



## Le foie trinque deux fois

**La prévalence de l'hépatite C semble plus importante chez les buveurs excessifs que dans la population générale. La progression de la maladie hépatique est plus rapide, plus agressive et l'efficacité du traitement contre l'hépatite C est diminuée chez les patients consommant de l'alcool.**

L'alcool n'a pas besoin du virus de l'hépatite C (VHC) pour donner une maladie du foie. En France, deux hommes sur trois et près d'une femme sur trois consomment de l'alcool tous les jours. Un million et demi à 2 millions de personnes sont dépendantes de l'alcool et 5 à 6 millions ont une consommation à risque, de plus de 4 verres de vin à 10°/jour chez l'homme et 2 verres/jour chez la femme). Le Haut comité de la santé publique estime que 15% de la population française est consommatrice à risque, 10% pour l'INSEE. Selon l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (2005), la mortalité imputable à la consommation d'alcool représente 40 000 à 50 000 décès chaque année, soit entre 7 et 10% de la mortalité globale par cirrhose, psychose, cancer des voies aérodigestives supérieures, mais aussi via de nombreuses pathologies (accidents vasculaires cérébraux, cancer du sein, accidents de la route, accidents domestiques, etc.). La comptabilité peut se faire en verre ou en grammes d'alcool par jour ou par semaine : un verre d'alcool vaut 10 g.

### Dégradation et toxicité de l'alcool

L'alcool ou éthanol est une petite molécule absorbée par diffusion lente au niveau gastrique et la majeure partie (70% à 80%) est absorbée au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum).

L'essentiel de la dégradation de l'éthanol a lieu dans le foie. La rapidité d'absorption de l'éthanol peut être modifiée par l'absorption de nourriture ou de médicaments. Après avoir traversé la muqueuse digestive, l'alcool gagne le foie par la veine porte, puis la circulation générale par les veines sus hépatiques. Cinq à 20% de la dose ingérée, sont déjà éliminés dans ce premier passage. Le foie élimine plus de 80% de l'alcool ingéré, par transformation en acétaldéhyde par trois enzymes, alcool déshydrogénase (ADH), cytochrome P450 (le CYP2E1) et catalase. L'acétaldéhyde est ensuite oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH).

Les ADH et ALDH peuvent avoir une affinité pour l'éthanol ou l'acétaldéhyde et une vitesse de "fonctionnement" différentes selon les individus. Ainsi, 50% de la population asiatique, ont une activité ALDH déficiente voire nulle, et présentent une intolérance à l'alcool en raison d'une accumulation de l'acétaldéhyde. L'activité de l'ADH diminue avec l'âge. Le CYP2E1 peut être induit ou inhibé dans certaines situations (obésité, jeûne, diabète) et par des médicaments (antituberculeux, inhibiteurs de protéases). Le CYP2E1 métabolise aussi d'autres médicaments (paracétamol par exemple), les conduisant à des métabolites parfois plus toxiques et il active les nitrosamines présentes dans l'environnement (aliments, boissons, fumée de cigarette) potentialisant leur rôle cancérigène. Ainsi, les interactions entre alcool et médicaments sont très diverses : modification des concentrations du médicament ou de l'un de ses métabolites dans le sang, mais aussi modification de l'effet du médicament sans action sur ses concentrations (par exemple, action au niveau des récepteurs du médicament).

### Maladie alcoolique du foie

Dans le foie, l'oxydation de l'éthanol perturbe le métabolisme des sucres et des graisses, favorisant l'accumulation de triglycérides dans le foie (stéatose). L'acétaldéhyde, métabolite de l'alcool, est très toxique car très réactif, il est capable de transformer les molécules environnantes. Il diminue ainsi l'activité d'enzymes, entraîne une inflammation et stimule la production de collagène qui forme la fibrose dans le foie. Ainsi survient la "stéatohépatite alcoolique". L'acétaldéhyde est particulièrement toxique pour la mitochondrie et favorise la mort cellulaire. La cirrhose alcoolique est une maladie de constitution progressive. Le temps nécessaire à sa constitution est estimé à 20-25 ans. Un accroissement significatif du risque de cirrhose est observé pour une dose d'alcool entre 7 et 14 verres par semaine chez les femmes, et 14 à 27 chez les hommes. Les femmes sont donc plus sensibles à l'hépatotoxicité de l'alcool que les hommes et il semble que la rapidité de progression augmente avec l'âge (1).

## **Alcool et dénutrition**

La valeur énergétique de l'alcool est de 7 kcal par gramme. Chez un sujet consommant une bouteille de vin (75 cl à 12 °, soit 72 grammes d'alcool) par jour, l'énergie apportée par l'alcool sera de 504 calories, soit le quart ou le cinquième de la ration calorique quotidienne d'un sédentaire. La part calorique due à l'alcool entraîne une majoration de l'apport calorique total quotidien ou, cas le plus fréquent, se substitue à une fraction des apports alimentaires. Or les calories apportées par l'alcool sont peu stockées (2) et ne s'accompagne pas de nutriments (vitamines, oligoéléments). L'alcool, par son propre métabolisme et par les inductions métaboliques qu'il provoque, va "voler" les vitamines, dont les besoins quotidiens ne sont déjà pas toujours couverts par l'alimentation. Ainsi, lorsque la consommation d'alcool est supérieure à 30% des apports énergétiques, la consommation de vitamine C est généralement inférieure aux apports recommandés. Au total, la consommation excessive d'alcool s'accompagnera d'un déséquilibre progressif des apports quantitatifs et qualitatifs.

## **Alcool et hépatite C**

La prévalence de l'hépatite C semble plus importante dans la population des buveurs excessifs que dans la population générale. Il est possible que l'infection soit liée à un antécédent d'usage de drogues (3-4) ; 10% des sujets consultant pour un sevrage étaient infectés par le VHC (5). La connaissance d'une sérologie VHC positive entraîne dans 50% des cas une diminution de la consommation d'alcool (6). Il y aurait 5% de buveurs excessifs dépendants de l'alcool infectés par le VHC, ce qui pourrait représenter 75 000 personnes en France.

## **Progression de la maladie hépatique et alcool**

L'élimination spontanée du virus de l'hépatite C est diminuée chez les patients consommateurs d'alcool. Si 30 à 40% des sujets infectés par le VHC éliminent spontanément le virus, ce chiffre est moitié moindre chez les consommateurs d'alcool (7). Par ailleurs, les anomalies du bilan hépatique sont plus importantes en cas de consommation d'alcool, même modérée, chez les patients infectés par le VHC (8-9). Inversement, l'arrêt de l'alcool entraîne une diminution des enzymes hépatiques (10). Les malades alcooliques ont des lésions du foie plus prononcées à la biopsie (scores d'inflammation, de nécrose et de fibrose) que les malades non consommateurs d'alcool (11).

Une étude sur 2 235 patients infectés par le VHC et ayant eu une biopsie hépatique, a montré qu'une consommation d'alcool supérieure à 50 g/jour augmentait significativement le risque de progression vers la cirrhose (12). Une étude américaine portant sur les causes de décès entre 2000 et 2002 montre que l'âge au moment du décès des hommes infectés par le VHC et consommateurs d'alcool est de 50 ans contre 55 ans pour les hommes infectés par le VHC et n'ayant pas de «maladie alcoolique».

## **Cirrhose**

Une étude portant sur 6 664 malades a montré que la consommation de plus de 6 verres/jour chez l'homme et 5 chez la femme pendant plus d'un an, augmentait le risque de développer une cirrhose (34,9 % versus 18,2) (13). Le risque de cirrhose est augmenté, même lorsque la consommation d'alcool est faible (140 g/semaine ou 30 g/jour) (14-15). Mais ce risque augmente avec la quantité d'alcool ingérée (16).

## **Carcinome hépatocellulaire**

L'intervalle de temps entre une contamination (daté lors d'une transfusion) et le diagnostic de carcinome hépatocellulaire (CHC) ou cancer sur cirrhose pourrait être plus court chez les malades consommant plus de 5 verres par jour que chez les malades ayant une consommation moins importante d'alcool (17). Dans une étude épidémiologique sur 1 500 patients infectés par le VHC, 4,3% des malades ont développé un CHC en 4 ans (18). Mais le risque de développer un CHC était près de deux fois plus élevé chez les malades ayant consommé plus de 500 g d'alcool par rapport aux malades en ayant consommé moins. Le risque est 26 fois supérieur chez les individus consommant moins de 40 g d'alcool par jour, de 62 fois entre 40 et 80 g/jour et de 126 lorsque la consommation dépasse 80 g/jour.

## **Impact sur la multiplication virale**

La majorité des études montrent qu'une consommation excessive d'alcool entraîne une augmentation de la virémie (14,19). L'étude de Pessione et al. (14) montre une corrélation nette entre la consommation d'alcool la semaine précédant la mesure de la virémie, et la virémie elle-même. Mais une méta analyse récente n'a pas retrouvé de relation entre virémie et consommation d'alcool (20) : Il est difficile d'expliquer les discordances entre les différentes études sur l'effet de l'alcool sur la virémie. Il est possible que certaines études sous-estiment la consommation d'alcool des malades, ou que ces derniers modifient leur consommation au moment de l'entrée dans les études. Certaines différences pourraient être liées aux tests employés pour la quantification de la

virémie. Seule une étude montre une relation entre la consommation d'alcool et la quantité de VHC intra-hépatique (21).

## **Mécanismes des interactions alcool-VHC**

L'alcool inhibe une partie de la réponse immunitaire : les cellules T helper, l'activité cytotoxique médiée par les lymphocytes et la sécrétion de certaines «hormones de l'immunité», les cytokines (22). Les cellules dendritiques qui jouent le rôle de cellules «présentatrices d'antigène» donc qui stimulent les lymphocytes, sont altérées par la consommation d'alcool (23). Par ailleurs, la protéine de capside du VHC et l'alcool pourraient activer une molécule qui joue un rôle dans l'inflammation (24-25).

## **Diminution de l'accès au traitement anti-VHC**

Auparavant, tous les protocoles de traitement de l'hépatite C ont exclu les consommateurs d'alcool. Les données dans la littérature de traitement de l'hépatite C chez ces patients sont donc limitées. Jusqu'en 2002 il était recommandé d'obtenir un sevrage complet des malades avant de débiter un traitement anti VHC. Une étude (26) menée entre 1999 et 2001 dans 24 hôpitaux américains, sur 4 462 malades, a montré que les malades ayant une consommation d'alcool récente se voyaient moins souvent proposer un traitement anti-VHC que les malades abstinentes. Depuis la conférence de consensus sur le traitement de l'hépatite C de février 2002, il est recommandé de diminuer au maximum la consommation d'alcool, mais l'abstinence n'est pas un prérequis absolu avant traitement. Néanmoins, les données disponibles incitent fortement à tenter d'obtenir une consommation nulle sous traitement.

## **Diminution de l'efficacité du traitement anti VHC**

Les sujets abstinentes ont environ cinq fois plus de réponse virologique prolongée (négativité de la PCR VHC 6 mois après l'arrêt du traitement) que les sujets consommant plus de 60 g/jour ( $p = 0,06$ ) (19). Mais dans une étude américaine récente (26), l'analyse des causes d'échec du traitement montre que les malades consommateurs de plus de 20 g d'alcool par jour ont un risque d'arrêter le traitement de façon prématurée deux fois plus grand que les non-consommateurs d'alcool. Dans cette étude, en retirant de l'analyse les malades qui arrêtent précocement le traitement anti-VHC, le taux de succès thérapeutique était comparable entre consommateurs et non consommateurs d'alcool.

## **Diminution de l'observance**

Il est donc possible que la diminution d'efficacité du traitement anti-VHC soit liée à des arrêts prématurés du traitement chez les consommateurs d'alcool. Au cours du traitement anti-VHC, les troubles de l'observance associés à la prise d'alcool et à un syndrome dépressif n'ont pas été étudiés, contrairement à ce qui a été fait au cours de l'infection à VIH. Il a été clairement montré que, chez les malades infectés par le VIH ou chez les malades atteints de tuberculose, une consommation d'alcool était associée à des troubles de l'observance (27). Plusieurs explications sont données : l'altération de l'état de conscience due à l'alcool entraîne un oubli des prises de médicaments et la baisse du «désir de guérir» chez les consommateurs d'alcool.

## **Augmentation des effets secondaires du traitement**

L'interféron et la ribavirine ont des effets neuropsychiatriques importants : troubles de la concentration, irritabilité, insomnies, dépression. De ce fait, un syndrome dépressif est une contre-indication à l'institution d'un traitement anti-VHC et il nécessite une prise en charge psychiatrique et un avis spécialisé avant tout début de traitement. Or la consommation excessive d'alcool semble fortement liée à des troubles anxieux et/ou des troubles de l'humeur tel qu'un syndrome dépressif (28). Dans ce contexte, le traitement anti-VHC sans correction de la dépression peut donc être très délétère et aggraver ces troubles anxieux. Des tentatives de suicide ont été rapportées sous interféron.

L'anémie, la thrombopénie, sont des anomalies hématologiques très fréquemment retrouvées sous interféron et ribavirine. L'alcool entraîne également ces anomalies et les aggrave sous traitement anti-VHC. L'interféron entraîne une stimulation immunitaire. Il a été décrit, sous interféron, probablement via ce phénomène de stimulation non spécifique de l'inflammation, une aggravation des hépatites alcooliques aiguës (29).

## **Coïnfection et alcool**

En France, en 2003, sur 27 patients infectés par le VIH et décédés par maladie du foie, 25 avaient une coïnfection par le VHC et 17 de ces 25 malades avaient une consommation d'alcool supérieure à 30g par jour (30). La maladie du foie est donc plus agressive chez les patients coïnfectés par le VIH et le VHC, l'alcool est là encore un facteur aggravant, comme le prouvent ces chiffres de mortalité.

S'il est acquis que l'observance du traitement anti-VHC est réduite chez les patients buveurs excessifs, une étude portant sur 396 sujets VIH et consommateurs d'alcool montre que chez les coïnfectés par le VHC, le chiffre de

CD4 est plus bas, même s'ils sont observants (31). Ces moins bons résultats peuvent correspondre simplement à un chiffre plus bas de lymphocytes totaux par le développement de la cirrhose. En effet, quand la cirrhose progresse, ce qui semble plus rapide chez les malades coïnfectés et consommateurs d'alcool, la rate augmente de volume (splénomégalie) et "piège" les globules blancs et les globules rouges. Au total, les globules sont là mais ne sont pas circulants dans le sang et donc, ne sont pas retrouvés à la prise de sang. Chez les buveurs excessifs, le traitement de l'alcool-dépendance peut être une opportunité pour débiter une prise en charge suivie de l'infection VIH et de l'infection VHC (32). Le traitement anti-VHC est d'autant plus important chez les malades coïnfectés par le VIH qu'il existe une maladie du foie souvent plus avancée.

## Conclusion

Au total, l'association alcool-infection par le VHC est particulièrement nocive pour le foie. L'ensemble des résultats publiés s'accorde à propos du rôle de l'alcool dans l'aggravation d'une cirrhose liée au VHC et un accroissement du risque de CHC. En conséquence, il est recommandé aux patients de n'avoir qu'une consommation d'alcool occasionnelle voire l'abstinence totale. En cours de traitement, la consommation d'alcool semble diminuer l'observance et exacerber les effets secondaires de l'interféron et de la ribavirine, il est donc fortement recommandé d'être abstinent même si le risque d'une diminution de l'efficacité du traitement n'est pas clairement établi comme un effet lié à la consommation d'alcool.

Spontanément, après l'annonce d'une infection par le VHC, 75 % des malades réduisent ou interrompent leur consommation d'alcool. Une brève intervention thérapeutique, l'information sur les risques à poursuivre une consommation d'alcool suffit donc dans la grande majorité des cas pour obtenir une réduction de cette consommation. Dans les rares cas de dépendance alcoolique, une action coordonnée hépatologique, psychiatrique et alcoologique est garante de la réussite de la prise en charge. Celle-ci est souvent une entreprise longue avec parfois des hospitalisations. La durée d'évolution de la maladie hépatique permet de s'attaquer d'abord à la consommation d'alcool pour la réduire au maximum. L'éventualité d'un traitement anti-VHC peut même être pour certains patients une motivation supplémentaire permettant la réduction de l'alcoolisation. Reste qu'il est difficile de mener à bien un traitement anti-VHC si le patient alcool-dépendant a été désocialisé par sa dépendance; on ne peut réaliser un traitement par interféron chez des patients sans domicile. La prise en charge hépato-alcoologique est avant tout psychosociale.

Anne Gervais, Hépatologue à l'hôpital Bichat

-----

[signature photo]

Photo : D.R. Peinture d'Arnaud Taéron, « Marius ».

-----

- (1) Pol S, Lamorthe B, Thi NT et al. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J Hepatol*. 1998 Jun;28(6):945-50.
- (2) Pirola R, Lieber S. Hypothesis: energy wastage in alcoholism and drug abuse: possible role of hepatic microsomal enzymes. *Am J Clin Nutr*. 1976 Jan;29(1):90-3
- (3) Verbaan H, Andersson K, Eriksson S. Intravenous drug abuse - the major route of HCV transmission among alcohol-dependent individuals? *Scand J Gastroenterol* 1993;28:714-8.
- (4) Coelho-Little ME, Jeffers LJ, Bernstein DE et al. HCV in alcoholic patients with and without clinically apparent liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1173-6.
- (5) Deny P, Halimi C, Trinchet JC. Role of HCV in the genesis of hepatic lesions observed in alcoholic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 1994;18(2):110-4.
- (6) Loguercio C, Di Pierro M, Di Marino MP et al : Drinking habits of subjects with HCV related chronic liver disease : prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol & Alcoholism* 2000; 35(3):296-301.
- (7) Piasecki BA, Lewis JD, Reddy KR et al. Influence of alcohol use, race, and viral coinfections on spontaneous HCV clearance in a US veteran population. *Hepatology* 2004 Oct;40(4):892-9
- (8) Katakami Y, Ohishi H, Komatsu H. Alcohol intake increases HCV-induced hepatocellular injury. *Intern Med* 1995;34:1153-7.
- (9) Ohta S, Watanabe Y, Nakajima T. Consumption of alcohol in the presence of HCV is an additive risk for liver damage. *Prev Med* 1998;27:461-9.
- (10) Cromie SL, Jenkins PJ, Bowden DS. Chronic hepatitis C: effect of alcohol on hepatic activity and viral titre. *J Hepatol* 1996;25:821-6.
- (11) Anderson S, Nevins CL, Green LK. Assessment of liver histology in chronic alcoholics with and without HCV infection. *Dig Dis Sci* 2001;46:1393-8.
- (12) Poynard T, Bedossa P, Opolon P, and the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic HCV. *Lancet* 1997;349:825-32.

- (13) Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM and the Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of HCV. Epidemiological factors affecting the severity of HCV related liver disease: a French survey of 6,664 patients. *Hepatology* 1997;26:485-90.
- (14) Pessione F, Degos F, Marcellin P et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717-22.
- (15) Serfaty L, Chazouillères O, Pujol-Robert A et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic HCV infection: results of a case-control study. *Hepatology* 1997;26:776-9.
- (16) Corrao G, Arico S. Independent and combined action of HCV infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:914-9.
- (17) Noda K, Yoshihara H, Suzuki K et al. Progression of HCV to liver cirrhosis and HCC its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:95A-100A.
- (18) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y et al. Disease progression and HCC in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2,215 patients. *J Hepatol* 1998; 28:930-8.
- (19) Oshita M, Hayashi N, Kasahara A et al. Increased serum HCV RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20: 1115-20.
- (20) Anand BS, Thornby J. Alcohol has no effect on HCV replication: a meta-analysis. *Gut* 2005 Oct;54(10): 1468-72.
- (21) Romero-Gomez M, Nogales MC, Grande L et al. Alcohol consumption enhances intrahepatic HCV replication. *Hepatology* 1998;28:280A.
- (22) Geissler M, Gesien A, Wands JR. Inhibitory effects of chronic ethanol consumption on cellular immune responses to HCV core protein are reversed by genetic immunizations augmented with cytokine-expressing plasmids. *J Immunol* 1997;159: 5107-13.
- (23) Aloman C, Gehring S, Wintermeyer P. Chronic ethanol consumption impairs cellular immune responses against HCV NS5 protein due to dendritic cell dysfunction. *Gastroenterology* 2007 Feb;132(2):698-708.
- (24) Kim WH, Hong F, Jaruga B et al. Additive activation of hepatic NF-kappaB by ethanol and hepatitis B protein X (HBX) or HCV core protein: involvement of TNF-alpha receptor 1-independent and -dependent mechanisms. *Faseb J* 2001;15:2551-3.
- (25) Anand BS, Currie S, Dieperink E, VA HCV 001 Study Group Alcohol use and treatment of HCV: results of a national multicenter study *Gastroenterology* 2006 May;130(6):1607-16.
- (26) Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment. *Addiction* 2004 Mar;99(3):361-8.
- (27) Gratzer D, Levitan RD, Sheldon T. Lifetime rates of alcoholism in adults with anxiety, depression, or co-morbid depression/anxiety: a community survey of Ontario. *J Affect Disord* 2004 Apr;79(1-3):209-15
- (28) Zylberberg H, Fontaine H, Thépot V et al. Triggering of acute alcoholic hepatitis by alpha-interferon therapy. *J Hepatol* 1999 Apr;30(4):722-5.
- (29) Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N et al, Germivic Joint Study Group Liver-related mortality in HIV patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat* 2007 Mar;14(3):1838.
- (30) Cheng DM, Nunes D, Libman H. Impact of HCV on HIV progression in adults with alcohol problems. *Alcohol Clin Exp Res* 2007 May;31(5):829-36.
- (31) Palepu A, Horton N, Tibbetts N. Substance abuse treatment and hospitalization among a cohort of HIV-infected individuals with alcohol problems. *Alcohol Clin Exp Res* 2005 Mar;29(3):389-94.