

Du « *Binge drinking* » à l'Hépatite alcoolique

Professeur Philippe MATHURIN

Service de Maladie de l'appareil Digestif,
Hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille.

E-mail: p-mathurin@chru-lille.fr

Alcool et risque de mortalité

La consommation d'alcool est un problème majeur de santé publique qui est responsable d'une augmentation des risques de morbidité et de mortalité. A l'exception de l'ischémie coronarienne, les effets délétères de l'alcool sont corrélées à la quantité d'alcool avec un effet seuil pour certaines pathologies telles que la cirrhose. La relation plus complexe entre la consommation chronique d'alcool et l'ischémie coronarienne a été résumée sous le terme de courbe en J avec une diminution de la mortalité liée à l'ischémie coronarienne pour des doses modérées d'alcool et une augmentation du risque de décès pour des doses élevées.

La cirrhose représente la première cause des décès imputables à l'alcool. Au dessus d'un seuil de consommation quotidienne d'alcool, le risque de développer une cirrhose augmente de manière exponentielle. Cependant, la valeur du seuil de consommation quotidienne d'alcool associée à une augmentation du risque de cirrhose a été longtemps controversée. Une méta-analyse a observé qu'au dessus d'une consommation de 25 g/j, le risque relatif de cirrhose augmentait de 1,5 à 3,6 [1].

Chez les buveurs excessifs ayant une maladie alcoolique du foie, quatre types de lésions tissulaires hépatiques peuvent être observés: la stéatose, la fibrose, l'hépatite alcoolique et la cirrhose. Ces lésions peuvent être isolément ou conjointement observées. En raison d'une augmentation du risque de mortalité à court et moyen terme, la cirrhose est la plus redoutée de ces lésions. La progression la plus rapide vers la cirrhose observée chez les buveurs excessifs ayant une hépatite alcoolique explique, en partie, le risque plus important de mortalité décrit dans ce sous-groupe. La persistance des lésions histologiques d'hépatite alcoolique, parfois plusieurs années en dépit de l'arrêt de l'intoxication alcoolique, suggère un mécanisme autre que toxique [2]. Une cirrhose est

observée survient plus souvent chez les patients ayant une stéatose (11,4 %) ou une hépatite alcoolique (39,4 %) sur la biopsie initiale que chez ceux indemnes de ces lésions (0 %) [3]. Par ailleurs, la présence d'une hépatite alcoolique sur la première biopsie serait la seule variable prédictive de sa récurrence [3]. Le surpoids est un facteur de risque indépendant de progression vers la cirrhose [4]. Le risque de développer une cirrhose était 2,15 fois plus élevé chez les buveurs excessifs ayant un surpoids depuis au moins 10 ans [4].

Evolution de la consommation d'alcool

La consommation d'alcool chute en France de façon certaine depuis 1960 (tableau 2). Sur l'ensemble de la population, la baisse a été de 25 %. Pour autant, la consommation française reste encore l'une des plus élevées d'Europe et la décroissance observée pendant la période 1970-85 est fortement ralentie depuis lors. La France occupait le 11^{ème} rang mondial et le 5^{ème} rang européen de consommation d'alcool avec 9,3 litres d'alcool pur par an et par habitant en 2003. Elle se plaçait au 2^{ème} rang mondial pour la consommation de vin (48,5 litres de vin par an et par habitant).

Le « binge drinking » constitue un des enjeux de santé publique de l'ensemble des pays occidentaux, ce d'autant que les jeunes constituent la population la plus à risque [5]. Aux Etats-Unis entre 1993 et 2001, le nombre d'épisodes annuels par personne de « binge drinking » a augmenté de 17 % [5]. En France, une enquête auprès de jeunes âgés de 17 ans a révélé que 45,8 % avaient eu 1, 17,9% 3 et 2,2 % 10 épisodes de binge drinking dans le mois précédent. La définition du binge drinking a varié entre les études. La définition la plus consensuelle est celle proposée par le NIAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) qui retient le diagnostic de « binge drinking » en cas d'absorption sur moins de 2 heures de plus de 5 verres chez l'homme et de 4 verres chez la femme [6]. La mortalité par cirrhose a récemment augmenté dans les pays dans lesquels l'alcoolisme chronique et le binge drinking sont les plus répandus [7]. Dans ce même pays, l'incidence de la cirrhose a augmenté de 45% entre 1992 et 2001, passant de 12 à 17 cas pour 100000 personnes par an [8]. Parallèlement, la mortalité par cirrhose est passée au Royaume uni de 8.3 entre 1987 et 1991 à 14.1/100000 habitants de sexe masculin par an entre 1997 et 2001, ce qui correspond à une augmentation de 70% [7]. Des tendances similaires ont été observées chez les femmes.

Prise en charge thérapeutique de l'hépatite alcoolique

Le développement de l'indice de Maddrey [9] a constitué un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique des malades atteints d'hépatite alcoolique car cet indice (indice de Maddrey ≥ 32) conçu au moyen de variables biologique identifie les formes sévères associées à un risque élevé de décès à court terme [10].

L'analyse des données individuelles des 5 derniers essais randomisés a démontré que les patients traités par corticoïdes avaient une survie à 1 mois significativement supérieure aux patients placebo [11].

Une collaboration française multicentrique a généré un modèle prédictif de la mortalité à 6 mois combinant les variables pronostiques indépendantes chez les patients avec hépatite alcoolique sévère [12]. Ce modèle pronostique dénommé modèle de Lille combine 5 variables pronostiques indépendantes. Le score du modèle fluctue de 0 à 1. Ce modèle est hautement prédictif de la mortalité à 6 mois. L'aire sous la courbe est de 0,85 et le taux de patients bien classés en termes de mortalité est de 82%. Les patients ayant un score de Lille $\geq 0,45$ et classés comme résistants avaient une survie à 6 mois inférieure aux patients classés répondeurs (score de Lille $< 0,45$) : $25 \pm 3,8\%$ vs $85 \pm 2,5\%$, $p < 0.0001$ [12]. La pentoxifylline pourrait constituer une alternative à la corticothérapie [13]. L'effet protecteur de la pentoxifylline semblait lié principalement à une prévention du syndrome hépatorénal. En effet, une insuffisance rénale s'est développée chez 5 patients pentoxifylline et 20 patients placebo et a évolué en un syndrome hépatorénal respectivement chez 4 et 18 patients.

La transplantation hépatique est le traitement de référence des patients ayant une cirrhose sévère. Cependant, la pénurie de greffons ne permet qu'à une faible proportion de malades atteints de cirrhose sévère et 5 à 15 % des malades décèdent sur liste d'attente [14]. Seuls les patients devenus abstinents sont actuellement considérés comme des candidats à une transplantation. La plupart des centres français et internationaux ont retenu une durée minimale d'abstinence de 6 mois avant l'inscription sur liste de transplantation. Il faut cependant noter que la validité de cette durée de 6 mois d'abstinence reste largement discutée [15].

L'application du délai de 6 mois d'abstinence soulève un problème éthique maintenant que l'on dispose du modèle de Lille, outil puissant pour la prédiction du décès dès le septième jour. Il est évident qu'un nombre restreint de résistants pourraient bénéficier d'une telle stratégie. En effet,

au moment de la sélection, le clinicien ne dispose d'aucun critère prédictif du risque de rechute de l'alcoolisation après la greffe [16].

L'opinion classique d'experts européens et nord-américains envisagent l'hépatite alcoolique comme une contre-indication à la transplantation a été récemment remise en cause par une étude contrôlée de cas montrant une amélioration sans équivoque de survie chez les patients ayant reçu une greffe précoce. Les investigateurs de cette étude ont conclu que, la transplantation hépatique réalisée tôt chez les patients ayant une hépatite alcoolique sévère résistante au traitement médical [17]. Ces résultats appuient l'évaluation future de la transplantation précoce chez les patients soigneusement sélectionnés avec hépatite alcoolique grave résistante au traitement médical. Cependant, la transplantation hépatique réalisée en procédure accéléré ne peut être proposée qu'à une très petite minorité de patients [17]

Références

1. Corrao, G., A. Zambon, P. Torchio, S. Arico, C. La Vecchia, and F. di Orio. Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *J Hepatol* 1998; **28**:608-14.
2. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986; **2**:33-42.
3. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrie-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, Dalsoglio D, Prevot S, Naveau S. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **25**:1047-54.
4. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; **25**:108-111.
5. Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* 2009; **58**:613-7.
6. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007; **46**:2032-9.
7. Leon, DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006; **367**:52-6.

8. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**:1343-1350.
9. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; **75**:193-9.
10. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, Benhamou JP. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; **326**:507-512.
11. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, Ramond MJ, Naveau S, Maddrey WC, Morgan TR. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; **60**:255-260.
12. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, Dharancy S, Texier F, Hollebecque A, Serfaty L, Boleslawski E, Deltenre P, Canva V, Pruvot FR, Mathurin P. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; **45**:1348-1354.
13. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; **119**:1637-1648.
14. McMaster P. Transplantation for alcoholic liver disease in an era of organ shortage. *Lancet* 2000; **355**:425-425.
15. Anand AC, Ferraz-Neto BH, Nightingale P, Mirza DF, White AC, McMaster P, Neuberger JM. Liver transplantation for alcoholic liver disease: evaluation of a selection protocol. *Hepatology* 1997; **25**:1478-1484.
16. Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009; **360**:2758-2769.
17. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, Castel H, Duhamel A, Pageaux GP, Leroy V, Dharancy S, Louvet A, Boleslawski E, Lucidi V, Gustot T, Francoz C, Letoublon C, Castaing D, Belghiti J, Donckier V, Pruvot FR, Duclos-Vallee JC. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; **365**:1790-800.