



Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°117 - juillet/août 04

VIH - ALCOOL

Consommation d'alcool et hépatite C : une relation effet-dose ?

Marie-José Ramond

fédération d'hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon (Clichy)

**Risks of a
range of
alcohol intake
on hepatitis C-
related fibrosis**
Monto A., Patel
K., Bostrom A.,
Pianko S.,
McHutchinson
J.G., Wright
T.L.
Hepatology,
2004, 39, 826-
834

La consommation d'alcool est considérée comme un des facteurs aggravant l'hépatite chronique C. L'étude épidémiologique de Alex Monto cherche à étudier l'effet de différents niveaux de consommation d'alcool.

Les résultats montrent qu'il n'existe une relation statistiquement significative avec la fibrose hépatique que pour les fortes consommations d'alcool (supérieures à 50g/j), et en analyse univariée. En analyse multivariée, l'âge, le taux des transaminases (ALAT), le degré d'inflammation à l'histologie sont significativement corrélés à la fibrose : mais une forte consommation d'alcool, elle, ne l'est pas. **La consommation d'alcool ne semblerait donc pouvoir expliquer qu'une faible proportion des évolutions défavorables de l'hépatite C dans cette étude.** Sauf à dire que ces résultats ne sont pas réellement convaincants du fait d'une méthodologie discutable : seule la consommation moyenne quotidienne était considérée, sans aucune prise en compte de la dose cumulative, de la fréquence ni de la durée d'alcoolisation, facteurs qui peuvent être importants, surtout pour les consommations faibles ou modérées. La proportion des malades atteints d'hépatite chronique C évoluant vers la cirrhose varie beaucoup selon la population étudiée : 22% après 20 ans d'infection dans les études provenant de services cliniques, 4% chez les donneurs de sang. Les études épidémiologiques ont montré que certains facteurs étaient associés à une maladie plus sévère : âge à l'infection, forte consommation d'alcool, sexe masculin. La fibrose hépatique était corrélée à la durée de l'infection, au degré d'inflammation histologique et au taux des transaminases dans plusieurs études. Les malades diminuent pour la plupart

spontanément leur consommation d'alcool dès qu'ils se savent porteurs du virus C, mais l'attitude des cliniciens est variable : conseil d'abstinence totale, ou de consommation "modérée". Les consommations entraînant une diminution de l'espérance de vie ($>20\text{g/j}$ chez la femme et $>40\text{g/j}$ chez l'homme) doivent bien entendu être déconseillées à tous les sujets, porteurs ou non du virus C.

Alex Monto et coll. ont étudié une cohorte de 800 patients consécutifs subissant une biopsie hépatique pour hépatite chronique C entre juillet 1997 et mai 2002 dans 3 centres californiens. Les sujets ayant une cirrhose compliquée ou une contre-indication à la biopsie n'étaient pas inclus. 148 patients ont été exclus, principalement pour manque de données sur la consommation d'alcool. Du fait des centres concernés, la population étudiée se caractérisait par une forte proportion d'hommes (76%) et une forte consommation d'alcool (moyenne 46g/j , médiane $17,4\text{g/j}$). La consommation d'alcool a été étudiée de façon précise : les consommations de bière, vin et alcool fort étaient évaluées séparément en quantité, fréquence et durée de consommation. La quantité totale (en grammes) d'alcool pur bu au cours de la vie était calculée en multipliant le nombre de verres bus par 10. Cependant pour "éviter le biais dû à l'âge" (les sujets âgés ayant eu plus de temps pour boire), cette quantité totale d'alcool bu était divisée par le nombre de jours de consommation d'alcool (quel qu'il soit), ce qui permettait d'obtenir la consommation moyenne sur toute la période d'alcoolisation. C'est cette seule donnée qui était incluse dans l'étude comme "consommation d'alcool". Ainsi, **si la consommation moyenne d'alcool était particulièrement bien évaluée, la durée et la fréquence des périodes d'alcoolisation n'étaient en revanche pas prises en compte**. Un éventuel effet cumulatif (fortement suggéré dans la cirrhose alcoolique) ne pouvait donc être évalué dans cette étude : les sujets ayant bu 50g/j pendant un jour, un mois, un an étaient dans le même groupe que ceux ayant bu 50g/j pendant 20 ans, 50 ans...

La plupart des patients avaient des antécédents de toxicomanie ($n=501$) ou de transfusion ($n=141$) permettant d'évaluer, selon les critères généralement admis, la date de la contamination (datant de plus de 20 ans) et la vitesse de progression de la fibrose. 230 sujets (29%) avaient eu une consommation importante d'alcool ($>50\text{g/j}$), 146 une consommation "modérée" ($20-50\text{g/j}$), 374 une consommation "minime" ($0-20\text{g/j}$) et 50 une consommation nulle. 68% des sujets avaient arrêté toute consommation d'alcool depuis 6 mois ou plus avant la biopsie. Le score de fibrose variait de 0 à 4 ; il était égal à 0 chez 177 patients (22%), 1 chez 246 patients (30%), 2 chez 207 patients (26%), 3 chez 86 patients (10%) et 4 chez 84 patients (10%).

Dans chaque groupe de consommateurs d'alcool tous les stades de fibrose étaient retrouvés. L'odds ratio de la fibrose (par comparaison aux non-buveurs) augmentait progressivement avec la consommation d'alcool, différence ne devenant toutefois significative que pour une consommation supérieure à 80g/j ($\text{OR}=1,76$, $p=0,05$). De même il n'existait une relation significative entre le score moyen de fibrose et la consommation d'alcool que lorsque le groupe de forts consommateurs ($>50\text{g/j}$) était comparé aux autres sujets ($<50\text{g/j}$) en analyse univariée ($p=0,01$). Il n'existait pas non plus de corrélation entre la consommation d'alcool et la vitesse de progression de la fibrose. En analyse multivariée, seuls le score d'inflammation histologique, le taux sérique d'ALAT et l'âge étaient associés de façon indépendante au score de fibrose : il n'existait pas de corrélation avec la consommation d'alcool. La durée de la maladie n'avait pas été incluse dans le modèle car elle était très liée à l'âge et était inconnue dans 20% des cas.

Ainsi, dans cette étude d'une cohorte importante de 800 malades, un seuil de consommation "sans risque" d'alcool n'a pas été trouvé puisque l'odds ratio de la fibrose augmentait progressivement dès les faibles consommations d'alcool. Une relation significative entre la consommation d'alcool et la fibrose n'a été trouvée que pour les fortes consommations, déjà connues pour pouvoir être responsables de cirrhose alcoolique. Cependant, l'erreur méthodologique signalée plus haut ne permet pas de retenir les conclusions de cette étude. Il est possible que les conséquences de cette erreur aient été atténuées par le fait que la durée d'alcoolisation était assez uniforme dans cette population (moyenne et médiane entre 12 et 13,5 ans, selon une communication personnelle de Alex Monto) mais il est très probable qu'elle ait diminué la puissance de cette étude. L'âge ne doit pas être considéré seulement comme un biais mais aussi comme un facteur explicatif puisqu'il n'agit probablement pas par lui-même mais par l'effet de la durée d'évolution de la maladie elle-même et de la durée d'exposition aux différents facteurs de risque associés (alcool etc.), ce qui explique qu'il soit toujours très fortement lié aux facteurs de gravité de la plupart des maladies hépatiques.

Dans une autre étude¹, dont la méthodologie est plus fiable, chez des malades suivis pour une hépatite chronique C sans traitement antiviral et consommant très modérément de l'alcool (médiane=4,8g/j, un seul patient consommant plus de 40g/j), la progression de la fibrose entre deux biopsies était liée en analyse univariée à la consommation totale d'alcool et à la fréquence de cette consommation. En analyse multivariée, la fréquence de cette consommation et la durée écoulée entre les deux biopsies (moyenne=6,3 ans) étaient liées à la progression de la fibrose de façon indépendante ; il n'existait pas de relation significative avec les autres facteurs étudiés, notamment l'âge à la première biopsie et la quantité totale d'alcool bu. Il s'agit, à notre connaissance, de la seule étude ayant démontré la toxicité des faibles consommations d'alcool chez les malades ayant une hépatite chronique C, mais la méthodologie semble assez rigoureuse pour appliquer les conclusions des auteurs : **chez les malades ayant une hépatite chronique C et consommant de l'alcool, il convient de recommander une consommation faible et occasionnelle.**

1 - Westin J, Lagging LM, Spak F et al.

"Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection"

J Viral Hepat, 2002, 9, 235-41