



Facteurs impliqués dans le développement et la progression de la maladie alcoolique du foie

Rev Med Suisse 2015; 11: 1604-7

**K. Abdelrahman
A. Marot
P. Deltenre**

Drs Karim Abdelrahman, Astrid Marot et Pierre Deltenre
Service de gastroentérologie et d'hépatologie
CHUV et Université de Lausanne
1011 Lausanne
karim.abdelrahman@chuv.ch
astrid.marot@chuv.ch
pierre.deltenre@chuv.ch

Factors influencing development and progression of alcoholic liver disease

Only a minority of excessive drinkers develop cirrhosis. The main cofactors implicated in the pathophysiology of alcoholic liver disease are obesity, diabetes or the metabolic syndrome. Several genetic polymorphisms have been associated with a higher risk of alcoholic cirrhosis. Recent data indicate that gut microbiota could play a role in the pathogenesis of alcoholic liver disease. The aim of this review is to summarize the factors that influence development and progression of alcoholic liver disease.

Seule une minorité de personnes ayant une consommation excessive d'alcool développent une cirrhose. Les principaux cofacteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie sont l'obésité, le diabète ou plus généralement le syndrome métabolique. Plusieurs polymorphismes génétiques ont été associés au risque de développer une cirrhose alcoolique. Des données récentes indiquent que le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie alcoolique du foie. Le but de cette revue est de faire le point sur les différents facteurs qui influencent le développement et la progression de la maladie alcoolique du foie et de discuter de leurs implications pour la pratique.

INTRODUCTION

La consommation d'alcool est un problème majeur de santé publique. En 2004, elle était la cause de 3,8% de la mortalité à l'échelle mondiale. Elle est une cause fréquente de cirrhose dans les pays occidentaux. La maladie alcoolique du foie (MAF) correspond à un large spectre de lésions hépatiques allant de la stéatose hépatique isolée à la stéatohépatite alcoolique, à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire.¹ Par définition, une MAF ne survient que chez les personnes qui consomment de l'alcool de façon excessive (voir ci-après). Si une stéatose

est retrouvée dans la grande majorité des buveurs excessifs, seule une minorité développe une fibrose hépatique extensive ou une cirrhose.¹ Une consommation excessive d'alcool n'est donc à elle seule pas suffisante pour expliquer la survenue d'une cirrhose. Plusieurs cofacteurs et polymorphismes génétiques sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie. Il est aussi probable que le microbiote intestinal joue un rôle. L'objectif de cette revue est de résumer le rôle des principaux facteurs impliqués dans le développement et la progression de la MAF (figure 1).

CONSOMMATION D'ALCOOL ET RISQUE DE MALADIE ALCOOLIQUE DU FOIE

Si la relation entre la quantité d'alcool ingérée et le risque de développement d'une MAF est bien établie, le seuil à partir duquel le risque de MAF apparaît n'est pas connu avec précision. Les données les plus solides proviennent d'études déjà anciennes ayant démontré qu'il existait un risque de développer une MAF au-delà de 20-30 g d'alcool par jour.²⁻⁴ Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse récente dans laquelle le risque de cirrhose augmentait à partir d'une consommation quotidienne supérieure ou égale à trois unités (une unité d'alcool correspondant approximativement à un verre d'une boisson alcoolisée contenant 10 g d'alcool) chez l'homme et deux unités chez la femme.⁵ Il faut noter qu'il est difficile de mesurer l'impact de très faibles consommations d'alcool sur le risque de cirrhose. Dès lors, il n'est pas certain qu'il existe un seuil associé à un risque accru de MAF.

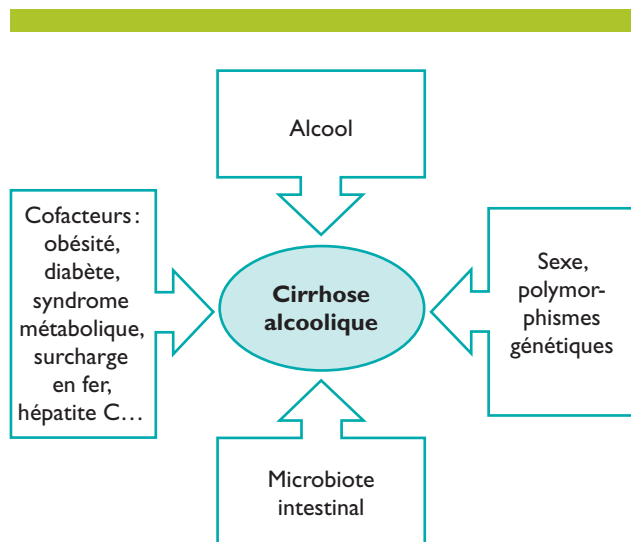


Figure 1. Facteurs impliqués dans le développement et la progression de la maladie alcoolique du foie

La façon de consommer l'alcool pourrait aussi avoir une importance. Le risque de MAF est plus élevé chez les consommateurs quotidiens par rapport aux consommateurs occasionnels.⁴ Cependant, le *binge drinking*, défini comme une consommation d'au moins cinq verres chez l'homme et d'au moins quatre verres chez la femme sur une période de deux heures, est aussi associé à une augmentation du risque de développer une cirrhose.⁶

La question de savoir si le type d'alcool consommé joue un rôle dans la progression de la MAF reste encore controversée. Certaines études ont suggéré que le risque de cirrhose était plus faible chez les individus consommant du vin par rapport à ceux buvant de la bière ou d'autres alcools mais ces données n'ont pas été confirmées dans d'autres études. Boire en dehors des repas augmenterait aussi le risque de MAF. Divers facteurs sont susceptibles d'expliquer ces résultats, en particulier des facteurs diététiques. Dans une étude réalisée à la sortie des supermarchés, les personnes achetant (et consommant probablement) du vin se procuraient (et consommaient) également plus de produits maigres alors que les personnes buvant de la bière avaient plus tendance à acheter des produits gras.⁷

L'abstinence des boissons alcoolisées est la pierre angulaire de la prise en charge de la MAF. L'arrêt de la consommation d'alcool améliore le pronostic des malades, en freinant la progression de la maladie et en diminuant les risques de complications de la cirrhose.¹

FACTEURS INFLUENÇANT LE DÉVELOPPEMENT ET LA PROGRESSION DE LA MALADIE ALCOOLIQUE DU FOIE

Le fait que seule une faible proportion des buveurs excessifs développe une MAF s'explique par l'existence d'autres facteurs que l'alcool impliqués dans le développement de la MAF. On retrouve au premier rang l'excès pondéral, le diabète ou plus généralement le syndrome métabolique.

Il a été démontré qu'une surcharge pondérale définie par un index de masse corporelle (IMC) $> 25 \text{ kg/m}^2$ chez la femme et $> 27 \text{ kg/m}^2$ chez l'homme était indépendamment associée au risque de cirrhose.^{8,9} Dans deux études prospectives, un IMC élevé était associé à un risque accru de cirrhose et son effet paraissait synergique avec celui de l'alcool.^{10,11} Certaines études ont aussi mis en évidence le rôle du diabète et du syndrome métabolique comme cofacteurs augmentant le risque de progression de la MAF.^{12,13}

D'autres facteurs interviennent encore dans la progression de la fibrose dans la MAF, comme la surcharge en fer ou la présence d'une autre hépatopathie chronique telle qu'une hépatite C chronique.¹ Le tabac aurait aussi un rôle néfaste alors qu'on a suggéré que la consommation de café pourrait au contraire avoir un effet protecteur.

Le bon sens suggère que, lorsque cela est possible, la correction des cofacteurs susceptibles d'aggraver l'évolution de la MAF est souhaitable, même si la démonstration de l'efficacité de cette recommandation est difficile à apporter.

IMPORTANCE DU SEXE ET DES FACTEURS GÉNÉTIQUES

A quantité d'alcool égale, les femmes développent plus fréquemment et plus rapidement des lésions hépatiques liées à l'alcool que les hommes. Les mécanismes physiopathologiques expliquant la plus grande sensibilité des femmes par rapport à l'alcool ne sont pas complètement élucidés. La concentration sanguine d'alcool par unité ingérée est plus grande chez les femmes que chez les hommes. Cette différence pourrait être expliquée par des taux plus élevés d'alcool déshydrogénase gastrique chez l'homme et par un plus faible volume de distribution chez la femme. De plus, le stress oxydatif et la réaction inflammatoire induits par l'alcool pourraient être potentialisés par les estrogènes.¹

Des facteurs génétiques influencent également le risque de MAF.¹⁴ En cas de cirrhose alcoolique dans une fratrie, les jumeaux monozygotes ont une plus grande probabilité de développer une cirrhose que les jumeaux dizygotes.¹⁵ Un autre argument pour le rôle des facteurs génétiques dans la MAF vient de l'observation des différences d'incidence de la maladie en fonction de l'origine ethnique. Des données américaines suggèrent que la mortalité par cirrhose alcoolique est la plus élevée chez les hommes hispaniques de race blanche, puis chez les non-Hispaniques de race noire, les non-Hispaniques de race blanche et enfin chez les Hispaniques de race noire.¹⁶ Même si des facteurs environnementaux comme le type d'alcool consommé, les habitudes alimentaires et le statut socio-économique sont susceptibles d'expliquer en partie ces différences, il est probable que l'origine ethnique joue un rôle prépondérant.

De nombreuses études ont cherché à identifier les gènes prédisposant au développement d'une cirrhose alcoolique. Jusqu'à présent, la plupart des gènes étudiés étaient liés au métabolisme de l'alcool et à la dépendance à l'alcool plutôt qu'à la progression de la MAF. Compte tenu du rôle central du TNF α (*Tumor necrosis factor alpha*) dans la physiopathologie de la MAF, diverses études ont cherché si une



mutation du gène codant pour le TNF α pouvait expliquer une propension plus grande à développer une cirrhose. Une méta-analyse de onze études a suggéré que le polymorphisme rs361525 dans le gène codant pour le TNF α était associé à un risque modéré de développer une MAF.¹⁷ Ces résultats doivent cependant être confirmés par d'autres études.

Le polymorphisme génétique pour lequel il existe le plus de données est le rs738409 dans le gène codant pour PNPLA3 (*Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*). Cette mutation a d'abord été associée au développement de la maladie non alcoolique du foie. Bien que la fonction exacte de l'enzyme PNPLA3 ne soit pas entièrement connue, la mutation de l'allèle rs738409 augmente la rétention intracellulaire de triglycérides, ce qui augmente le risque de stéatose hépatique et de peroxydation lipidique. Plusieurs travaux ont confirmé que la présence du polymorphisme rs738409 G était associée à une augmentation du risque de MAF et de cirrhose alcoolique,^{18,19} et même à un risque accru de carcinome hépatocellulaire.²⁰ Tout récemment, la première étude de séquençage du génome entier (genome-wide association study), réalisée dans le but d'identifier les gènes prédisposant au développement d'une cirrhose alcoolique, a identifié, en plus de la mutation du gène codant pour PNPLA3, deux autres variants génétiques associés avec un risque accru de cirrhose alcoolique. Il s'agit des polymorphismes *MBOAT7* rs641738 et *TM6SF2* rs10401969, deux gènes une nouvelle fois impliqués dans le métabolisme des lipides.²¹

MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIE ALCOOLIQUE DU FOIE

Le microbiote intestinal est l'ensemble des microorganismes vivant dans le tube digestif. Il est constitué d'un mélange complexe d'environ 10^{14} microbes.^{22,23} Il participe à l'homéostasie gastro-intestinale en inhibant la croissance de bactéries pathogènes. La consommation chronique d'alcool s'accompagne d'une altération des jonctions serrées assurant l'intégrité de la barrière intestinale.²³ Il en résulte une translocation bactérienne accrue. De plus, la cirrhose et l'hypertension portale peuvent s'accompagner d'une pululation bactérienne, d'une dysmotilité intestinale et d'une réponse intestinale muco-sale altérée. Beaucoup d'études s'intéressant au microbiote des malades alcooliques ont démontré qu'il existait des différences quantitatives et qualitatives au niveau de la flore intestinale par rapport aux sujets sains. Les personnes alcooliques peuvent présenter une dysbiose caractérisée par une réduction de *Bacteroidetes* et par une augmentation de *Proteobacteria*.²⁴ Les *Proteobacteria* sont des bactéries Gram négatif exprimant le lipopolysaccharide (LPS) au niveau de leurs parois. Le LPS arrive au foie par la veine porte et se lie au *Toll-like receptor 4* (TLR4) des cellules de Kupffer, induisant une activation en cascade de nombreux médiateurs pro-inflammatoires.²¹ Différentes données indiquent que l'excès d'endotoxines induit par la dysbiose liée à la consommation d'alcool semble jouer un rôle important dans le développement des lésions inflammatoires et de la fibrose, ainsi que dans la carcinogénèse.²³

Le rôle important du microbiote dans la physiopathologie de la MAF en fait une cible thérapeutique potentielle. Différentes données suggèrent que l'utilisation d'antibiotiques et de probiotiques (des microorganismes non pathogènes) pourrait prévenir le développement de la fibrose hépatique en modifiant la composition du microbiote intestinal et en réduisant l'endotoxémie.^{22,23,25} A titre d'exemple, une étude a démontré que l'administration de *Lactobacillus casei* Shirota chez les patients porteurs d'une cirrhose alcoolique s'accompagnait d'une réduction du taux des cytokines pro-inflammatoires.²⁶ Les études futures devront déterminer quel complexe de probiotiques serait utile et pour quels patients. A l'heure actuelle, l'utilisation de probiotiques n'est pas recommandée en pratique clinique.

CONCLUSION

Seule une minorité de personnes ayant une consommation excessive d'alcool développent une cirrhose. La consommation excessive d'alcool n'est donc pas suffisante à elle seule pour expliquer le développement de la maladie. Les principaux cofacteurs impliqués dans la physiopathologie de la MAF sont l'excès pondéral, le diabète ou plus généralement le syndrome métabolique. Certains polymorphismes génétiques sont associés au risque de développer une MAF. Enfin, il existe des arguments indiquant que le microbiote intestinal joue aussi un rôle dans la physiopathologie de la maladie. A l'avenir, la meilleure compréhension des interactions que ces facteurs ont avec l'alcool permettra d'ouvrir de nouvelles possibilités thérapeutiques dans la prise en charge de la MAF. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- La consommation minimale d'alcool à partir de laquelle il existe un risque de maladie alcoolique du foie (MAF) n'est pas connue avec précision
- Les malades obèses, les diabétiques et les porteurs d'un syndrome métabolique sont plus à risque de développer une MAF
- Certaines anomalies génétiques favorisent l'apparition d'une MAF
- Le microbiote intestinal semble jouer un rôle dans la physiopathologie de la MAF
- L'abstinence est la pierre angulaire de la prise en charge
- Il est possible que le microbiote intestinal devienne une cible thérapeutique à l'avenir



Bibliographie

- 1 * European Association for the Study of L. EASL clinical practical guidelines: Management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399-420.
- 2 Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997;41:845-50.
- 3 Corrao G, Bagnardi V, Zamboni A, et al. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998;33:381-92.
- 4 Askgaard G, Gronbaek M, Kjaer MS, et al. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *J Hepatol* 2015;62:1061-7.
- 5 * Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:437-45.
- 6 * Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: An alarming public health issue? *Gut* 2009;58:613-7.
- 7 Johansen D, Friis K, Skovenborg E, et al. Food buying habits of people who buy wine or beer: Cross sectional study. *BMJ* 2006;332:519-22.
- 8 Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-11.
- 9 Raynard B, Balian A, Fallik D, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635-8.
- 10 Hart CL, Morrison DS, Batty GD, et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: Analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ* 2010;340:c1240.
- 11 Liu B, Balkwill A, Reeves G, et al. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: Prospective study. *BMJ* 2010;340:c912.
- 12 Naveau S, Dobrin AS, Balian A, et al. Body fat distribution and risk factors for fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:332-8.
- 13 Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: A population-based study. *Gut* 2010;59:1410-5.
- 14 Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut* 2012;61:150-9.
- 15 Reed T, Page WF, Viken RJ, et al. Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1528-33.
- 16 Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1181-7.
- 17 Marcos M, Gomez-Munuera M, Pastor I, et al. Tumor necrosis factor polymorphisms and alcoholic liver disease: A HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2009;170:948-56.
- 18 Trepo E, Gustot T, Degre D, et al. Common polymorphism in the PNPLA3/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2011;55:906-12.
- 19 * Chamorro AJ, Torres JL, Miron-Canelo JA, et al. Systematic review with meta-analysis: The I148M variant of patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene (PNPLA3) is significantly associated with alcoholic liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:571-81.
- 20 Trépo E, Nahon P, Bontempi G, et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis of individual participant data. *Hepatology* 2014;59:2170-7.
- 21 Buch S, Stickel F, Trépo E, et al. A two-stage genome-wide association study identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcoholic liver cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62:LB-4277.
- 22 * Vassallo G, Mirijello A, Ferrulli A, et al. Review article: Alcohol and gut microbiota – the possible role of gut microbiota modulation in the treatment of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:917-27.
- 23 Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. *World J Gastroenterol* 2015;21:1691-702.
- 24 Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G966-78.
- 25 Malaguarnera G, Giordano M, Nunnari G, et al. Gut microbiota in alcoholic liver disease: Pathogenetic role and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20:16639-48.
- 26 Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, et al. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:945-51.

* à lire

** à lire absolument