

Epidémiologie et facteurs de risque de maladie alcoolique du foie

Professeur Sylvie Naveau
Hôpital Antoine Béchère

SEMINAIRE des DES d'HGE 14/1/2006

EPIDEMIOLOGIE

En France, la prévalence des malades atteints de cirrhose alcoolique a été estimée entre 1500 et 2500 cas par millions d'habitants. L'alcool représente 75 % des causes de cirrhose.

EPIDEMIOLOGIE

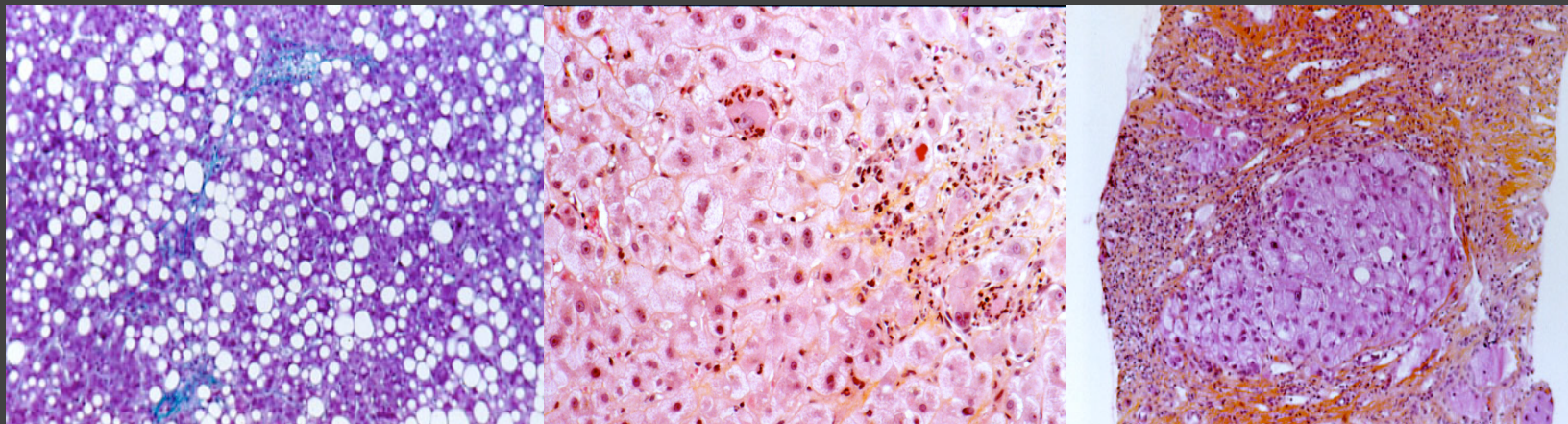
La consommation moyenne d'alcool pur par adulte de plus de 15 ans et par an est passée de 22,1 litres en 1975 à 10,7 litres en 1999. La mortalité par cirrhose alcoolique « ou sans précision du foie » suit la courbe de consommation d'alcool. Elle est passée de 14 934 en 1980 à 8528 en 1999.

EPIDEMIOLOGIE

La France se situe au quatrième rang européen derrière le Luxembourg , l'Irlande et le Portugal.

Atteintes hépatiques liée à l'alcool

Les atteintes morphologiques liées à l'alcool représentent un large éventail de lésions: la stéatose pure, l'hépatite alcoolique aiguë, la fibrose avec ou sans stéatose et la cirrhose.



Facteurs de risque

- Le risque de développer une cirrhose croît avec la quantité d'alcool consommée par jour mais ne concerne que 20 % des buveurs excessifs.
- L'inégalité des individus devant une hépato-toxicité de l'alcool suggère l'intervention d'autres facteurs qui ont fait l'objet de plusieurs études .

Facteurs de risque : Le sexe

- Pour une même quantité d'alcool consommée, les femmes ont un risque relatif de développer une atteinte hépatique significativement supérieure à celui de l'homme .
- Le risque relatif de développer une cirrhose alcoolique devient important à partir de 30 g par jour, c'est à dire 3 verres chez la femme et 50 g soit 5 verres chez les hommes.
- De plus, il semble que la maladie se développe plus rapidement chez la femme (10 ans) que chez

Facteurs de risque : Modalités d'alcoolisation

- L'influence du mode de consommation régulière versus occasionnelle n'est pas connue avec précision.
- Néanmoins la consommation de boissons alcoolisées en dehors des repas
- Et la consommation de plusieurs types de boissons alcoolisées semblent augmenter le risque d'atteinte hépatique

Stranges S, Alcohol Clin Exp Res 2004;28:949-956.

Bellantani S. Gut 1997;41:845-850.

Facteurs de risque : type de boissons consommées

- Quant au type de boissons consommées : il n'est pas établi qu'il ait une influence sur le risque de développer une cirrhose.
- En effet, en ce qui concerne le vin par exemple, les diverses études rapportent des résultats discordants

Naveau S, Eur J Gastroenterol Hepatol 1991;3:265-269.

Becker U, Hepatology 2002;35:868-875.

Facteurs de risque : Facteurs alimentaires

Rôle des acides gras :

Un apport important en acides gras polyinsaturés (omega-6 ou omega-3) (35 % de la ration calorique) exacerbe les lésions hépatiques liées à l'alcool chez le rat en augmentant la production de radicaux libres par le cytochrome p 450 2E1 et la peroxydation lipidique.

Nanji AA. Alcohol 2004;34:21-25.

Facteurs de risque : Facteurs alimentaires

Rôle des acides gras .

A dose moindre (2,8 % de la ration calorique), les acides gras polyinsaturés omega-3 pourraient avoir un effet protecteur de même que les acides gras saturés.

Nanji AA, Alcohol 2004;34:21-25.

Facteurs de risque : Facteurs alimentaires



Facteurs de risque : Facteurs alimentaires

- Chez l'homme: le risque de cirrhose avant la survenue des premiers symptômes était fortement et positivement corrélé à la consommation quotidienne d'acides gras et négativement à celle d'hydrates de carbone et de protéines.

Rotily M, Eur J Clin Nutr 1990;44:595-603.
Corrao G, Am J Epidemiol 1995;142:1136-1146.

Facteurs de risque : Facteurs alimentaires

■ Chez l'homme: le pourcentage de déviation de la mortalité attendue du fait de la consommation d'alcool par rapport à la mortalité observée dans 17 pays était corrélé de façon négative au cholestérol et aux acides gras saturés alimentaires et positivement aux acides gras polyinsaturés .

Nanji AA, Clin Exp Res 1986;10 :271-273.

Facteurs de risque : Facteurs alimentaires

Rôle de la caféine et du café

Chez des patients à haut risque d'hépatopathie comprenant des buveurs excessifs, la consommation de caféine et de café était corrélée de façon négative à l'augmentation des ALAT après ajustement sur l'âge, le sexe, la race et le tabagisme .

Ruhl CE, Gastroenterology 2005;128:24-32.

Facteurs de risque :

Le tabac : bien que les buveurs excessifs soient souvent fumeurs, le tabagisme semble un facteur de risque indépendant de cirrhose après ajustement sur l'âge, le sexe, l'index de masse corporelle (IMC), le niveau d'éducation et la consommation d'alcool

Becker U, Hepatology 2002;35:868-875.

Facteurs de risque :

Le surpoids :

A niveau constant de l'âge, du sexe, de la quantité d'alcool consommée par jour, de la durée d'alcoolisation, un **surpoids** présent depuis au moins 10 ans était, chez le buveur excessif, un facteur de risque indépendant non seulement de cirrhose mais également de stéatose et d'hépatite alcoolique aiguë (HAA) .

Naveau S, Hepatology 1997;25:108-111.

Facteurs de risque :

l'IMC est un facteur de risque indépendant de fibrose chez le patient alcoolique .

Raynard B, Naveau S. Hepatology 2002;35:635-638.

Facteurs de risque :



l'IMC est un facteur de risque indépendant de fibrose chez le patient alcoolique .

Raynard B, Naveau S. Hepatology 2002;35:635-638.

Facteurs de risque :

Le tissu adipeux en sécrétant du TNF- α pourrait jouer un rôle important dans la cascade immuno-inflammatoire impliquée dans la physiopathologie de l'HAA . Le tissu adipeux est également la source de nombreux neurotransmetteurs tel que l'angiotensine II, la norépinéphrine et le neuropeptide Y qui stimule in vitro la fibrogénèse . Il en est de même de la leptine qui est également produite par le tissu adipeux .

Lin HZ, Alcohol Clin Exp Res 1998;22 (5 suppl):231S-237S.

Battaller R, Gastroenterology 2000;118:1149-1156.

Oken JA, Biochem Biophys Res Commun 2003;302:685-690.

Thaler K, Gastroenterology 2000;118:1200-1210.

Facteurs de risque :genetiques

- La concordance vis à vis de la cirrhose alcoolique était plus élevée chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes .
- Bien qu'il soit admis que des polymorphismes génétiques concernant l'alcool déshydrogénase et l'acétaldehyde déshydrogénase soient impliqués dans la susceptibilité individuelle à l'alcoolisme, leur rôle dans la progression de la maladie hépatique reste controversé.

Facteurs de risque :génétiques

Le cytochrome p450 2E1 joue un rôle important dans la production de radicaux libres. Une mutation dans la région promotrice (allèle c2) entraîne une augmentation de l'activité de l'enzyme et augmente le risque de cirrhose

Bataller R, Hepatology 2003;37:493-503.

Facteurs de risque :génétiques

- Les polymorphismes des gènes codant pour les **cytokines pro-inflammatoires** intervenant dans la physiopathologie de la MAF ont été recherchés.
- Un polymorphisme situé dans la région promotrice du gène du **TNF- α** qui augmente la production de la cytokine est associé à une stéato-hépatite plus sévère.
- Des polymorphismes des gènes de **IL-1 β** et de **l'antagoniste du récepteur de l'IL-1** ont été trouvés associés à une susceptibilité héréditaire à la MAF.

Facteurs de risque :génétiques

D'autres polymorphismes concernant les gènes CD14, de l'IL-10, la manganèse superoxyde dismutase et d'une molécule immuno-régulatrice appelée lymphocyte cyto-toxique TA4 (CTLA4) sont des facteurs de risque de MAF sévère.

Bataller R, Hepatology 2003;37:493-503.

Facteurs de risque :

- **CD14** est le récepteur cellulaire des lipopolysaccharides (LPS). L'activation des cellules de Kupffer et des cellules étoilées par les LPS joue un rôle majeur dans la survenue des altérations hépatocytaires.
- **L'IL-10** est une cytokine anti-inflammatoire.
- **La superoxyde dismutase** est une enzyme anti-oxydante puissante.
- **CTLA4** a été associée à divers désordres auto-

CONCLUSION:

- Outre l'alcool, les modalités de consommation de l'alcool, le sexe féminin, le surpoids, les acides gras poly-insaturés, peut-être le tabac et certains polymorphismes génétiques sont actuellement les facteurs de risque identifiés de maladie alcoolique du foie.