

3

Maladies alcooliques du foie

Les maladies hépatiques provoquées par une consommation excessive d'alcool comportent des atteintes de trois types :

- stéatose : accumulation, à un degré varié, de triglycérides sous forme de macrovésicules, préférentiellement dans les hépatocytes de la zone centrale du lobule hépatique ;
- hépatite alcoolique (HA) : association de nécrose hépatocytaire, d'inflammation à polynucléaires et de fibrose initialement périsinusoïdale. L'hépatite alcoolique est habituellement qualifiée d'aiguë car le tableau clinique, au moment du diagnostic, correspond le plus souvent à une forme sévère, ictérique qui s'atténue avec le sevrage d'alcool et le traitement. On ne dispose pas d'éléments permettant d'exclure formellement l'existence d'une hépatite alcoolique chronique, forme qui pourrait exister, ne serait-ce qu'à bas bruit, en cas d'alcoolisation excessive chronique ;
- cirrhose alcoolique (CA) : nodules de régénération de petite taille (micro-nodules) entourés par de la fibrose.

Aux lésions histologiques de base, stéatose, nécrose, inflammation, fibrose, peuvent être associées d'autres lésions élémentaires : corps de Mallory (agrégats de filaments d'actine, fréquents au cours de l'HA, non spécifiques mais évocateurs de l'étiologie) ; mitochondries géantes (volumineuses mitochondries visibles au microscope optique) ; fibrose périveinulaire (fibrose autour de la veine centrolobulaire) ; ballonnisation cellulaire (hépatocytes de grande taille, considérés comme en voie de destruction).

D'un point de vue clinique, la stéatose peut exister seule ou en association avec une HA ou une cirrhose. La cirrhose peut être associée à une HA, et les HA sévères sont habituellement observées chez les patients cirrhotiques.

Pour les anatomopathologistes, l'HA peut être classée en trois degrés de sévérité histologique : mineure, modérée, majeure (Anonyme, 1981). En pratique clinique, et surtout aux États-Unis, seule la forme sévère, ictérique, est qualifiée d'hépatite alcoolique, sans doute en raison des insuffisances diagnostiques qui seront évoquées plus bas. L'abréviation MAF utilisée ici désigne l'ensemble des maladies alcooliques du foie.

Diagnostic

Le diagnostic des MAF est difficile car, hormis pour les cas extrêmes, les outils facilement disponibles sont peu informatifs.

Clinique

La clinique contribue essentiellement en cas de cirrhose constituée (foie dur, bord inférieur mince, signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale) et d'HA majeure (tableau d'hépatite symptomatique avec ictère, douleurs de l'hypochondre droit ou palpation douloureuse, fièvre). Elle est non ou peu contributive en cas d'HA modérée ou mineure ou de stéatose, le seul constat pouvant être l'existence d'un gros foie. Il n'y a pas de contribution clinique au diagnostic étiologique en l'absence de signes patents d'alcoolisation.

Biologique

Contrairement à la clinique, la biologie est très souvent perturbée, mais sa contribution au diagnostic s'opère sur un mode binaire : atteinte/pas d'atteinte hépatique, hormis pour la cirrhose (mais 10 % des cirrhoses ont une biologie normale). En effet, les anomalies des paramètres (transaminases, gamma-glutamyl transpeptidase, temps de Quick et cofacteurs, numération formule sanguine (NFS), plaquettes, dosage pondéral des immunoglobulines (Ig)), fréquentes dès les atteintes les plus modérées du foie, ne présentent guère d'éléments d'orientation, car elles sont plutôt uniformes et peu modulées par la sévérité histologique (Naveau et coll., 1999a). De plus, certains paramètres comme la gamma-glutamyltransférase (GGT) ou le volume globulaire moyen (VGM) sont modifiés à la fois par l'atteinte hépatique et par l'alcoolisation excessive ; quant au dosage de la « *carbohydrate deficient transferrin* » (transferrine désialylée), marqueur le plus récent d'alcoolisation excessive, il a une place ambiguë, sa sensibilité pour détecter une consommation excessive d'alcool semblant tributaire de l'état du foie (Nalpas et coll., 1997).

Dans la perspective de disposer d'une approche biologique de l'étendue de la fibrose hépatique, des marqueurs ou des combinaisons de marqueurs ont été proposés. Parmi les marqueurs d'évaluation directe comme le PIIIP (*procollagen III peptide*), la laminine ou l'acide hyaluronique, seul le dernier, dont le pouvoir discriminant reste à confirmer et à préciser, semble retenir l'attention (Oberti et coll., 1997) ; il faut toutefois garder à l'esprit que ce paramètre est également directement modifié par l'alcool, puisqu'il diminue avec le sevrage (Tsutsumi et coll., 1997). La combinaison associant le dosage du taux de prothrombine, de l'apolipoprotéine A et de l'activité sérique de la GGT (indice PGA) a été proposée comme outil sensible et spécifique permettant de discriminer le type d'hépatopathie chez les alcooliques (Poynard et coll., 1991) puis, par extension, de l'étendue de la fibrose (Teare et coll., 1993).

Toutefois, un travail ultérieur a pointé les limites de cet outil : d'une part, si l'indice permettait de correctement identifier les cirrhoses, surtout lorsqu'elles étaient sévères, il ne permettait guère une discrimination satisfaisante entre stéatose et hépatite alcoolique ; de plus, des mesures répétées avant sevrage d'alcool et 7 jours après montraient des variations individuelles importantes de l'indice PGA, limitant également son intérêt diagnostique (Jiang et coll., 1994). Plus récemment, un travail a suggéré qu'un indice combinant 5 marqueurs biochimiques ($\alpha 2$ macroglobuline, $\alpha 2$ globuline, bilirubine totale, globuline, apolipoprotéine A et GGT) permettait de prédire avec confiance la sévérité de la fibrose chez des patients ayant une hépatite chronique C (Imbert-Bismuth et coll., 2001) ; l'applicabilité de ce modèle à la fibrose alcoolique n'est pas connue et devrait être évaluée.

Imagerie (échographie)

Elle est utile pour mettre en évidence la stéatose, caractérisée par un foie hyperéchogène. Il faut toutefois être attentif à la confusion possible entre foyers de stéatose et nodules de régénération ou tumoraux. La cirrhose est quant à elle identifiée par une dysmorphie hépatique et des signes d'hypertension portale.

Histologique

L'analyse histologique est l'outil principal du diagnostic, en raison de l'absence de corrélation entre anomalies cliniques, biologiques et histologiques. Elle impose de pratiquer une biopsie hépatique, investigation « agressive » (ponction par voie intercostale sous anesthésie locale) qui nécessite au mieux une hospitalisation de jour dans un service d'hépatologie. En dépit de sa valeur diagnostique, la biopsie hépatique est peu pratiquée chez les patients alcooliques. Une enquête récente menée en France dans 89 services d'hépatogastroentérologie ayant réalisé au total 2 084 biopsies hépatiques au cours d'une année, a montré que l'indication de l'examen était une maladie alcoolique du foie dans seulement 11,1 % des cas (Cadranet et coll., 2000). Parmi 802 patients, hospitalisés au cours du dernier trimestre 1997 dans un service d'hépatogastroentérologie, et ayant une consommation minimale d'alcool d'au moins 50 g/j dans l'année précédente, ou chez qui une cirrhose alcoolique était suspectée, 35,5 % avaient eu une biopsie hépatique (Naveau et coll., 2001).

Prévalence, histoire naturelle et mortalité

Ces paramètres sont mal connus pour deux motifs essentiels. Premièrement, le diagnostic de maladie alcoolique du foie n'est souvent pas posé pour des

raisons diverses : maladies souvent asymptomatiques ou avec des perturbations mineures n'engageant pas à la poursuite des investigations ; lieux de prise en charge des malades de l'alcool insuffisamment médicalisés ; raisonnement médical circulaire estimant qu'il est inutile de procéder à des investigations complémentaires étant donné que tout s'améliorera avec le sevrage. En second, on dispose de très peu de données sur le plan histologique, en raison de l'absence de suivi à long terme de ces patients et, là encore, de la réticence à pratiquer un examen histologique dont l'intérêt n'apparaît pas évident.

Prévalence

Chez les consommateurs excessifs hospitalisés, une des études prospectives les plus complètes a été effectuée en Île-de-France dans un service d'hépatogastroentérologie. Entre 1982 et 1995, la réalisation d'une biopsie hépatique a été proposée à tous les sujets hospitalisés, consommateurs excessifs (définis par une consommation supérieure à 50 g/j) ou ayant une cirrhose alcoolique sur des arguments clinicobiologiques (Naveau et coll., 1999b). Sur les 3 346 inclus, 2 108 ont eu une biopsie hépatique : 34 % avaient une cirrhose alcoolique, 45 % une stéatose associée ou non à de la fibrose, 9 % une hépatite alcoolique aiguë et 11 % un foie normal, alors qu'il existait des anomalies biologiques ; parmi les 1 238 patients n'ayant pas eu de biopsie, 44 % avaient probablement une cirrhose, 51 % n'en avaient probablement pas et 5 % n'avaient pas d'anomalies biologiques. Cette série présente évidemment un certain nombre de biais, le premier étant lié à la nature du service, hépatogastroentérologique, qui conduit à augmenter le recrutement pour cirrhose dont le taux est ici particulièrement élevé : 34 % chez les patients biopsiés et 44 % chez ceux ne l'ayant pas été. Toutefois, si l'analyse est restreinte aux patients dont le motif principal de consultation était l'alcoolisme (n = 1 501), le pourcentage de cirrhose était égal à 16,3 %, chiffre « moyen » par rapport à ceux disponibles.

Des estimations ont été effectuées à partir de séries autopsiques, séries anciennes et d'intérêt limité car la définition de l'alcoolisme était très imprécise. La prévalence de la cirrhose chez les consommateurs excessifs variait 1,2 % à 27,9 % (Lelbach, 1975). Toutefois, l'analyse des séries montre que la fréquence de cirrhose est au moins 7 fois plus élevée chez les consommateurs excessifs.

Il ne semble pas exister en France de données en population générale. En Italie, une étude a porté sur la prévalence des maladies du foie chez des sujets âgés de 12 à 65 ans vivant dans une petite ville du Nord (Bellentani et coll., 1994). Près de 7 000 sujets (sur 10 000 habitants) ont participé à l'enquête consistant en un examen clinique, un bilan biologique (aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), VGM, GGT, plaquettes, marqueurs du virus B et du virus C) et un interrogatoire détaillé sur l'alimentation et la consommation d'alcool. La prévalence d'une atteinte hépatique était de 17,5 %, l'alcool étant suspecté être responsable dans 23 % des cas, ce

qui donne une prévalence de maladie alcoolique du foie (sans précision) de 4,02 %. Le risque de présenter d'une maladie hépatique (sans précision) était significativement augmenté dès la tranche de consommation d'alcool allant de 30 à 60 g/j. Dans cette étude, le pourcentage de sujets se présentant comme non-consommateurs d'alcool et analysés comme tels était particulièrement élevé : 38 %, alors que seuls 9 % déclaraient consommer plus de 60 g d'alcool par jour ; ces données apparaissent surprenantes pour un pays dans lequel la consommation totale d'alcool pur par an est très proche de celle de la France.

Une étude danoise (Thulstrup et coll., 1999) a analysé la prévalence des anomalies enzymatiques hépatiques (ASAT, ALAT, GGT) en fonction de l'âge, du sexe, de la consommation déclarée d'alcool et de tabac, de l'indice de masse corporelle (IMC : poids/taille²), et l'évolution de ces anomalies sur une année dans une cohorte représentative constituée de 822 personnes âgées de 30 à 50 ans. La prévalence cumulée d'anomalies d'une des trois enzymes était de 11,1 %, sans que soit précisée la consommation d'alcool de ce sous-groupe. Au bout d'une année de surveillance, 34 % de ceux ayant initialement un bilan perturbé avaient normalisé ce dernier, sans qu'il soit possible à la lecture de l'article de déterminer la consommation d'alcool de ce sous-groupe ; à l'inverse, 5 % de ceux n'ayant pas initialement d'anomalies avaient un bilan perturbé en fin d'étude. Au total, le nombre absolu de sujets ayant des anomalies était à peu près le même en début et en fin d'étude, mais un tiers de l'effectif avait été renouvelé. La consommation médiane d'alcool de ceux qui gardaient un bilan perturbé tout au long de l'étude était de 13 verres/semaine contre 6 chez ceux qui avaient constamment un bilan normal. Le risque de survenue d'anomalies enzymatiques (chez ceux ayant un bilan initial normal) était multiplié par 4 chez les hommes et par 8 chez les femmes lorsque la consommation initiale rapportée était supérieure à 21 verres/semaine.

Histoire naturelle

On dispose d'une dizaine d'études sur l'évolution histologique des maladies alcooliques du foie. Dans ces travaux, les populations étudiées avaient initialement des lésions hépatiques de sévérité variée. Pour des raisons éthiques et méthodologiques, il n'est pas possible de procéder à des biopsies hépatiques programmées chez des patients qu'on aurait laissé boire ; le délai entre la première et dernière biopsie est donc très variable, au gré des hospitalisations des malades, et doit être considéré comme une variable de confusion devant être incluse dans le modèle d'analyse. Deux facteurs de risque d'évolution significatifs émergent à la lecture de ces travaux. Le premier est le sexe féminin (Saunders et coll., 1981 ; Bouchier et coll., 1992 ; Giraud et coll., 1998), en accord avec les données démontrant la sensibilité élevée des femmes à l'hépatotoxicité de l'alcool. Le deuxième facteur est la sévérité de la stéatose : dans un travail portant sur 83 patients n'ayant pas cessé de boire entre les évaluations histologiques (sans que le niveau de consommation pendant cette période soit précisé), le risque d'évoluer vers la cirrhose était 7,4 fois plus grand

chez les patients ayant une stéatose concernant plus de 50 % des hépatocytes (Giraud et coll., 1998) que chez les autres. Chez 258 buveurs excessifs non cirrhotiques à l'inclusion et suivis pendant 10 ans, l'incidence de la cirrhose était égale à 2 % par an ; la probabilité de survenue de la cirrhose était indépendante de la quantité d'alcool consommée et de la durée de consommation avant la première biopsie ; en revanche, le risque dépendait du degré de stéatose et de l'existence d'une HA à la biopsie hépatique initiale (Sorensen et coll., 1984). L'existence d'une fibrose autour de la veine centrolobulaire pourrait avoir une valeur pronostique d'évolution vers la cirrhose (Nakanako et coll., 1982), toutefois cette lésion est peu fréquente sur les coupes histologiques examinées.

Au total, l'adage qui a longtemps été enseigné, c'est-à-dire que la répétition des hépatites alcooliques conduit à la cirrhose par nécroses successives et remplacement des tissus nécrotiques par de la fibrose, est remis en question par les quelques travaux prospectifs disponibles, qui suggèrent que des lésions de stéatose peuvent revêtir un caractère pronostique péjoratif lorsqu'elles sont sévères. Il pourra certes toujours être argué qu'une hépatite alcoolique *a minima* a été méconnue, mais cela ne changera rien aux constats : à l'échelon du groupe, et à un stade relativement précoce de l'hépatopathie, on peut disposer d'éléments pronostiques d'évolution à l'examen anatomopathologique. Cela renforce la nécessité de pratiquer une évaluation histologique hépatique chez les consommateurs excessifs d'alcool.

Mortalité

Seule sera discutée ici la mortalité par cirrhose alcoolique. Aux chiffres de cirrhose mentionnée alcoolique sur le certificat de décès, on a pris l'habitude d'y adjoindre les cirrhoses « sans précision » dont la grande majorité est considérée comme étant d'origine alcoolique (Pequignot et coll., 1978).

Les derniers chiffres disponibles concernent l'année 1998 (données du Service d'information sur les causes médicales de décès, Inserm) où 8 863 décès ont été recensés, 6 282 chez les hommes et 2 581 chez les femmes (tableau 3.I). Ces chiffres sont stables depuis 1992, année qui a mis fin à une baisse constante observée depuis les années soixante-dix. De fait, le taux de mortalité par cirrhose (pour 100 000 sujets de 15 ans et plus) est passé de 60 chez les hommes et 20,2 chez les femmes en 1979 à respectivement 28,5 et 10,4 en 1992 (Michel et coll., 1997). Il n'est guère possible de savoir si cette baisse était due à une moins grande fréquence de cirrhose ou à une meilleure prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire et de ses complications.

Que ce soit chez l'homme ou la femme, moins de 10 % des décès par cirrhose alcoolique sont observés avant l'âge de 45 ans, point d'inflexion au-delà duquel on observe entre 20 % et 28 % du total des décès par tranche de 10 ans jusqu'à 75 ans ; entre 10 % à 20 % des décès par cirrhose surviennent au-delà de 75 ans.

Tableau 3.1 : Mortalité par cirrhose alcoolique et cirrhose sans précision en France en 1998 (données Inserm SC 8)

Âges	Hommes		Femmes	
	N	%	N	%
< 45	621	9,9	288	11,2
45-54	1 425	22,7	599	23,2
55-64	1 753	27,9	612	23,7
65-74	1 728	27,5	641	24,8
> 75	755	12,0	441	17,1
Total	6 282	100,0	2 581	100,0

La cirrhose est en nombre absolu responsable de plus de décès chez les hommes que chez les femmes ; toutefois, les femmes sont proportionnellement plus touchées que les hommes. En effet, le *sex ratio* des décès, 2,7 hommes pour 1 femme, est à comparer au *sex ratio* des buveurs excessifs, estimé à environ 4 hommes pour 1 femme ; les données de mortalité démontrent donc une plus grande sévérité de la maladie chez les femmes que chez les hommes, en accord avec les études cliniques.

La mortalité par cirrhose est caractérisée par une franche disparité géographique qui se superpose aux variations observées pour la mortalité par « alcoolisme » et pour la mortalité au sens large, ainsi que cela a été souligné dans un rapport récent (Anonyme, 2000). Il existe un « gradient » de mortalité par cirrhose décroissant du nord vers le sud, le taux de mortalité étant 3,1 fois supérieur chez les hommes et 4,8 fois chez les femmes dans le Nord-Pas-de-Calais que dans la région Midi-Pyrénées (Michel et coll., 1997).

Si ces disparités ne sont que le simple reflet du niveau régional de consommation d'alcool, il faudrait alors admettre que la consommation dans le Nord, région certes réputée être particulièrement alcoolisée, est 3 à 4 fois plus importante qu'au Sud, ce dont on peut douter, même en l'absence de statistiques fiables à cet égard. D'autres facteurs pourraient en réalité être impliqués, tels que les conditions de vie, le type d'alimentation, le type de boisson consommée... mais également un degré de précision moindre lors du remplissage des certificats de décès. La sous-estimation du rôle de l'alcool dans le décès a été démontrée dans un travail mené en Suède sur 688 personnes décédées : alors que les certificats attribuaient à l'alcool 9,2 % des décès (par alcoolisme, pancréatite ou cirrhose) chez les hommes et 11,2 % chez les femmes, le recoupement des informations obtenues par l'autopsie, les relevés de gendarmerie et les antécédents permettait de suspecter un rôle direct de l'alcool dans 57,5 % des décès chez les hommes et 32,2 % chez les femmes (Romelsjö et coll., 1993).

Liens entre consommation d'alcool et survenue d'une cirrhose

On dispose sur ce sujet d'enquêtes cas-témoins ou d'analyses de cohortes, études se heurtant à des difficultés méthodologiques limitant la fiabilité des conclusions. Quatre obstacles sont délicats à résoudre :

- la reconstitution de la consommation d'alcool au cours de la vie ; en effet, se borner à obtenir une consommation au cours des mois précédents l'enquête n'a guère d'intérêt dans la mesure où l'expérience clinique montre qu'une fois la cirrhose constituée, la consommation d'alcool est spontanément réduite, même si elle reste excessive. De plus, le type de boisson, les niveaux et le mode de consommation peuvent varier au cours du temps et il n'est pas exclu que ces paramètres puissent intervenir dans le risque de survenue de la cirrhose. Cela impose de mener des interviews en tête-à-tête : il existe à cet effet des procédures validées qui sont toutefois de diffusion confidentielle, en raison non de leur complexité mais du temps qu'il faut y consacrer (la reconstitution de la consommation d'alcool sur la vie demande au moins 30 à 40 minutes) ;
- la sélection des cas : une critique qui peut être formulée à l'égard de plusieurs travaux anciens ou récents est que les « cas » sélectionnés sont des patients ayant une cirrhose compliquée d'ascite et d'œdème, situation qui n'est probablement pas représentative de l'ensemble des cirrhoses ;
- le choix du groupe témoin, qui doit être constitué de consommateurs excessifs appariés sur l'âge, le sexe, la consommation... et sans cirrhose : cependant, comment s'assurer de l'absence de cirrhose ou de fibrose extensive sans réalisation d'une biopsie hépatique, examen dont la justification diagnostique est discutée en l'absence de signes d'appel ?
- dans le cas de cohortes, le relevé de la consommation d'alcool est effectué par questionnaire, en général adressé par voie postale, ne tenant compte que de la consommation actuelle ; d'autre part, la consommation n'est évaluée qu'en début d'enquête et on ne peut exclure qu'elle varie au cours du temps étant donné la durée de la période d'observation (jusqu'à 10 ans).

S'il convient donc d'aborder les enquêtes disponibles avec une certaine prudence, elles permettent néanmoins de dégager certaines tendances.

Dose

Les travaux initiaux du groupe de Péquignot (Péquignot et coll., 1978 ; Péquignot, 1974), menés en région normande, montrent que le risque de développer une cirrhose est lié de manière exponentielle à la consommation moyenne quotidienne d'alcool, sans qu'un seuil de sécurité ne puisse être établi ; un second travail du même groupe a précisé que le risque relatif (RR) de cirrhose, égal à 1 pour une consommation < 20 g/j, passe à 3,6 chez les hommes et 4,13 chez les femmes pour une consommation comprise entre 20 et 40 g/j, puis à 4,65 (H) et 21,6 (F) pour une dose quotidienne comprise entre 40 et 60 g/j (Tuyns et coll., 1984).

Une analyse de l'incidence des MAF et de la cirrhose en fonction de la consommation d'alcool en population générale a été menée au Danemark sur une cohorte de 13 285 personnes âgées de 30 à 79 ans, suivies pendant 12 ans. Les diagnostics de MAF (n = 261) et de cirrhose (n = 124) ont été recueillis à partir des certificats de décès et des comptes rendus hospitaliers. L'incidence de cirrhose était de 0,2 % chez les hommes et 0,03 % chez les femmes. Un accroissement significatif du risque de cirrhose était observé pour une dose comprise entre 7 et 14 verres par semaine chez les femmes, et 14 à 27 chez les hommes. Pour une consommation comprise entre 4 et 6 verres par jour, le risque relatif (RR) de cirrhose était égal à 7 chez les hommes et 17 chez les femmes (Becker et coll., 1996). L'extrapolation de ces résultats à la France doit être prudente dans la mesure où les modalités de consommation au Danemark et en France ne sont pas forcément superposables.

Dans un travail rétrospectif mené aux États-Unis et portant sur 1 % des décès survenus au cours d'une année, il était observé que 40 % des patients décédés de cirrhose, quelle qu'en soit l'étiologie, consommaient plus de 5 verres/j (60 % en cas de cirrhose alcoolique), alors que seuls 10 % des sujets décédés d'autre cause avaient le même profil de consommation (Parrish et coll., 1993).

Dans une étude cas-témoins (stéatose ou cirrhose histologiquement confirmée, n = 151 *versus* sujets bien portants non hospitalisés, n = 619) menée au Canada, le risque de stéatose ne devenait significatif qu'à partir de 80 g d'alcool/j chez les hommes (OR = 50,5) et 20 g/j chez les femmes (OR = 2,82) ; le risque de cirrhose devenait significatif à partir de 60 g/j chez les hommes et 20 g/j chez les femmes (Coates et coll., 1986).

Une étude cas-témoins (sujets présentant une cirrhose décompensée *versus* patients hospitalisés pour une pathologie aiguë sans rapport avec une consommation excessive d'alcool) a été menée en Italie sur 702 patients (Corrao et Arico, 1998). La consommation d'alcool était évaluée sur la vie entière, par tranche de dix ans. L'*odds ratio* de cirrhose décompensée n'était pas augmenté pour les consommations inférieures à 50 g/j, en revanche, il était égal à 4,5 pour une dose comprise entre 75 et 100 g/j et continuait d'augmenter au-delà ; les auteurs ne fournissent pas de résultats pour la tranche 50-75 g/j. Dans un travail similaire mené par le même groupe, l'OR de cirrhose décompensée devenait significatif à partir de 125 g d'alcool/j (Arico et coll., 1995).

Un travail s'est intéressé au risque de développer une atteinte hépatique non cirrhotique en fonction de la consommation d'alcool. Le risque augmentait dans chaque tranche de consommation (25-50, 75-100, 125-150, = 175 g/j) en fonction de la durée de consommation tant que cette dernière n'était pas supérieure à 30 ans, puis diminuait (Corrao et coll., 1991) ; un biais expliquant cette curieuse diminution du risque pourrait être que, dans le groupe ayant une durée de consommation longue, les cas « non cirrhotiques » sont rarissimes.

Durée de consommation

La cirrhose alcoolique est une maladie de constitution progressive. Le temps nécessaire pour le développement d'une cirrhose est aujourd'hui estimé à 20-25 ans ; cette évaluation repose sur des arguments bien sûr indirects, étant donné qu'il faudrait disposer d'une cohorte dans laquelle une évaluation histologique du foie aurait été régulièrement effectuée, pour avoir des données précises. L'estimation repose sur la durée moyenne de consommation d'alcool avant que le diagnostic de cirrhose ne soit porté, comprise entre 20 à 25 ans (Lelbach, 1975) ; l'âge moyen des patients, 50-60 ans, au moment où le diagnostic de cirrhose est porté pour la première fois (Naveau et coll., 1999b ; Tuyns et coll., 1984 ; Rotily et coll., 1990) ; l'augmentation du taux de cirrhose en fonction de la durée de consommation excessive : 0 % pour une durée < 5 ans, environ 10 % pour une durée de 5 à 10 ans, 50 % pour une durée > 15 ans (Lelbach, 1975) ; la mortalité par cirrhose alcoolique qui est maximale pour la tranche d'âge 55-74 ans (Michel et coll., 1997). Au total, le foie offre une résistance à la toxicité de l'éthanol pendant de nombreuses années : ceci est un atout pour mener des actions de prévention secondaire, mais également un inconvénient dans la mesure où l'absence de complications organiques symptomatiques freine l'entrée des consommateurs excessifs dans le système de soins.

Mode de consommation

Il est classiquement admis que le risque d'atteinte hépatique est plus faible chez le consommateur intermittent que chez le régulier, en raison d'une possible régénération du foie dans les périodes d'abstinence. Cette vision, plutôt empirique, ne repose pas sur des données scientifiques précises et l'on ne peut exclure que les buveurs intermittents n'absorbent en réalité une quantité cumulée d'alcool moindre que les buveurs réguliers. D'autre part, le caractère intermittent reste à préciser : quelle est la durée maximale de la période d'alcoolisation excessive non associée à la survenue d'une atteinte hépatique, et quel est l'intervalle de temps minimal à respecter entre deux alcoolisations excessives pour permettre au foie de récupérer sans séquelles ? En d'autres termes, le risque est-il le même dans le modèle scandinave d'alcoolisation (2 jours d'excès, 5 jours de sevrage) et les alcoolisations compulsives (excès majeurs sur plusieurs jours voire quelques semaines suivis d'un sevrage complet de plusieurs semaines à mois) ? Cela repose la question de la reconstitution de l'histoire de la consommation d'alcool abordée plus haut.

Un autre aspect concerne le moment de consommation au cours de la journée et, en particulier, la consommation au moment des repas, sachant que la prise conjointe d'aliments et de boissons alcooliques diminue l'absorption de l'alcool. On dispose d'une seule étude sur ce thème, qui ne permet toutefois pas de tirer des conclusions formelles (Bellentani et coll., 1997). En effet, s'il a été démontré, en analyse multivariée, que boire des boissons alcooliques pendant et en dehors des repas augmente le risque de MAF d'un facteur 3 et de cirrhose

d'un facteur 5 par rapport à une consommation exclusive au cours des repas, il n'en restait pas moins que les sujets consommant seulement aux repas avaient une consommation totale (24 g/j) 2 à 3 fois inférieure à celle de ceux consommant pendant et en dehors des repas : il en ressort que le faible niveau de leur consommation les mettait probablement à l'abri du risque d'hépatopathie.

Type de boisson consommée

La toxicité hépatique de l'éthanol est la même quel que soit son mode de présentation (vin, bière, whisky...) ; la véracité de ce dogme énoncé il y a une quinzaine d'années (Tuyns et coll., 1984) a été récemment mise en question par deux études épidémiologiques suggérant que le risque de cirrhose pourrait être diminué chez les consommateurs de vin. Une enquête prospective danoise menée sur une cohorte de plusieurs milliers de personnes a montré que, à quantité d'alcool pur absorbée égale, les buveurs consommant 30 % à 50 % de la dose sous forme de vin avaient un risque relatif de cirrhose significativement diminué (Becker, 1998) ; une tendance similaire, quoique non significative, a été récemment rapportée aux États-Unis dans une étude transversale portant sur plus de 40 000 sujets (Chou et coll., 1998).

Ces travaux épidémiologiques présentent un certain nombre d'imperfections concernant les moyens mis en œuvre pour porter le diagnostic de maladie alcoolique du foie, la définition d'une consommation excessive d'alcool et la prise en compte des moments de consommation dans la journée par rapport aux repas. Néanmoins, on ne peut négliger ces résultats. En effet, le vin contient en quantité variable des polyphénols, composés ayant un pouvoir antioxydant. Parmi ceux-ci est le resvératrol (3,5,4'-trihydroxystilbène), formé à la suite d'une infection par un champignon (*Botrytis cinerea*), d'une irradiation par les ultraviolets ou de l'exposition à l'ozone. Le trans-resvératrol a des propriétés antioxydantes, antiprolifératives et antifibrosantes (Delmas et coll., 2000) et est capable *in vitro* de diminuer l'état d'activation des myofibroblastes hépatiques, donc potentiellement la fibrogenèse (Godichaud, 1998). Par ailleurs, comme cela a été dit plus haut, la mortalité par cirrhose est moindre dans les régions du sud de la France, réputées consommer plutôt du vin, contrairement au nord du pays où la consommation de bière prévaudrait.

Deux résultats vont toutefois à l'encontre de ces arguments. Dans l'étude de Bellentani et coll. (1997) portant sur les habitudes de consommation au cours de la journée, le type de boissons était détaillé : il n'était pas noté par les auteurs de risque moindre de MAF chez les buveurs de vin, en revanche, ceux qui mélangeaient les différents types de boissons avaient un risque accru par rapport aux buveurs monotypes. Enfin, chez le rat alcoolisé, la supplémentation en polyphénols issus du raisin n'entraîne qu'une diminution extrêmement modérée de la stéatose (Sun et coll., 1999).

Malnutrition

Le facteur environnemental qui a reçu la plus grande attention dans le développement de la CA est l'alimentation (Lieber, 1991). Historiquement, la plupart des études se sont intéressées au rôle de la malnutrition en général, mais plus récemment des données se sont accumulées sur des carences nutritionnelles plus spécifiques comme le sélénium et les vitamines antioxydantes. Néanmoins, le problème majeur de ces observations est qu'il demeure difficile de savoir si les carences rapportées sont dues à un apport déficient, qui pourrait alors jouer un rôle primaire dans la pathogénie de la CA, ou s'il s'agit simplement d'un épiphénomène.

L'ensemble des données, qu'elles proviennent d'expérimentations animales ou d'études menées chez l'homme, s'accordent pour conclure que la malnutrition aggrave la toxicité hépatique de l'alcool. Le terme malnutrition doit être pris dans son acception large, c'est-à-dire recouvrant les déséquilibres quantitatifs et qualitatifs.

En effet, 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 pourra soit majorer l'apport calorique total quotidien en cas d'absence de modification du régime alimentaire soit, cas le plus fréquent, se substituer à une fraction des apports alimentaires. Or les calories apportées par l'alcool sont considérées en partie comme peu utiles (« *empty calories* ») car peu stockées (Pirola et Lieber, 1976) ; de plus, les boissons alcooliques ne contiennent guère de nutriments. Enfin, l'alcool, par son propre métabolisme et par les inductions métaboliques qu'il provoque, va augmenter la demande en cofacteurs, en particulier vitaminiques, dont les besoins physiologiques quotidiens ne sont déjà pas toujours couverts par l'alimentation. Au total, la consommation excessive d'alcool s'accompagnera d'un déséquilibre progressif des apports quantitatifs, généralement dans le sens d'une diminution, et qualitatifs.

Les enquêtes nutritionnelles sont aussi (voire plus) compliquées à mener que celles concernant la consommation d'alcool, car l'effort de mémoire exigé des sujets pour reconstituer l'histoire alimentaire est intense et les équipes ne disposent pas de spécialistes en diététique rôtés aux techniques de recueil ; aussi, les travaux dont on dispose sont rares et concernent généralement l'alimentation au cours de la période précédant immédiatement l'enquête.

Mendenhall et coll. (1984) ont comparé, aux États-Unis, l'état nutritionnel en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique chez 21 patients à foie sain, 156 MAF minimales, 108 modérées, 99 sévères : les anomalies nutritionnelles étaient fréquentes et survenaient tôt ; la quantité de calories non alcooliques diminuait en fonction de la sévérité de la maladie ; aucun déséquilibre évident dans la répartition des calories (lipides, glucides, protides) et la sévérité de

l'hépatopathie n'était observé. Dans deux autres études, il était montré respectivement que la malnutrition était un facteur significativement lié à la sévérité de l'HA et à la survie, de manière indépendante (Mendenhall et coll., 1993), et que le degré de malnutrition était corrélé à la survenue de complications organiques (ascite, ictère) et à la mortalité (Mendenhall et coll., 1995) ; il existait dans ce dernier travail un biais possible d'analyse car il n'y avait pas d'information sur la poursuite ou non de la consommation d'alcool.

Une enquête cas-témoins abordant le régime alimentaire a été réalisée en France chez 152 hommes cirrhotiques et 304 témoins hospitalisés dans le même service pour d'autres raisons ; l'information était recueillie par un interrogatoire mené par une diététicienne spécialisée. Le risque de cirrhose était multiplié par 1,5 pour chaque tranche de 10 g de graisses au-delà de 90 g/j et diminué par 0,78 pour chaque tranche de 10 g de protéines au-delà de 88 g/j (Rotily et coll., 1990). Ce résultat n'a pas été retrouvé par Mezey et coll. (1988), mais le groupe témoin n'était pas approprié car non exposé (non alcoolique non malade).

Dans une étude cas-témoins italienne, l'*odds ratio* de cirrhose chez les buveurs de plus de 100 g/j était multiplié par 2 chez ceux consommant plus de 40 g d'acides gras saturés/j (Corrao et coll., 1995) ; il n'y avait pas de risque lié à la quantité d'acides gras insaturés consommés, contre toute attente en regard des effets délétères de ces acides gras chez l'animal. On reprochera à ce travail de ne pas avoir ajusté les résultats sur l'IMC.

En ce qui concerne les micronutriments, il a été rapporté, chez les patients alcooliques non cirrhotiques, une baisse de l'activité de la glutathion peroxydase (-20 %) et des concentrations plasmatiques et érythrocytaires de sélénium (-30 %) et de vitamine E (-10 %), tous enzymes ou nutriments participant de manière active au système de défense antioxydant (Girre et coll., 1990). Dans une étude cas-témoins, l'OR de cirrhose des buveurs excessifs (définis par une consommation > 50 g/j) était augmenté en cas de déficit d'apport en vitamines B1 et B12 et majoré en cas d'excès de vitamine A et de fer (Corrao et coll., 1998). Ces observations sont en accord avec les données expérimentales concernant les agents majorant l'hépatotoxicité de l'éthanol. Les mêmes auteurs démontrent également un accroissement du risque de cirrhose par la malnutrition chez les consommateurs de plus de 100 g d'alcool/j.

On associe volontiers une consommation excessive d'alcool à la maigreur, ce qui est souvent le cas ; à l'inverse, il existe un adage populaire disant que la quantité d'alcool consommable sans danger pour l'organisme s'élève avec le poids corporel. Des résultats récents démontrent le contraire : le poids a été analysé en fonction de la sévérité de la maladie hépatique (évaluée sur l'histologie ou un score clinicobiologique) chez 1 604 buveurs d'au moins 50 g d'alcool/j. Après ajustement sur le sexe, l'âge, la quantité d'alcool consommée et la durée totale de consommation, le surpoids, défini par un IMC supérieur à

27 pendant au moins 10 ans, était un facteur de risque indépendant (RR environ égal à 3) de stéatose, d'HA et de cirrhose (Naveau et coll., 1997).

Infections virales

La responsabilité des infections par les virus hépatotropes, virus de l'hépatite B (VHB) et virus de l'hépatite C (VHC), a été largement débattue en raison de leur grande fréquence chez les consommateurs excessifs d'alcool.

Hépatite B

La prévalence des marqueurs sériques de l'hépatite B (VHB) chez les consommateurs excessifs d'alcool varie de 15 % à 25 % selon les séries (Attali et coll., 1981 ; Saunders et coll., 1983 ; Mendenhall et coll., 1991 ; Laskus et coll., 1992) ; elle est donc 3 à 5 fois supérieure à celle observée dans la population générale en Europe et aux États-Unis. En cas de cancer du foie associé, cette proportion est encore plus élevée, de 27 % à 81 % (Saunders et coll., 1983 ; Bréchet et coll., 1982 ; Attali et coll., 1985 ; Leandro et coll., 1990). Les raisons expliquant cette surreprésentation ne sont pas clairement établies. Les marqueurs sériques détectés sont le plus souvent des anticorps témoignant d'une infection ancienne et guérie mais, dans 10 % des cas environ de deux séries de patients consommateurs excessifs d'alcool, l'ADN du VHB, témoin de la réplication du virus, était positif (Nalpas et coll., 1985 ; Pol et coll., 1987) alors que l'antigène HBs n'était pas détectable ; il s'agissait alors d'infections actives à présentation sérologique atypique. Cette dissociation sérologique a été en partie imputée à un trouble de l'exportation des particules virales (Nalpas et coll., 1992a). L'infection chronique par le VHB peut conduire au développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC), tumeur survenant chez les cirrhotiques consommateurs excessifs d'alcool ; deux travaux ont montré la présence fréquente (environ 50 %) d'ADN du VHB dans le foie des patients consommateurs excessifs d'alcool (Bréchet et coll., 1982 ; Paterlini et coll., 1993), suggérant que le VHB joue un rôle majeur dans le développement du CHC chez les cirrhotiques consommateurs excessifs d'alcool.

Le risque potentiel d'infections actives et de cancer du foie lié au VHB ainsi que la fréquence de contamination chez les consommateurs excessifs d'alcool a débouché sur des essais de vaccination de ces sujets contre le VHB. Le taux de réponse vaccinale dans cette population est correct, à l'exception des cirrhotiques pour lesquels il est d'environ 50 % ; en revanche, les titres en anticorps anti-HBs sont faibles (Degos et coll., 1983, 1986 ; Mendenhall et coll., 1988). L'injection de rappel à 1 an améliore le taux de réponse mais les titres en anticorps restent peu élevés (Nalpas et coll., 1993), suggérant que le calendrier de rappel vaccinal pourrait être inadapté aux consommateurs excessifs d'alcool.

Hépatite C

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est également fréquente chez les consommateurs excessifs d'alcool, avec environ 10 % de positivité (Deny et coll., 1994 ; Fong et coll., 1994) ; l'origine de l'infection est le plus souvent une toxicomanie intraveineuse ancienne (Verbaan et coll., 1993 ; Coelho-Little et coll., 1995), l'alcool étant utilisé comme substituant de l'héroïne. La fréquence de positivité des marqueurs d'infection (anticorps anti-VHC) est maximale chez les patients ayant un CHC (Bruix et coll., 1989 ; Pares et coll., 1990 ; Nalpas et coll., 1991) ; l'infection est le plus souvent active, attestée par la positivité de l'ARN du VHC dans le sérum (Nishiguchi et coll., 1991 ; Shimizu et coll., 1992 ; Nalpas et coll., 1992b). De plus, l'ARN du VHC a été détecté alors que les anti-VHC étaient négatifs chez un petit nombre de patients consommateurs excessifs d'alcool (Nishiguchi et coll., 1991 ; Zignego et coll., 1994), suggérant que, tout comme pour le VHB, l'alcool pourrait interférer avec le cycle viral. De fait, plusieurs travaux démontrent chez les patients ayant une hépatite C une augmentation de la quantité d'ARN circulant en cas de consommation excessive d'alcool (Oshita et coll., 1994 ; Pessione et coll., 1998).

L'association alcool-infection par le VHC est particulièrement nocive pour le foie. En effet, l'ensemble des résultats publiés s'accordent à propos du rôle de l'alcool dans la survenue d'une cirrhose liée au VHC, avec un risque multiplié par 3 en cas de consommation excessive (Corrao et Arico, 1998 ; Pol et coll., 1998 ; Roudot-Thoraval et coll., 1997) ; un accroissement du risque de CHC a également été observé (Miyakawa et coll., 1993). En conséquence, il est recommandé aux patients de n'avoir qu'une consommation d'alcool occasionnelle, si ce n'est nulle (Nalpas et coll., 1998).

Au total, si les infections par les virus à tropisme hépatique, surtout celle liée au VHC, peuvent participer, chez les sujets consommateurs excessifs d'alcool, à la constitution de la cirrhose par des mécanismes qui leur sont propres, cela ne constitue en aucun cas un prérequis (Nalpas, 1985, 1994). En revanche, il est clairement établi que la consommation d'alcool est un facteur aggravant l'évolution des hépatites chroniques d'origine virale.

Interactions avec la prise de paracétamol

Les premiers signalements d'hépatite médicamenteuse au paracétamol utilisé à doses thérapeutiques chez des consommateurs excessifs remontent à la fin des années soixante-dix. Ces hépatites sont caractérisées par une nécrose hépatocytaire majeure conduisant à une élévation très importante (supérieure à 100 fois la normale dans plus de 90 % des cas) de l'activité de l'aspartate aminotransférase sérique, alors que l'enzyme ne dépasse pas 5 fois la normale en cas d'hépatite alcoolique. L'incidence de cette atteinte médicamenteuse chez les patients consommateurs excessifs d'alcool n'est pas connue avec précision ; toutefois, l'information sur le risque délétère de l'association doit

être régulièrement divulguée dans la mesure où il s'agit d'une hépatite gravissime : sur 81 cas analysés en 1995, la mortalité était de 20 % (Zimmerman et Maddrey, 1995), or 40 % des patients de cette série avaient absorbé moins de 4 g de paracétamol (posologie quotidienne maximale recommandée). L'hépatotoxicité du paracétamol est dose-dépendante. Les radicaux réactifs formés au cours de son métabolisme par le cytochrome P4502E1 déclenchent l'activation des cellules de Kupffer, avec libération de médiateurs de l'inflammation contribuant à aggraver les lésions hépatiques (Blazka et coll., 1995).

Traitement

Ainsi qu'il a été exposé plus haut, le foie oppose pendant longtemps une grande résistance à la toxicité de l'éthanol ; en revanche, lorsque la cirrhose est constituée ou en cas d'HA sévère, la survie à 5 ans varie selon les séries de 20 % à 60 % (Harris et Brunt, 1995). C'est pourquoi des thérapeutiques vigoureuses doivent être mises en œuvre, d'abord pour éviter la survenue de la cirrhose et, une fois celle-ci constituée, pour éviter les complications et l'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire.

Traitement préventif

Le traitement le plus pertinent est préventif et consiste à promouvoir la modération de la consommation dans les limites préconisées par l'OMS. C'est l'objectif des campagnes de prévention dont l'efficacité est difficile à évaluer. Un autre objectif pourrait être d'inciter les consommateurs excessifs d'alcool à consulter plus tôt, à un stade où les lésions organiques sont encore réversibles. Entre 1982 et 1995, la fréquence des cirrhoses et des HA chez les patients consommateurs excessifs d'alcool hospitalisés dans un service d'Île-de-France a eu tendance à augmenter (Naveau et coll., 1999b).

Les consommateurs excessifs échappent pendant longtemps au système de soins pour de multiples raisons, dont la première est l'absence de symptômes et de conséquences apparentes de leur alcoolisation : dans les centres de prise en charge spécialisés (CCAA), la moyenne d'âge des « nouveaux » arrivants se situe autour de 40-45 ans (Association nationale de prévention de l'alcoolisme) et leur durée moyenne d'alcoolisation excessive est d'environ 10 à 15 ans. À défaut de repérage et d'interventions précoces sur la variable « consommation », il est licite de s'interroger sur les moyens existants qui pourraient « protéger » le foie contre l'hépatotoxicité de l'éthanol dans l'attente de la concrétisation d'une prise en charge alcoologique. Cette approche, *a priori* provocatrice, est à l'alcool ce que le programme d'échanges des seringues (ou le Stéribox) est à la toxicomanie intraveineuse : puisqu'on ne peut durablement modifier le comportement d'un individu contre sa volonté, cherchons à diminuer les conséquences des prises de risque.

Les informations disponibles en ce domaine proviennent de l'expérimentation animale car, pour des raisons éthiques bien évidentes, on n'imagine guère un investigateur proposer chez l'homme un protocole impliquant une alcoolisation excessive prolongée sur plusieurs années ! Deux pistes méritent de s'y attarder.

Stérilisation intestinale

L'idée *princeps* est de diminuer, voire d'annuler, la production d'endotoxines dont on suspecte le rôle dans le déclenchement de la cascade des cytokines. Chez le rat alcoolisé, un traitement par *lactobacillus*, inhibiteur de la croissance des bactéries intestinales Gram négatif (Nanji et coll., 1994) ou par polymyxine B-néomycine (Adachi et coll., 1995) diminue l'endotoxémie et atténue significativement la sévérité des lésions hépatiques. Chez l'homme, une prise au long cours serait susceptible de modifier l'écologie bactérienne intestinale de façon importante avec des effets secondaires dont l'impact n'est pas connu.

Supplémentation en phosphatidylcholine

Il est généralement admis que les acides gras polyinsaturés sont plus susceptibles que les acides saturés ou monoinsaturés à l'attaque des radicaux libres, favorisant ainsi le processus de lipoperoxydation. Pourtant, des travaux menés chez l'animal ont mis en évidence un effet antioxydant de la phosphatidylcholine (PPC), acide gras polyinsaturé extrait du soja (Lieber et coll., 1997). De plus, le caractère protecteur contre la fibrose et la cirrhose alcoolique d'un régime riche en PPC est suggéré par un travail prospectif mené chez le babouin alcoolisé : au terme de plusieurs années de régime alcoolisé, aucun des babouins ayant reçu un supplément de PPC n'a développé de cirrhose ou de fibrose extensive, alors que cela était le cas chez 10 des 12 animaux n'en ayant pas reçu (Lieber et coll., 1994). Cet effet pourrait être dû à une diminution de l'activation des lipocytes en fibroblastes. Enfin, chez le rat, la PPC atténue la fibrose induite par le tétrachlorure de carbone et permet en outre une régression de la fibrose préexistante (Ma et coll., 1996). Ces résultats sont surprenants car ils vont à l'encontre des théories biochimiques de la lipoperoxydation et s'opposent à ceux obtenus avec d'autres modèles animaux (Nanji et coll., 1995) ; les différences pourraient, entre autres, provenir de la quantité de PPC dans le régime, mais d'autres biais non encore identifiés sont possibles. Néanmoins, les effets bénéfiques potentiels de la PPC sont renforcés par les résultats montrant que le déficit en choline, précurseur de la PPC, provoque des lésions hépatiques à type de stéatose et de cirrhose (Lombardi, 1971) ; de plus, chez les rats alcoolisés, un régime déficient en choline majore considérablement les effets toxiques de l'alcool (Eastin et coll., 1997). La PPC occuperait alors une position originale, protectrice, au sein des acides gras polyinsaturés toxiques. Des études complémentaires sont souhaitables pour vérifier ces propriétés avant d'en diffuser l'usage.

Traitement curatif

L'adjectif « curatif » n'est pas tout à fait approprié puisqu'il ne peut pas s'appliquer à la cirrhose, pathologie hépatique considérée comme irréversible.

Le traitement des maladies alcooliques du foie repose sur un tripode : *abstinence, bed rest* (repos), *calories* (ABC). Aujourd'hui, les médicaments n'ont qu'une place marginale et des indications bien précises, seuls les corticoïdes ayant fait la preuve de leur intérêt. Enfin, la transplantation hépatique reste l'ultime recours en cas de cirrhose sévère.

Abstinence, repos, supplémentation calorique

Dès la fin des années soixante, le bénéfice de l'arrêt de la consommation sur l'état clinique et la survie a été démontré par plusieurs études (Powell et Klatskin, 1968 ; Pares et coll., 1986 ; Morgan, 1994). Dans un travail déjà ancien, Borowsky a suivi 54 cirrhotiques consommateurs excessifs d'alcool pendant 2 ans : sur les 23 restés abstinents, 22 étaient vivants en fin d'enquête contre 3 des 15 ayant recommencé à boire excessivement ; les 12 étaient décédés d'insuffisance hépatique ou d'hémorragie digestive. Ceux qui buvaient modérément avaient une survie semblable à celle des abstinents, mais étaient plus souvent réhospitalisés (Borowsky et coll., 1981). Toutefois, l'impact de l'arrêt de la consommation d'alcool sur la survie des cirrhotiques a fait l'objet d'un certain nombre de controverses (Pande et coll., 1978) dont l'explication réside dans le degré de sévérité de la maladie ou l'existence de complications, en particulier l'hémorragie digestive, lors de l'inclusion dans le protocole de suivi. En effet, dans les cas les plus sévères ou compliqués, le bénéfice du sevrage définitif ne sera pas mis en évidence par l'analyse statistique, car le risque de mortalité lié à l'insuffisance hépatocellulaire ou à la complication est majeur (McCormick et coll., 1992). Il serait toutefois spéculieux de conclure que le sevrage n'a d'intérêt que chez les patients ayant une cirrhose peu sévère.

La prescription du repos va dépendre de la sévérité de l'état organique et de l'intensité de l'asthénie, symptôme commun à l'ensemble des hépatopathies aiguës ou chroniques. Au besoin de repos nécessité par le traitement de l'hépatopathie peut s'ajouter celui lié au sevrage d'alcool.

La malnutrition est un facteur significativement lié à la sévérité de l'HA et à la survie de manière indépendante ; la supplémentation calorique apporte un léger bénéfice, supplémentaire à celui d'un traitement seul (Mendenhall et coll., 1993).

Corticoïdes

Les corticoïdes sont les seuls médicaments ayant démontré une efficacité sur la survie des patients ayant une HA sévère (Ramond et coll., 1992) ; par rapport au placebo, le pourcentage de survivants à 1 an est augmenté d'environ 20 %

(Mathurin et coll., 1996) chez les traités mais à 2 ans il est identique, suggérant que l'amélioration sous corticoïdes ne dispense pas de maintenir une surveillance appropriée.

Transplantation hépatique

La cirrhose alcoolique, hépatopathie la plus fréquente en France et en Europe, ne représente qu'un peu plus d'un quart des indications de la transplantation (tableau 3.II). En France, on observe depuis 3 ans un net accroissement du nombre de patients cirrhotiques consommateurs excessifs d'alcool en attente de greffe, puisque leur nombre est passé de 197 en 1997 à 261 en 1998 et 289 en 1999.

Tableau 3.II : Indications de la transplantation hépatique pour cirrhose en Europe (données janvier 1988-juin 1997, Établissement français des greffes)

Étiologie de la cirrhose	Répartition des indications	
	N	%
Virale	5 232	43
Alcoolique	3 335	27
Biliaire primitive	2 020	16
Auto-immune	485	4
Biliaire secondaire	143	1
Autre	253	2
Inconnue	899	7
Total	12 367	100

Cette augmentation répond sans doute à un élargissement général des critères d'inscription sur la liste d'attente, puisque le nombre de patients inscrits pour cirrhose post hépatite C ou pour carcinome hépatocellulaire a également fait un bond considérable. Le taux de patients cirrhotiques consommateurs excessifs d'alcool effectivement greffés est stable, environ 70 % des inscrits (tableau 3.III). La survie de ces patients transplantés est similaire à celle observée pour les cirrhoses virales (70 % de survie à 3 ans).

Tableau 3.III : Transplantations hépatiques réalisées en France pour cirrhose alcoolique (données 1995-1999, Établissement français des greffes)

	1995	1996	1997	1998	1999
Patients inscrits (N)	205	188	197	261	289
Greffes réalisées (%)	73	79	68	71	71
Proportion des greffes hépatiques (%)	23	24	22	27	29

Plusieurs raisons sont avancées pour expliquer la part modeste de la cirrhose alcoolique dans les indications de transplantation. La première est l'amélioration spontanée de la maladie pouvant survenir après arrêt de la consommation ; une autre serait la mauvaise compliance de patients consommateurs excessifs d'alcool cirrhotiques et le risque de récurrence de la consommation après l'arrêt (d'autres raisons non formellement exprimées pourraient relever d'une forme discutable de morale stipulant que l'alcoolique n'est pas prioritaire, car entièrement responsable de la survenue de sa maladie).

Le bénéfice lié à l'arrêt de la consommation, comme il a été exposé plus haut, est réel, mais particulièrement chez ceux ayant une cirrhose peu sévère, c'est-à-dire des malades à qui la transplantation ne sera de toute façon pas proposée. En revanche, chez ceux ayant une cirrhose grave, souvent d'ailleurs accompagnée d'une HA, le pronostic est d'emblée réservé et la majeure partie des décès surviennent dans les 6 mois suivant le diagnostic. Attendre et observer l'évolution spontanée de la cirrhose hors de toute alcoolisation peut donc se révéler préjudiciable. Quant à la reprise, le plus souvent modérée, de la consommation après transplantation, elle est observée dans environ 15 % à 40 % des cas, selon les séries, mais n'aurait pas d'incidence sur la survie du greffon, et le risque de rechute alcoolique est fonction de la durée d'abstinence avant transplantation, les patients sevrés au moins 6 mois avant la greffe ayant le plus faible taux de reprise de consommation (Gerhardt et coll., 1996 ; Bird et coll., 1990 ; Jaeck et coll., 1993 ; DiMartini et coll., 1998).

Aujourd'hui, les transplantateurs appliquent le principe suivant proposé en 1994 sur la base d'une modélisation (Poynard et coll., 1994) : tout patient alcoolique ayant une cirrhose grave dont la sévérité ne s'est pas atténuée après 6 mois de sevrage complet d'alcool doit être proposé pour transplantation hépatique (à condition bien sûr qu'il présente une structure psychique équilibrée et qu'il ne soit pas socialement désinséré).

Nouvelles pistes thérapeutiques

La méthionine est un acide aminé essentiel chez les mammifères, car elle joue un rôle majeur dans les processus de transméthylation et est un donneur de groupe sulfure, étape essentielle dans la synthèse des protéines et des acides nucléiques. La méthionine est métabolisée, en grande partie dans le foie (50 %), en S-adénosylméthionine (SAM) par une enzyme, la méthionine adénosyltransférase, les produits finaux du catabolisme étant la taurine et la cystéine, acide aminé nécessaire pour la synthèse du glutathion. Chez les sujets cirrhotiques, le métabolisme de la méthionine est fortement inhibé (Marchesini et coll., 1992) et, chez l'animal, la perturbation semble exister dès la phase précoce de l'hépatopathie (Lu et coll., 2000). Plusieurs travaux expérimentaux ont montré que l'addition de SAM au milieu de culture diminuait l'hépatotoxicité de l'éthanol, entre autres par le maintien du taux d'ATP intracellulaire et intramitochondrial (Devi et coll., 1993 ; Garcia-Ruiz et coll., 1995).

Un essai contrôlé randomisé a comparé, chez le cirrhotique consommateur excessif, l'effet sur la survie de l'administration de SAM à celui d'un placebo (Mato et coll., 1999). Cent vingt-trois patients ont été inclus (62 SAM, 61 placebo) sur une période de 7,5 ans et suivis jusqu'au décès ou à la transplantation hépatique pendant une période maximale de 2 ans. La moitié des patients de chaque groupe avaient continué à boire, plutôt modérément, pendant l'essai ; 20 % avaient une infection par le VHC. Vingt-huit patients (18 placebo, 10 SAM) sont décédés ou ont été transplantés. Parmi les 18 décès dans le groupe placebo, 13 étaient dus à la cirrhose contre 9 sur 10 dans le groupe SAM. En restreignant l'analyse aux cirrhoses peu sévères (classe A et B de Child), la survie du groupe SAM était significativement meilleure (87 % de survivants à 2 ans contre 70 %, $p = 0,04$). La lecture des résultats est toutefois contrariée par le fait qu'un paramètre fortement associé au décès était la positivité VHC, ce qui enlève de la puissance statistique à l'essai et ne permet pas d'appréhender correctement le réel bénéfice du régime SAM.

La méthionine et la phosphatidylcholine font partie du même cycle métabolique qui aboutit entre autres à la formation de glutathion, composé dont la capacité à atténuer l'hépatotoxicité de l'éthanol a encore été récemment soulignée chez l'animal (Iimuro et coll., 2000). L'ensemble des travaux menés sur ces produits est encourageant mais encore insuffisant ; des recherches complémentaires, incluant des essais thérapeutiques, devraient être menées.

Sachant le rôle pivot du *tumor necrosis factor α* (TNF α) dans l'hépatite alcoolique, la démonstration de l'atténuation des lésions hépatiques dues à l'alcool chez l'animal par les anticorps antiTNF α (Lombardi, 1971 ; Honchel et coll., 1992 ; Iimuro et coll., 1997b) et la disponibilité de ces anticorps dans la pharmacopée, des essais cliniques de leur efficacité dans l'HA sévère sont en préparation. En admettant que leur efficacité soit démontrée, cela ne devra pas contrarier l'effort nécessaire de recherche dans le domaine thérapeutique car l'HA sévère ne représente qu'une faible part des pathologies rencontrées.

En conclusion, la toxicité de l'alcool sur le foie peut s'exprimer à partir de doses habituellement considérées comme « modérément excessives » ; cette toxicité ainsi que ses conséquences dans les champs de la Santé publique et de l'économie de la Santé sont trop peu reconnues et prises en compte en raison, entre autres, de l'insuffisance des connaissances épidémiologiques et physiopathologiques, et du manque d'outils diagnostiques et de moyens thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

ADACHI Y, MOORE LE, BRADFORD BU, GAO W, THURMAN RG. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 1995, **108** : 218-224

- ANONYME. Alcoholic liver disease : morphological manifestations. Review by an International group. *Lancet* 1981, **1** : 707-711
- ANONYME. Les Inégalités sociales de santé. LECLERC A, FASSIN D, GRANDJEAN H, KAMINSKI M, LANG T, eds. INSERM, La Découverte, 2000
- ARICO S, GALATOLA G, TABONE M, CORRAO G, TORCHIO P et coll. The measure of life-time alcohol consumption in patients with cirrhosis : reproducibility and clinical relevance. *Liver* 1995, **15** : 202-208
- ATTALI P, PROD'HOMME S, PELLETIER G, PAPOZ L, BUFFET C, ETIENNE JP. Carcinomes hépato-cellulaires en France. Aspects cliniques, biologiques et virologiques chez 197 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1985, **9** : 396-402
- ATTALI P, THIBAULT N, BUFFET C, BRIANTAIS MJ, PAPOZ L et coll. Les marqueurs du virus B chez les alcooliques chroniques. *Gastroenterol Clin Biol* 1981, **5** : 1095-1102
- BECKER U, DEIS A, SORENSEN TI, GRONBAEK M, BORCH-JOHNSEN K et coll. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age : a prospective population study. *Hepatology* 1996, **23** : 1025-1029
- BECKER U. Liver disease. Importance of gender and type of alcohol. *Alcoholism Clin Exp Res* 1998, **22(S)** : 139A (abstract)
- BELLENTANI S, SACCOCCIO G, COSTA G, TIRIBELLI C, MANENTI F et coll. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997, **41** : 845-850
- BELLENTANI S, TIRIBELLI C, SACCOCCIO G, SODDE M, FRATTI N et coll. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy : the Dionysos Study. *Hepatology* 1994, **20** : 1442-1449
- BIRD GL, O'GRADY JG, HARVEY FA, CALNE RY, WILLIAMS R. Liver transplantation in patients with alcoholic cirrhosis : selection criteria and rates of survival and relapse. *BMJ* 1990, **301** : 15-17
- BLAZKA ME, WILMER JL, HOLLADAY SD, WILSON RE, LUSTER MI. Role of proinflammatory cytokines in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, **133** : 43-52
- BOROWSKY SA, STROME S, LOTT E. Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics. *Gastroenterology* 1981, **80** : 1405-1409
- BOUCHIER IAD, HISLOP WS, PRESCOTT RJ. A prospective study of alcoholic liver disease and mortality. *J Hepatol* 1992, **16** : 290-297
- BRÉCHOT C, NALPAS B, COUROUCE AM, DUHAMEL G, CALLARD P et coll. Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 1982, **306** : 1384-1387
- BRUIX J, BARRERA JM, CALVET X, ERCILLA G, COSTA J et coll. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989, **2** : 1004-1006
- CADRANEL JF, RUFAT P, DEGOS E. For the Group of Epidemiology of the French Association For the Study of the Liver (AFEF). Practices of liver biopsy in France : results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000, **32** : 477-81

CHOU S P, GRANT BF, DAWSON DA. Alcoholic beverage preference and risks of alcohol-related medical consequences : a preliminary report from the national longitudinal alcohol epidemiologic survey. *Alcoholism Clin Exp Res* 1998, **22** : 1450-1455

CHRISTOFFERSEN P, NIELSEN K. Histologic changes in human liver biopsies from alcoholics. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1972, **80** : 557

COATES RA, HALLIDAY ML, RANKIN JG, FEINMAN SV, FISHER MM. Risk of fatty infiltration or cirrhosis of the liver in relation to ethanol consumption : a case-control study. *Clin Invest Med* 1986, **9** : 26-32

COELHO-LITTLE ME, JEFFERS LJ, BERNSTEIN DE, GOODMAN JJ, REDDY KR et coll. Hepatitis C virus in alcoholic patients with and without clinically apparent liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 1173-1176

CORRAO G, ARICO S, RUSSOR, CARLE F, GALATOLA G et coll. Alcohol consumption and non-cirrhotic chronic hepatitis : a case-control study. *Int J Epidemiol* 1991, **20** : 1037-1042

CORRAO G, ARICO S, ZAMBON A, TORCHIO P, DI ORIO F. Female sex and the risk of liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1997, **32** : 1174-1180

CORRAO G, ARICO S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis *Hepatology* 1998, **27** : 914-919

CORRAO G, LEPORE AR, TORCHIO P, GALATOLA G, ARICO S, DI ORIO F. Interaction between dietary pattern and alcohol intake on the risk of liver cirrhosis. The Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995, **43** : 7-17

CORRAO G, TORCHIO P, ZAMBON A, D'AMICIS A, LEPORE AR, DI ORIO F. Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis : a case-control study. The Provincial Group for the study of Chronic Liver Disease. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 154-159

DAY CP, BASHIR R, JAMES OW, BASSENDINE MF, CRABB DW et coll. Investigation of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. *Hepatology* 1991, **14** : 798-80

DEGOS F, BRÉCHOT C, NALPAS B, DUHAMEL G, COUROUCE AM et coll. Hepatitis B vaccination and alcoholic cirrhosis (letter to the Editor). *Lancet* 1983, **2** : 1498

DEGOS F, DUHAMEL G, BRÉCHOT C, NALPAS B, COUROUCE AM et coll. Hepatitis B vaccination in chronic alcoholics. *J Hepatol* 1986, **2** : 406-409

DELMAS D, JANNIN B, MALKI MC, LATRUFFE N. Inhibitory effect of resveratrol on the proliferation of human and rat hepatic derived cell lines. *Oncology reports* 2000, **7** : 847-852

DENY P, HALIMI C, TRINCHET JC, MUNZ C, BIANCHI A et coll. Role of hepatitis C virus in the genesis of hepatic lesions observed in alcoholic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1994, **18** : 110-114

DEVI BG, HENDERSON GI, FROSTO TA, SCHENKER S. Effect of ethanol on rat fetal hepatocytes : studies on cell replication, lipid peroxidation and glutathione. *Hepatology* 1993, **18** : 648-659

DIMARTINI A, JAIN A, IRISH W, FITZGERALD MG, FUNG J. Outcome of liver transplantation in critically ill patients with alcoholic cirrhosis : survival according to medical variables and sobriety. *Transplantation* 1998, **66** : 298-302

EASTIN CE, MCCLAIN CJ, LEE EY, BAGBY GJ, CHAWLA RK. Choline deficiency augments and antibody to tumor necrosis factor-alpha attenuates endotoxin-induced hepatic injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1037-1041

FERNANDEZ V, KRIZ A, VIDELA LA. Age-dependent changes in in vivo ethanol metabolism and in the activity of hepatic enzymes involved in ethanol oxidation and microsomal functions. *Cell Biochem Funct* 1988, **6** : 7-12

FONG TL, KANEL GC, CONRAD A, VALINLUCK B, CHARBONEAU F, ADKINS RH. Clinical significance of concomitant hepatitis C infection in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994, **19** : 554-557

FREZZA M, DI PADOVA C, POZZATO G, TERPIN M, BARAONA E, LIEBER CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990, **322** : 95-99

GARCIA-RUIZ C, MORALES A, COLELL A, BALLESTA A, RODES J et coll. Feeding S-adenosyl-L-methionine attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and perivenous rat hepatocytes. *Hepatology* 1995, **21** : 207-214

GERHARDT TC, GOLDSTEIN RM, URSCHEL HC, TRIPP LE, LEVY MF et coll. Alcohol use following liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1996, **62** : 1060-1063

GIRAUD V, NAVEAU S, BALIAN A, BELDA E, CAPRON F et coll. Predictive risk factors for progression to cirrhosis in early stage alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22** : 997-1002

GIRRE C, HISPARD E, THEROND P, GUEDJ S, BOURDON R, DALLY S. Effect of abstinence from alcohol on the depression of glutathione peroxidase activity and selenium and vitamin E levels in chronic alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 909-912

GODICHAUD S. Désactivation des myofibroblastes hépatiques par le *trans*-resvératrol, un polyphénol dérivé de la vigne. Communication aux 43^e journées de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) Paris, 1998

GONZALEZ-QUINTELA A, MELLA C, PEREZ LF, ABDULKADER I, CAPARRINI AM, LOJO S. Increased serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in alcoholics : a possible marker of alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1222-1226

HARRIS D, BRUNT P. Prognosis of alcoholic liver disease-100 years on and the need for international standards and guidelines. *Alcohol Alcohol* 1995, **30** : 591-600

HONCHEL R, RAY MB, MARSANO L, COHEN D, LEE E et coll. Tumor necrosis factor in alcohol enhanced endotoxin liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 665-669

HORAN MA, BROUWER A, BARELDS RJ, WIENTJENS R, DURHAM SK, KNOOK DL. Changes in endotoxin sensitivity in ageing. Absorption, elimination and mortality. *Mech Ageing Dev* 1991, **57** : 145-162

IIMURO Y, FRANKENBERG MV, ARTEEL GE, BRADFORD BU, WALL CA, THURMAN RG. Female rats exhibit greater susceptibility to early alcohol-induced liver injury than males. *Am J Physiol* 1997a, **272** : G1186-G1194

IIMURO Y, GALLUCCI RM, LUSTER MI, KONO H, THURMAN RG. Antibodies to tumor necrosis factor alfa attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997b, **26** : 1530-1537

IIMURO Y, BRADFORD BU, YAMASHINA S, RUSYN I, NAKAGAMI M et coll. The glutathione precursor L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid protects against liver injury due to chronic enteral ethanol exposure in the rat. *Hepatology* 2000, **31** : 391-398

IMBERT-BISMUTH F, RATZIU V, PIERONI L, CHARLOTTE F, BENHAMOU Y, POYNARD T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study. *Lancet* 2001, **357** : 1069-1075

JAECK D, FRATTE S, BOUDJEMA K, ELLERO B, WOEHL-JAEGLE ML et coll. Comparative study of results of hepatic transplantation between 2 groups of patients : alcoholic cirrhosis versus non-alcoholic cirrhosis. *Chirurgie* 1993-94, **119** : 569-573

JIANG JJ, SALVUCCI M, THEPOT V, POL S, EKINDJIAN OG, NALPAS B. PGA score in diagnosis of alcoholic fibrosis. *Lancet* 1994, **343** : 803

KONO H, WHEELER MD, RUSYN I, LIN M, SEABRA V et coll. Gender differences in early alcohol-induced liver injury : role of CD14, NF-kappaB, and TNF-alpha. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000, **278** : G652-G661

LASKUS T, RADKOWSKI M, LUPA E, HORBAN A, CIANCIARA J, SLUSARCZYK J. Prevalence of markers of hepatitis viruses in out-patients alcoholics. *J Hepatol* 1992, **15** : 174-178

LEANDRO G, COLLOREDO G, COZZOLONGO R, ELBA S. Hepatocellular carcinoma in cirrhotics patients : role of hepatitis B virus. *Ital J Gastroenterol* 1990, **22** : 66-69

LELBACH WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann NY Acad Sci* 1975, **252** : 85-105

LELBACH WK. Epidemiology of alcoholic liver disease. In : Progress in liver diseases. POPPER H, SCHAFFNER F, eds. Philadelphia, Grune and Stratton, 1976 : 434-515

LIEBER CS, LEO MA, ALEYNIK SI, ALEYNIK MK, DECARLI LM. Polyenylphosphatidylcholine decreases alcohol-induced oxidative stress in the baboon. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 375-379

LIEBER CS, ROBINS SJ, LI J, DECARLI LM, MAK KM et coll. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology* 1994, **106** : 152-159

LIEBER CS. Alcohol, liver and nutrition. *J Am Coll Nutrition* 1991, **10** : 602-632

LOMBARDI B. Effects of choline deficiency on rat hepatocytes. *Fed Proc* 1971, **30** : 139-142

LU SC, HUANG ZZ, YANG H, MATO JM, AVILA MA, TSUKAMOTO H. Changes in methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine homeostasis in alcoholic rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000, **279** : G178-G185

60 MA X, ZHAO J, LIEBER CS. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression. *J Hepatol* 1996, **24** : 604-613

- MARCHESINI G, BUGIANESI E, BIANCHI G, FABBRI A, MARCHI E et coll. Defective methionine metabolism in cirrhosis : relation to severity of liver disease. *Hepatology* 1992, **16** : 149-155
- MATHURIN P, DUCHATELLE V, RAMOND MJ, DEGOTT C, BEDOSSA P et coll. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996, **110** : 1847-1853
- MATO JM, CAMARA J, FERNANDEZ DE PAZ J, CABALLERIA L, COLL S et coll. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis : a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999, **30** : 1081-1089
- MCCORMICK PA, MORGAN MY, PHILLIPS A, YIN TP, MCINTYRE N, BURROUGHS AK. The effects of alcohol use on rebleeding and mortality in patients with alcoholic cirrhosis following variceal haemorrhage. *J Hepatol*. 1992, **14** : 99-103
- MENDENHALL C, ROSELLE GA, GARTSIDE P, MORITZ T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease : a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 635-641
- MENDENHALL C, ROSELLE GA, LYBECKER LA, MARSHALL LE, GROSSMAN CJ et coll. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci* 1988, **33** : 263-269
- MENDENHALL CL, ANDERSON S, WEESNER RE, GOLDBERG SJ, CROLIC KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med* 1984, **76** : 211-222
- MENDENHALL CL, MORITZ TE, ROSELLE GA, MORGAN TR, NEMCHAUSKY BA et coll. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis : results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 1993, **17** : 564-576
- MENDENHALL CL, SEEFF L, DIEHL AM, GHOSN SJ, FRENCH SW et coll. The VA Cooperative Study Group. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis : their prevalence and clinical relevance. *Hepatology* 1991, **14** : 581-589
- MEZEY E, KOLMAN CJ, DIEHL AM, MITCHELL MC, HERLONG HF. Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1988, **48** : 148-151
- MICHEL E, DROUARD S, LE TOULLEC A, HATTON F. Mortalité liée à l'imprégnation éthylique. In : L'alcool à chiffres ouverts. SELI ARSLAN, ed. Paris, 1997 : 131-187
- MIYAKAWA H, SATO C, IZUMI N, TAZAWA J, EBATA A et coll. Hepatitis C virus infection in alcoholic liver cirrhosis in Japan : its contribution to the development of hepatocellular carcinoma. *Alcohol Alcohol Suppl* 1993, **1A** : 85-90
- MORGAN MY. The prognosis and outcome of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994, **2** : 335-343
- NAKANO M, WORNER TM, LIEBER CS. Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury : ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982, **83** : 777-785
- NALPAS B. Alcool et virus de l'hépatite B : une association insolite aux conséquences imprévisibles. *Gastroenterol Clin Biol* 1985, **9** : 385-388

- NALPAS B. Alcool et virus de l'hépatite C : le retour des virus hépatotropes. *Gastroenterol Clin Biol* 1994, **18** : 105-109
- NALPAS B, BERTHELOT P, THIERS V, DUHAMEL G, COUROUCE AM et coll. Hepatitis B virus multiplication in the absence of usual serological markers- A study of 146 alcoholics. *J Hepatol* 1985, **1** : 89-97
- NALPAS B, DRISS F, POL S, HAMELIN B, HOUSSET C et coll. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1991, **12** : 70-74
- NALPAS B, POURCEL C, FELDMANN G, HOUSSET C, TIOLLAIS P et coll. Chronic alcohol intoxication decreases the serum level of hepatitis B surface antigen in transgenic mice. *J Hepatol* 1992a, **15** : 118-124
- NALPAS B, THIERS V, POL S, DRISS F, THEPOT V et coll. Hepatitis C viremia and anti-HCV antibodies in alcoholics. *J Hepatol* 1992b, **14** : 381-384
- NALPAS B, THEPOT V, DRISS F, POL S, COUROUCE AM et coll. Secondary immune response to HBV vaccine in alcoholics. *Alcoholism Clin Exp Res* 1993, **17** : 295-298
- NALPAS B, HISPARD E, THEPOT V, POT S, DALLY S, BERTHELOT P. A comparative study between carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase for the diagnosis of excessive drinking in a liver unit. *J Hepatol* 1997, **27** : 1003-1008
- NALPAS B, DELAROQUES-ASTAGNEAU E, LE BIHAN C, DRUCKER J, DESENCLOS JC. Medical practices regarding HCV infection in Europe. *J Vir Hep* 1998, **5** : 131-141
- NANJI AA, KHETTRY U, SADRADEH SM. Lactobacillus feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease). *Proc Soc Exp Biol Med* 1994, **205** : 243-247
- NANJI AA, SADRADEH SM, YANG EK, FOGT F, MEYDANI M, DANNENBERG AJ. Dietary saturated fatty acids : a novel treatment for alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1995, **109** : 547-554
- 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
- NAVEAU S, MONTEBAULT S, BALIAN A, GIRAUD V, AUBERT A et coll. Biological diagnosis of the type of liver disease in alcoholic patients with abnormal liver function tests (published erratum appears in *Gastroenterol Clin Biol* 2000, **24(1)** : 141). *Gastroenterol Clin Biol* 1999a, **23** : 1215-1224
- NAVEAU S, BOROTTO E, GIRAUD V, BARDOU M, AUBERT A et coll. Descriptive epidemiology of patients with alcoholic liver disease hospitalized in a hepato-gastroenterology service. *Gastroenterol Clin Biol* 1999b, **23** : 544-551
- NAVEAU S, GIRAUD V, GANNE N, PERNEY P, HASTIER P et coll. Patients with alcoholic liver disease hospitalized in gastroenterology. A national multicenter study. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : 131-136
- NISHIGUCHI S, KUROKI T, YABUSAKO T, SEKI S, KOBAYASHI K et coll. Detection of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1991, **14** : 985-989
- OBERTI F, VALSESIA E, PILETTE C, ROUSSELET MC, BEDOSSA P et coll. Non invasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997, **113** : 1609-1616

- OSHITA M, HAYASHI N, KASAHARA A, HAGIWARA H, MITA E et coll. Increased serum hepatitis C virus RNA level among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994, **20** : 1115-1120
- PANDE NV, RESNICK RH, YEE W, ECKARDT VF, SHURBERG JL. Cirrhotic portal hypertension : morbidity of continued alcoholism. *Gastroenterology* 1978, **74** : 64-69
- PARES A, BARRERA JM, CABALLERIA J, ERCILLA G, BRUGUERA M et coll. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients : association with severity of liver injury. *Hepatology* 1990, **12** : 1295-1299
- 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
- PARRISH KM, DUFOUR MC, STINSON FS, HARFORD TC. Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis : the 1986 National Mortality Followback Survey. *J Stud Alcohol* 1993, **54** : 450-456
- PATEK AJ JR, TOTH IG, SAUNDERS MG, CASTRO GA, ENGEL JJ. Alcohol and dietary factors in cirrhosis. An epidemiological study of 304 alcoholic patients. *Arch Intern Med* 1975, **135** : 1053-1057
- PATERLINI P, DRISS F, NALPAS B, PISI E, FRANCO D et coll. Persistence of hepatitis B and C viral genomes in primary liver cancers from HBsAg-negative patients : a study of a low-endemic area. *Hepatology* 1993, **17** : 20-29
- PÉQUIGNOT G, TUYNS AJ, BERTA JL. Ascitic cirrhosis in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1978, **71** : 113-120
- PÉQUIGNOT G. Augmentation du risque de cirrhose en fonction de la ration d'alcool. *Rev Alcoolisme* 1974, **20** : 191-202
- PESSIONE F, DEGOS F, MARCELLIN P, DUCHATELLE V, NJAPOUM C et coll. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998, **27** : 1717-1722
- PIROLA RC, LIEBER CS. Hypothesis : energy wastage in alcoholism and drug abuse : possible role of hepatic microsomal enzymes. *Am J Clin Nutr* 1976, **29** : 90-93
- POL S, FONTAINE H, CARNOT F, ZYLBERBERG H, BERTHELOT P et coll. Predictive factors for cirrhosis development in parenterally-acquired chronic hepatitis C : a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *J Hepatol* 1998, **29** : 12-19
- POL S, THIERS V, NALPAS B, DEGOS F, GAZENGEL C et coll. Monoclonal anti-HBs antibodies radioimmunoassay and serum HBV-DNA hybridization as diagnostic tools of HBV infection : relative prevalence among HBsAg-negative alcoholics, patients with chronic hepatitis or hepatocellular carcinoma and blood donors. *Eur J Clin Invest* 1987, **17** : 515-521
- POWELL WJ, KLATSKIN G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968, **44** : 406-420
- POYNARD T, AUBERT A, BEDOSSA P, ABELLA A, NAVEAU S et coll. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers *Gastroenterology* 1991, **100** : 1397-402

POYNARD T, BARTHELEMY P, FRATTE S, BOUDJEMA K, DOFFOEL M et coll. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a case-control study and simulated controls. *Lancet* 1994, **344** : 502-507

RAMOND MJ, POYNARD T, RUEFF B, MATHURIN P, THEODORE C et coll. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992, **326** : 507-512

ROMELSJÖ A, KARLSSON G, HENNINGSOHN L, JAKOBSON SW. The prevalence of alcohol related mortality in both sexes, variation between indicators, Stockholm 1987. *Am J Public Health* 1993, **83** : 838-844

ROTILY M, DURBEC JP, BERTHEZENE P, SARLES H. Diet and alcohol in liver cirrhosis : a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 1990, **44** : 595-603

ROUDOT-THORAVALE F, BASTIE A, PAWLITSKY JM, DHUMEAUX D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease : a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997, **26** : 485-490

SAUNDERS JB, WALTERS JRE, DAVIES P, PATON A. A 20 years prospective study of cirrhosis. *Br Med J* 1981, **282** : 263-272

SAUNDERS JB, WODAK AD, MORGAN-CAPNER P, WHITE YS, PORTMANN B et coll. Importance of markers of hepatitis B virus in alcoholic liver disease. *Br Med J* 1983, **286** : 1851-1854

SHIMIZU S, KIYOSAWA K, SODEYAMA T, TANAKA E, NAKANO M. High prevalence of antibody to hepatitis C virus in heavy drinkers with chronic liver diseases in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1992, **7** : 30-35

SORENSEN TI, ORHOLM M, BENTSEN KD, HOYBYE G, EGHOJE K, CHRISTOFFERSEN P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis *Lancet* 1984, **2** : 241-244

SUN GY, XIA J, XU J, ALLENBRAND B, SIMONYI A et coll. Dietary supplementation of grape polyphenols to rats ameliorates chronic ethanol-induced changes in hepatic morphology without altering changes in hepatic lipids. *J Nutr* 1999, **129** : 1814-1819

TEARE JP, SHERMAN D, GREENFIELD SM, SIMPSON J, BRAY G et coll. Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. *Lancet* 1993, **342** : 891-894

THULSTRUP AM, SORENSEN HT, STEFFENSEN FH, VILSTRUP H, LAURITZEN T. Changes in liver-derived enzymes and self-reported alcohol consumption. A 1-year follow-up study in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1999, **34** : 189-193

TSUTSUMI M, URASHIMA S, TAKASE S, UESHIMA Y, TSUCHISHIMA M et coll. Characteristics of serum hyaluronate concentrations in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1716-1721

TUYNS AJ, ESTEVE J, PEQUIGNOT G. Ethanol is cirrhogenic, whatever the beverage. *Br J Addict* 1984, **79** : 389-393

VERBAAN H, ANDERSSON K, ERIKSSON S. Intravenous drug abuse - the major route of hepatitis C virus transmission among alcohol-dependent individuals ? *Scand J Gastroenterol* 1993, **28** : 714-718

VIDELA LA, FERNANDEZ V, VALENZUELA A. Age-dependent changes in rat liver lipid peroxidation and glutathione content induced by acute ethanol ingestion. *Cell Biochem Funct* 1987, **5** : 273-80

ZIGNEGO AL, FOSCHI M, LAFFI G, MONTI M, CARECCIA G et coll. Inapparent hepatitis B virus infection and hepatitis C virus replication in alcoholic subjects with and without liver disease. *Hepatology* 1994, **19** : 577-582

ZIMMERMAN HJ, MADDREY WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol : analysis of instances of therapeutic misadventure (published erratum appears in *Hepatology* 1995, **22** : 1898). *Hepatology* 1995, **22** : 767-773