

La maladie hépatique alcoolique

quand la modération n'a pas meilleur goût

par Michel Brabant

Quatre-vingt-un pour cent des Québécois boivent de l'alcool, et la consommation élevée, c'est-à-dire la prise d'au moins cinq consommations en une même occasion, et ce, cinq fois ou plus au cours de l'année, est en hausse selon les données recueillies jusqu'en 1998. Si l'alcool peut être bon pour la santé, il y des cas où même la modération n'a pas vraiment meilleur goût.

La consommation sécuritaire d'alcool

Depuis quelques années, des études épidémiologiques avancent que la consommation d'alcool, peut-être surtout de vin rouge, peut réduire l'incidence de la mortalité et de la morbidité attribuables aux maladies coronariennes et à certains cancers¹ : de une à deux consommations par jour, et peut-être idéalement avec les repas. Malgré cela, l'Organisation mondiale de la santé, tout comme l'American Heart Association, ont préconisé d'autres moyens pour réduire les risques de coronaropathies parce que, croient-elles, les risques pour l'ensemble de la population d'un message qui inciterait à augmenter la consommation d'alcool dépassent tous les bénéfices escomptés sur le plan cardiaque. De plus, certains des composés responsables de cet effet bénéfique se retrouveraient aussi dans des boissons non alcoolisées.

Présentement, les recommandations générales visent donc à minimiser les risques de la consommation d'alcool. Il est toujours question non pas d'une consommation optimale, mais sécuritaire, dans le sens d'une limite à ne pas dépasser afin de réduire les dommages pour le buveur et son entourage.

La consommation d'alcool estimée à faible risque pour la

Le Dr Michel Brabant, omnipraticien, professeur adjoint de clinique au département de médecine familiale et professeur accrédité au département de psychiatrie de l'Université de Montréal, est médecin-chef du service de toxicomanie de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, à Montréal.

ENCADRÉ 1

Une consommation d'alcool équivaut à 14 g d'alcool, c'est-à-dire à une petite bière à 5 %, à 45 mL de spiritueux à 40 %, ou à 150 mL de vin à 12 % (quantité d'alcool en mL x degré d'alcool en % x 0,8 = quantité d'alcool en grammes).

santé va de nulle jusqu'à la prise de une à trois consommations par jour ; la limite inférieure s'adresse aux femmes. Le Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies parle d'un usage hebdomadaire de 14 consommations standard et moins pour les hommes, et de neuf consommations standard et moins pour les femmes (*encadré 1*).

Des augmentations assez faibles par rapport à la consommation sécuritaire d'alcool se traduiraient chez certaines personnes par un accroissement des risques pour la santé.

En effet, la prise d'alcool peut être associée à une hausse

PRÉVENTION

La consommation d'alcool estimée à faible risque pour la santé va de nulle jusqu'à la prise de une à trois consommations par jour ; la limite inférieure s'adresse aux femmes. Le Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies parle d'un usage hebdomadaire de 14 consommations standard et moins pour les hommes, et de neuf consommations standard et moins pour les femmes.

de l'incidence des arythmies cardiaques, des thromboses coronariennes, des cirrhoses hépatiques et des cancers gastro-intestinaux. Elle est fréquemment en cause dans les accidents de la circulation, dans des actes de violence, des vols, des crimes de nature sexuelle, et elle est responsable du syndrome d'alcoolisme fœtal. Dans certains cas, en plus de nuire à la santé du consommateur et de lui apporter des troubles de nature judiciaire, elle perturbe son fonctionnement et nuit à ses relations interpersonnelles. Les troubles les plus graves que cause la consommation d'alcool se caractérisent par une perte complète du contrôle de la consommation au détriment du fonctionnement tant physique que psychologique. Ils peuvent s'accompagner d'une dépendance physique dont l'intensité sera plus ou moins grave. La prévalence de la dépendance à l'alcool dans la population générale se situerait autour de 3 à 4 %, celle des buveurs à problème autour de 7 %.

Pour l'ensemble de la population, tout est donc question de fréquence, de quantité et de contexte de consommation. Il faut trouver l'équilibre parfait entre les avantages et les risques de dommages. Malgré cela, il reste toujours des situations où il faut s'abstenir complètement, par exemple durant la grossesse, si l'on conduit un véhicule, si l'on prend des médicaments et lorsqu'on est atteint de certaines maladies.

L'alcool, et quoi encore ?

En plus de l'alcool, d'autres facteurs augmentent les risques de maladies hépatiques alcooliques.

Les quantités quotidiennes d'alcool susceptibles d'entraîner une maladie hépatique alcoolique varient selon les études entre un minimum de 20 à 40 g pour les femmes, et de 60 à 80 g pour les hommes². La durée de la consommation est importante, mais la sorte d'alcool ne semble pas avoir d'influence. La quantité joue un rôle important

Comparativement aux hommes, les femmes qui boivent ont des lésions hépatiques plus rapidement et pour des consommations relativement moindres d'alcool. Ce risque plus important chez les femmes s'explique entre autres par une diminution d'activité de l'alcool-déshydrogénase au niveau gastrique.

R E P È R E

et, chez les alcooliques, il y a une corrélation linéaire entre l'incidence de maladies hépatiques graves, y compris la cirrhose, et la quantité totale d'alcool consommée par kilogramme de poids corporel durant leur vie. Chez plusieurs, l'ingestion régulière d'alcool conduira à une infiltration graisseuse du foie, la stéatose hépatique, mais seuls quelques-uns souffriront d'hépatite alcoolique ou de cirrhose. À la suite d'une consommation chronique d'alcool, seulement 10 à 15 % des alcooliques ont une maladie hépatique. D'autres facteurs ont donc un rôle à jouer dans l'apparition des lésions hépatiques. Parmi ceux-ci, on a relevé une vulnérabilité héréditaire ou liée au sexe, la coexistence de facteurs de progression de la maladie comme l'obésité, des carences nutritionnelles, une atteinte par les virus de l'hépatite C ou B, la prise de médicaments hépatotoxiques, et finalement, peut-être des facteurs contextuels de consommation comme boire avec ou en dehors des repas.

La tendance à l'alcoolisme pourrait être héréditaire : des animaux de laboratoire présentent des différences héréditaires dans la préférence pour l'alcool, les taux d'isoenzymes et l'effet sur le métabolisme.

Pour qu'apparaisse une maladie hépatique alcoolique, un facteur génétique comme le polymorphisme de l'interleukine 1 trouvé chez des sujets japonais pourrait être en cause. Des polymorphismes existent aussi pour des enzymes comme l'alcool-déshydrogénase, l'aldéhyde-déshydrogénase et le cytochrome P4502E1. Ces polymorphismes génétiques pourraient expliquer la variété des atteintes provoquées par l'alcool et différencier les populations ayant des maladies hépatiques provoquées par l'alcool de celles qui sont plus susceptibles d'avoir des lésions pancréatiques.

Comparativement aux hommes, les femmes qui boivent ont des lésions hépatiques plus rapidement et pour des consommations relativement moindres d'alcool. Ce risque plus important chez les femmes s'explique entre autres par une diminution d'activité de l'alcool-déshydrogénase au niveau gastrique³.

L'obésité peut entraîner la même gamme de maladies hépatiques que l'alcool ; l'évolution de la maladie est cependant plus lente. La stéatose hépatique associée à l'une ou l'autre cause pourrait partager des mécanismes pathogènes assez identiques. L'obésité est un facteur de risque indépendant de cirrhose chez les personnes qui ont un problème d'alcool.

Le rôle des facteurs nutritionnels dans la pathogenèse et la progression de la maladie demeure controversé. La malnutrition pourrait intervenir en affaiblissant l'immunité et en

augmentant la susceptibilité à l'égard de certaines infections.

Il y a une interaction certaine entre l'alcool et certains virus comme ceux de l'hépatite B et C.

Les buveurs porteurs d'hépatite B ou C chronique progressent beaucoup plus rapidement vers la cirrhose. L'importance de la consommation d'alcool serait en corrélation avec les niveaux sériques du virus de l'hépatite C, et des diminutions de la consommation entraîneraient des baisses de la virémie. La prise d'alcool intensifie la fibrose hépatique chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique, elle accélère la progression de la maladie vers la cirrhose et augmente les risques de carcinome hépatocellulaire chez ces patients. La synergie alcool et virus de l'hépatite C pourrait influencer sur la progression de la maladie en modifiant le système immunitaire, la répllication virale et la réponse des hépatocytes face à l'agression. Pour les patients atteints d'hépatite chronique, l'abstinence totale d'alcool devient donc d'une absolue nécessité.

Parmi les médicaments, l'acétaminophène peut être particulièrement dangereux pour les buveurs invétérés qui présentent des atteintes hépatiques. D'une part, l'induction du cytochrome P4502E1 par l'alcool augmente la production de métabolites toxiques, et d'autre part, il s'élimine par sa liaison au glutathion, dont la quantité est diminuée chez ces buveurs. C'est la raison pour laquelle des doses d'acétaminophène aussi faibles que 4 g par jour et moins peuvent être dangereuses.

Et la pathogénèse ?

Stéatose, hépatite alcoolique, cirrhose et carcinome hépatocellulaire sont différents stades de la maladie hépatique alcoolique. La moins grave de ces lésions, la stéatose hépatique, est réversible. Le taux de mortalité due à l'hépatite alcoolique en phase aiguë avec décompensation hépatique va jusqu'à 50 %, et parmi les survivants, presque la moitié auront une cirrhose dans les cinq années suivantes. La cirrhose est la neuvième cause de décès aux États-Unis. Quant aux carcinomes hépatocellulaires, leur incidence dans le monde est en hausse.

De nombreux progrès ont été réalisés récemment dans la compréhension des mécanismes de la pathogénèse de la maladie hépatique alcoolique. Outre les hépatocytes, qui comptent pour 65 % des cellules du foie, plusieurs autres cellules peuvent être impliquées ou atteintes dans ce processus : les cellules endothéliales, les cellules de Kupffer, ou macrophages hépatiques, les cellules étoilées et les cellules épithéliales des canaux biliaires. C'est par la production de

cytokines et par l'effet que ces substances produisent sur le tissu hépatique que ces cellules participeraient aux processus pathogènes. Plusieurs cytokines sont en cause dans l'apparition de la maladie hépatique alcoolique⁴ : le facteur alpha de nécrose des tumeurs, l'interleukine 1, 6 et 8, et des facteurs de croissance comme les facteurs de croissance transformant alpha et bêta et le facteur de croissance dérivé des plaquettes.

Tous les tissus de l'organisme peuvent, après stimulation physiologique ou pathologique, produire des cytokines. Ce sont des peptides capables de modifier la réponse des tissus à divers stimuli. Elles jouent un rôle dans l'inflammation du tissu hépatique, la programmation de la mort cellulaire (apoptose), la nécrose des cellules hépatiques, la cholestase, la fibrose, mais aussi dans la régénération du tissu hépatique.

La stéatose hépatique résulterait d'un dérèglement dans les processus d'oxydoréduction du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). L'augmentation du volume des hépatocytes serait attribuable à l'inhibition du processus de dégradation des protéines et à la rétention des protéines oxydées dans le cytoplasme des cellules.

Des endotoxines provenant de bactéries à Gram négatif de l'intestin favoriseraient la libération par les cellules de Kupffer du facteur alpha de nécrose des tumeurs et d'autres médiateurs de l'agression hépatique. Ce processus conduirait à l'inflammation du tissu hépatique.

Les cellules étoilées activées par des cytokines inflammatoires, des facteurs de croissance et une métaplasie des voies biliaires produiraient du collagène pouvant conduire à la fibrose et à la cirrhose.

Et du point de vue clinique ?

Les manifestations de la maladie hépatique alcoolique vont de quelques symptômes frustes jusqu'à des manifestations dramatiques où la vie du patient est en danger. Il y a peu de corrélation entre le tableau clinique et les résultats de la biopsie hépatique, la progression de la stéatose vers l'hépatite et la cirrhose ne se faisant pas nécessairement de façon méthodique et dans cet ordre. Les biopsies

L'obésité est un facteur de risque indépendant de cirrhose chez les personnes qui ont un problème d'alcool.

R E P È R E

Questionnaire CAGE-DETA

- Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation d'alcool ?
- Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?
- Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
- Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?

Deux réponses positives ou plus font soupçonner un problème d'alcool.

montrent souvent des lésions appartenant à différents stades d'évolution.

Un passé de consommation abusive d'alcool et la constatation d'anomalies biologiques sont suffisants pour poser le diagnostic de maladie hépatique alcoolique. Il demeure cependant essentiel d'exclure d'autres causes d'atteintes hépatiques.

Le questionnaire CAGE-DETA a une bonne sensibilité pour dépister les problèmes liés à la consommation d'alcool (*encadré 2*).

Les manifestations cliniques comprennent⁵ : malaise, fièvre, faiblesse, anorexie, nausées et vomissements, confusion, altération du cycle normal du sommeil, diminution de la libido, hépatomégalie, splénomégalie, cachexie, ictere (dans 60 à 70 % des cas d'hépatite alcoolique), angiomes stellaires, contractures de Dupuytren, gynécomastie, atrophie testiculaire, augmentation du volume des glandes parotides et lacrymales, astérisis, coloration blanche des ongles. Aucun de ces signes ou symptômes n'est spécifique ou pathognomonique.

Les tests de laboratoire qui évaluent le foie sont : dosage de l'AST (aspartate aminotransférase), de l'ALT (alanine aminotransférase), de la PAL (phosphatase alcaline), de la

bilirubine totale et directe, des protéines totales, de l'albumine et du temps de prothrombine.

Dans la plupart des maladies hépatiques, l'ALT est plus élevée que l'AST ; dans l'hépatite alcoolique non compliquée, les valeurs d'AST et d'ALT ne dépassent à peu près jamais 10 fois la normale, mais ici, le rapport AST-ALT est supérieur à deux dans 80 % des cas. La PAL est augmentée dans 20 % des cas.

Le temps de prothrombine et la bilirubinémie sont les facteurs pronostiques les plus importants. Par exemple, dans l'hépatite alcoolique, un temps de prothrombine supérieur à cinq secondes au-dessus de la valeur témoin, avec un taux de bilirubine totale supérieur à 428 µmol/L ou une albuminémie inférieure à 25 g/L chez un patient de plus de 55 ans prédisent un risque de décès de 90 %.

La maladie hépatique chronique est souvent peu symptomatique, mais à long terme, les risques de morbidité et de mortalité sont importants. Dans l'hépatite alcoolique, l'examen clinique et les épreuves de laboratoire ont une valeur prédictive de 88 % par rapport à la biopsie.

Si les données cliniques évoquent un abus d'alcool ou une consommation anormale et si l'activité de l'AST est plus grande (spécialement deux fois plus grande) que celle de l'ALT, le diagnostic le plus plausible est celui d'une hépatite alcoolique.

Les marqueurs pouvant indiquer une progression vers la cirrhose sont le temps de prothrombine, la numération plaquettaire et l'albuminémie. Ils devraient être mesurés tous les trois à six mois chez les patients atteints d'hépatopathie chronique. Le risque de souffrir d'un carcinome hépatocellulaire est élevé chez les patients atteints de cirrhose alcoolique, et le dépistage est recommandé pour les candidats au traitement. Il se fait par une mesure de l'alpha-fœtoprotéine et une échographie du foie tous les six mois.

Les approches thérapeutiques

Les approches thérapeutiques dépendent de la gravité de la maladie. La base du traitement est l'abstinence totale d'alcool, un bon régime alimentaire avec correction des

Un passé de consommation abusive d'alcool et la constatation d'anomalies biologiques sont suffisants pour poser le diagnostic de maladie hépatique alcoolique.

Dans l'hépatite alcoolique non compliquée, les valeurs d'AST et d'ALT ne dépassent à peu près jamais 10 fois la normale, et le rapport AST-ALT est supérieur à deux dans 80 % des cas.

carences nutritionnelles et le traitement des complications comme les infections, les saignements gastro-intestinaux, l'ascite et l'encéphalopathie. Des études ont montré dans des contextes thérapeutiques l'efficacité de molécules comme l'acamprosate ou la naltrexone comme adjuvants à l'abstinence.

La stéatose hépatique est une lésion réversible. Dans l'hépatite alcoolique, sauf en début d'évolution, la restauration par l'abstinence d'un foie complètement normal n'est pas possible, mais les patients qui ne présentent pas de complications sont dans une phase cruciale où des interventions peuvent faire une différence. En phase aiguë de l'hépatite alcoolique grave, le taux de mortalité à court terme est très élevé, et ce, malgré les traitements aux corticostéroïdes. Pour les patients cirrhotiques ayant une décompensation hépatique, des saignements et certains degrés d'encéphalopathie, le pronostic est sombre.

Après des évaluations minutieuses, les patients atteints d'une maladie hépatique alcoolique grave peuvent être candidats à la greffe hépatique s'il n'y a pas d'atteintes majeures à d'autres organes, comme une cardiomyopathie, une pancréatite, une atrophie cérébrale ou une septicémie. La plupart des centres exigent une abstinence confirmée d'au moins six mois.

L'ALCOOL N'EST PAS UN PRODUIT INOFFENSIF. Consommé avec modération, il pourrait s'avérer bénéfique à la santé de plusieurs de vos patients, mais ce nectar des dieux peut entraîner chez d'autres des maladies irréversibles. La consommation d'alcool doit faire l'objet de discussions entre le médecin traitant et le patient de façon à permettre dans chaque cas de départager les risques et les avantages. Les patients atteints de maladie hépatique devront s'abstenir complètement de consommer de l'alcool, et ce, de façon permanente. ☞

Date de réception : 26 avril 2002.

Date d'acceptation : 23 juin 2002.

Mots clés : alcool, maladie hépatique alcoolique, cytokines, maladie coronarienne.

S U M M A R Y

Alcoholic liver disease: when moderation does not taste any better. 81% of Quebecers drink alcohol and since 1998, heavy drinking has increased. Though some epidemiologic studies showed that moderate use could benefit health, chronic alcohol consumption can cause serious health problems.

Ten to fifteen percent of heavy drinkers will develop alcoholic liver disease. Along with alcohol, there are many other risk factors among which obesity, nutritional deficiencies, hepatotoxic medications and chronic infection with hepatitis B or C virus; some risk factors may be hereditary or gender related. Recent understanding of the pathogenesis of alcoholic liver disease highlighted the role of cytokines such as interleukins 1, 6 and 8, the tumor necrosis factor, transforming growth factors and platelet-derived growth factor. Clinically, disease manifestations range from very few symptoms to very dramatic ones. Diagnosis is established by a history of alcohol abuse and abnormal laboratory findings. Treatment is based on total abstinence from alcohol, good diet and prevention and treatment of infections, bleeding and other complications.

Key words: alcohol, alcoholic liver disease, cytokines, coronary disease.

Bibliographie

1. Gaziano JM, et al. Light to moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort. *J Am College Cardiol* 2000 ; 35 : 96-105.
2. Maddrey WC. Alcohol-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000 ; 4 : 115-31.
3. Frezza M, et al. High blood alcohol levels in women: the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 95-9.
4. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and non alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1467-76.
5. Zeldin GA, Diehl AM. Alcoholic liver disease. Dans : Friedman LS, Keefe EB, réd. *Handbook of Liver Disease*. Philadelphie : Churchill Livingstone, 1998 : 85-94.
6. Day CP. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? *Journal of the Royal College of Physicians of London* 2000 ; 34 : 557-62.
7. Lieber CS. Liver disease by alcohol and hepatitis C: early detection and new insights in pathogenesis lead to improved treatment. *Am J Addict* 2001 ; 10 (Suppl) : 29-50.

La base du traitement est l'abstinence totale d'alcool, un bon régime alimentaire avec correction des carences nutritionnelles et le traitement des complications comme les infections, les saignements gastro-intestinaux, l'ascite et l'encéphalopathie.

R E P È R E