oligosol®

favorise la prophylaxie
des états
infectieux répétitifs

MEDECINE GENERALE : Fatigabilité - Réactions lymphatiques du type adénites - Entérocolites gauches - Cystites légères récidivantes - Hypoménorrhées.

O.R.L. : Fragilité respiratoire chronique - Rhino-pharyngites, Bronchites, Otites à répétition - Phénomènes tubaires.

POSOLOGIE :
1 à 2 prises par jour en perlinguale.

PRÉSENTATION :
Flacon pressurisé doseur 60 ml
Gaz pulseur : Azote - 1 dose = 2 ml

FORMULE :
Gluconate de Manganèse 0,0295 g
Gluconate de Cuivre 0,0259 g
Glucose 5 g
Eau Purifiée Q.S.P. 100 ml
A. M. M. 307.509.1

PRIX PUBLIC :
11,10 F pca 76 - 60/P
Remboursé par la Sécurité Sociale

LABCATAL
Catalyse biologique - Thérapeutique fonctionnelle
7 rue Roger-Salengro - 92120 Montrouge - Tél. 735.85.30