

L'ALCOOLISME, UN MODÈLE D'ADDICTION AUX COMPLICATIONS SOMATIQUES MULTIPLES

N. PAQUOT (1), J. DE FLINES (2), A.J. SCHEEN (3)

RÉSUMÉ : L'alcoolisme est, après le tabagisme, l'addiction la plus communément observée dans notre société. Ses répercussions sont multiples, familiales, sociales, professionnelles. L'alcool, par ailleurs, perturbe le métabolisme cellulaire et sa consommation en excès, de façon chronique, est susceptible d'entraîner de multiples dysfonctionnements aboutissant à des complications somatiques atteignant de nombreux tissus ou organes. Cet article décrit les principales atteintes liées à l'alcoolisme touchant le foie, le tractus digestif, le cœur, le système nerveux et le système hématopoïétique. Nous envisageons également les diverses perturbations métaboliques liées à la consommation chronique d'alcool, dont les troubles du métabolisme du glucose, des lipides, de l'acide urique et de certaines vitamines. Enfin, nous analysons les carences nutritionnelles souvent observées chez les personnes alcooliques chroniques et susceptibles d'aggraver les complications somatiques rencontrées.

MOTS-CLÉS : *Alcool - Cardiomyopathie - Encéphalopathie - Foie - Métabolisme - Nutrition*

ALCOHOLISM, AN ADDICTION LEADING TO MULTIPLE SOMATIC COMPLICATIONS

SUMMARY : Alcoholism is, after smoking, the most common addiction in our society. It is associated with multiple familial, social and professional negative consequences. In addition, alcohol disturbs cellular metabolism and its excessive chronic consumption may lead to multiple dysfunctions that can provoke somatic complications targeting numerous tissues or organs. The present article describes the most important ones involving the liver, the digestive tract, the heart, both the central and peripheral nervous system, and bone marrow. We also discuss the metabolic disturbances associated with chronic alcohol consumption, among which those affecting glucose regulation, lipid profile, uric acid and various vitamins. Finally, we describe the nutritional deficiencies that may be observed in alcoholic people and may contribute to aggravate somatic complications.

KEYWORDS : *Alcohol - Cardiomyopathy - Encephalopathy - Liver - Metabolism - Nutrition*

INTRODUCTION

L'alcoolisme fait partie des addictions les plus communément observées. Ses répercussions sociétales sont majeures car il perturbe profondément le fonctionnement familial, les relations sociales et l'insertion professionnelle. Ses conséquences médicales ne doivent pas, non plus, être sous-estimées. En effet, l'alcoolisme peut provoquer de nombreuses pathologies qui grèvent considérablement le budget des soins de santé. Alors que les complications liées au tabagisme se focalisent sur deux grands domaines, les cancers et les maladies cardio-vasculaires, celles liées à l'alcoolisme sont beaucoup plus diverses. En effet, il y a peu d'organes dont le fonctionnement, directement ou indirectement, n'est pas profondément perturbé par une consommation excessive chronique d'alcool. Les hospitalisations pour une pathologie en relation, de près ou de loin, avec une problématique liée à l'alcool sont loin d'être négligeables. Une enquête récente, réalisée en Belgique, a estimé que l'alcoolisme a un coût annuel global dépassant les

4 milliards d'euros (communication de L. Annemans, Université de Gand).

Les aspects psychologiques de l'alcoolisme seront abordés dans un autre article de ce numéro spécial (voir article de E. Pinto). Le présent travail sera consacré spécifiquement aux complications somatiques chroniques de l'alcoolisme (Tableau I). Nous n'aborderons pas ici les complications aiguës liées à une alcoolisation massive aboutissant à un coma éthylique, hélas de plus en plus fréquemment observée chez les jeunes (mode du «binge drinking»), ni celles liées à un sevrage pouvant provoquer un delirium tremens ou une crise d'épilepsie, responsables d'hospitalisations en urgence (1).

MÉTABOLISME DE L'ALCOOL

L'alcool apporte 7,1 Kcal par gramme consommé. L'éthanol (C₂H₅OH) est entièrement résorbé dans le tractus digestif - 20% dans l'estomac et 80 % dans l'intestin grêle. A jeun, 80 à 90% de l'éthanol sont absorbés dans les 30 à 60 minutes qui suivent sa consommation. L'alcoolémie maximale est obtenue dans les 45 à 60 minutes qui suivent l'ingestion. Deux voies contribuent à l'élimination de l'éthanol : l'oxydation enzymatique (responsable de plus de 90 % de l'élimination) et l'excrétion telle quelle dans l'air expiré, les urines et la sueur (2). On estime la vitesse d'élimination de l'alcool à 0,15 g/l/h (ce qui correspond à une éli-

(1) Chargé de cours, Chef de Service Associé
(2) Chef de Clinique (3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège.

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES COMPLICATIONS ORGANIQUES LIÉES À L'ALCOOLISME CHRONIQUE

COMPLICATIONS	Anomalies cliniques/biologiques
Hépatiques	<ul style="list-style-type: none"> • Stéatose • Hépatite alcoolique • Cirrhose • Hépatocarcinome
Digestives	<ul style="list-style-type: none"> • Oesophagite • Gastrite • Cancer • Pancréatite
Cardiologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomyopathie • Troubles du rythme
Neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Encéphalopathie de Gayet-Wernicke • Syndrome de Korsakoff • Polyneuropathie
Hématologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocytose • Anémie • Leucopénie • Thrombocytopénie
Endocrino-métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> • Adiposité abdominale • Carences nutritionnelles multiples • Diabète / Hypoglycémie • Dyslipidémies • Hyperuricémie (goutte) • Insuffisance gonadique (homme)

mination de 7 g d'éthanol par heure). Il faut donc une heure pour perdre 0,15 g d'alcool. Cependant, la pharmacocinétique de l'éthanol peut être modifiée par de nombreux facteurs tels que la consommation chronique d'alcool, l'absorption de nourriture ou de médicaments, mais aussi par l'âge et le sexe.

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie; l'alcool est d'abord transformé en acétaldéhyde par trois voies (fig. 1) :

1) une première, contrôlée par une alcool déshydrogénase (ADH), dont il existe plusieurs formes codées par des variants génétiques; cette voie métabolique cytoplasmique est prépondérante;

2) une seconde, contrôlée par le MEOS («Microsomial Ethanol Oxydizing System»), système complexe comprenant, entre autres composants, un cytochrome P450; ce système est inductible, en particulier en cas d'alcoolisation chronique;

3) une troisième voie, sous le contrôle d'une catalase, joue un rôle accessoire.

L'acétaldéhyde est ensuite transformé en acétate (grâce à une acétaldéhyde déshydrogénase,

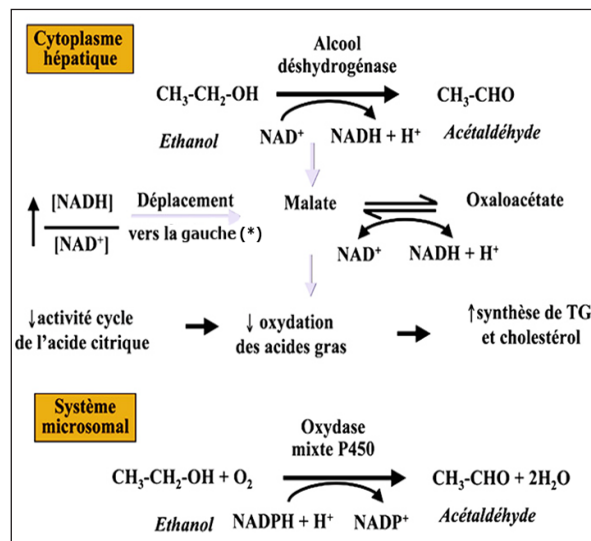


Figure 1. Métabolisme hépatique de l'alcool au niveau cytoplasmique par la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) et au niveau microsomal. L'action de l'ADH conduit à une élévation du rapport NADH/NAD⁺, déplaçant la réaction malate – oxaloacétate en faveur du malate (*). Ceci contribue à freiner l'activité du cycle de Krebs et, de ce fait, l'oxydation des acides gras qui peuvent être estérifiés en triacylglycérols.

ALDH), acétate qui entre finalement dans le cycle de Krebs.

L'ADH est aussi présente dans la muqueuse gastrique, mais son activité y est, chez la femme, environ 60 % inférieure à celle des hommes. La disponibilité accrue de l'éthanol, résultant d'une diminution de la métabolisation gastrique, pourrait expliquer la susceptibilité plus grande des femmes à la consommation d'alcool.

Les principales enzymes du métabolisme de l'éthanol, ADH et ALDH, se répartissent en différentes sous-classes d'isoenzymes dont l'affinité pour l'éthanol ou l'acétaldéhyde et la vitesse maximale d'activité varient. Les diverses sous-populations porteuses d'allèles particuliers de l'ADH ou de l'ALDH se distinguent donc par un métabolisme de l'éthanol modifié. Ainsi, 50 % de la population asiatique, dotés d'une activité ALDH déficiente, voire nulle, présentent une intolérance à l'alcool en raison d'une accumulation de l'acétaldéhyde, à l'origine d'une association de troubles décrite sous le nom d'effet «antabuse».

L'activité microsomale est inductible par l'éthanol avec, pour conséquence, une oxydation plus rapide (10 % à 20 %) de l'éthanol; cette accélération du métabolisme est, en partie, compensée par une diminution de l'activité de l'ADH chez les consommateurs excessifs et chroniques.

Différentes données épidémiologiques indiquent qu'une consommation d'alcool est en relation inverse avec la graisse corporelle et que les grands consommateurs d'alcool sont, en général, plus minces que les consommateurs légers ou modérés (3) (voir ci-dessous). Ces observations ont conduit à avancer l'hypothèse que l'alcool serait métabolisé moins efficacement que les autres substrats énergétiques (glucides, lipides et protéines) et que l'énergie contenue dans l'alcool serait simplement dissipée sous forme de chaleur («calorie vide»), prévenant ainsi la prise de poids. Les études métaboliques réfutent totalement cette hypothèse. Au contraire, compte tenu du fait que notre organisme n'a aucune capacité de stockage de l'alcool et puisque l'excrétion respiratoire ou urinaire d'un excès d'alcool représente une voie d'élimination marginale, l'oxydation de l'alcool doit rapidement suivre son absorption. Cet effet inhibe l'oxydation lipidique et glucidique et conduit, en fait, à une mise en réserve de ces substrats (4). Les études métaboliques sont, dès lors, en opposition avec les données épidémiologiques et démontrent qu'un apport accru en alcool conduira à une suppression de l'oxydation et à une augmentation de la mise en réserve de tissu adipeux.

COMPLICATIONS ORGANIQUES LIÉES À L'ALCOOLISME CHRONIQUE

1) COMPLICATIONS HÉPATIQUES ET DIGESTIVES

a) Atteintes hépatiques

Les répercussions hépatiques du patient éthylique surviennent après plusieurs années de consommation excessive d'alcool, parfois même alors que les patients ont cessé toute consommation d'alcool en excès depuis longtemps. Il est donc très important de réaliser une anamnèse rétrospective approfondie sur ce sujet. Les complications hépatiques se caractérisent par différents stades allant de la stéatose hépatique (avec ou sans hépatite associée) à une cirrhose et enfin, dans certains cas, à un hépatocarcinome.

Sur le plan biologique, la consommation excessive d'alcool se marque communément par des valeurs élevées de l'enzyme gamma-glutamyltransférase (gamma-GT). Les transaminases peuvent être également accrues avec, en général, une augmentation plus marquée des enzymes TGO (aspartate aminotransférase) par rapport aux enzymes TGP (alanine aminotrans-

férase) (contrairement aux atteintes hépatiques de type NAFLD – Non Alcoholic Fatty Liver Disease – ou NASH – Non Alcoholic Steato-Hepatitis –).

La stéatose est essentiellement un diagnostic échographique et/ou anatomopathologique (suite à la réalisation d'une biopsie hépatique). Elle peut être complètement asymptomatique sur le plan clinique. Elle donne lieu, dans certains cas, à une perturbation modérée des enzymes hépatiques de cytolyse. Par contre, lorsqu'un phénomène d'hépatite y est associé, les signes cliniques classiques de celle-ci apparaissent tels qu'une sensibilité de l'hypochondre droit, une hépatomégalie, un ictère. Sur le plan biologique, la stéatohépatite entraîne une augmentation des tests hépatiques à la fois sur le plan de la cytolyse et de la cholestase, ainsi qu'une hyperleucocytose à composante dominante de neutrophiles et une augmentation de l'INR («International Normalized Ratio») (5).

La cirrhose se caractérise par un processus lent de destruction des hépatocytes, secondaire à des phénomènes de fibrose progressive. Un diagnostic de certitude nécessite la réalisation d'une biopsie hépatique. L'insuffisance hépatique survenant en cas de cirrhose est responsable d'une diminution des produits de synthèse des hépatocytes, dont l'albumine et les facteurs de coagulation. L'hypoalbuminémie peut provoquer des oedèmes des membres inférieurs et contribuer à la survenue d'ascite. La diminution de la synthèse des facteurs de coagulation favorise le risque hémorragique. Enfin, la réduction du cycle de l'urée entraîne une accumulation d'ammoniac (augmentation des taux sanguins de NH₃), ce qui peut conduire à l'encéphalopathie hépatique. Quant à la fibrose, au-delà de ses conséquences directes sur l'hépatocyte, elle est responsable de l'apparition d'une hypertension dans le système porte. L'hypertension portale donne des signes cliniques tels que le développement de vicariences veineuses (tête de méduse sur la paroi abdominale, hémorroïdes) et de l'ascite. Des shunts porto-caves peuvent aggraver le risque d'une encéphalopathie. Un ictère, avec prurit cutané, peut également être observé. L'hypertension portale est également responsable de la survenue d'un hypersplénisme et des complications hématologiques associées qui sont discutées ci-dessous. Enfin, elle est responsable d'une des complications digestives les plus fréquentes chez les patients éthyliques chroniques : la formation de varices oesophagiennes et gastriques qui sont à haut risque de provoquer des saignements digestifs,

le plus souvent à bas bruit mais parfois de façon cataclysmique. La classification du stade de la cirrhose est essentiellement clinique et biologique, avec le score de Child qui va de « A » à « C ». Celui-ci tient compte des valeurs d'albumine, du taux de prothrombine, de la bilirubine et de la présence d'ascite et d'encéphalopathie.

Le traitement des complications hépatiques de l'éthylisme chronique est avant tout l'abstinence. Cependant, au stade de cirrhose, la maladie devient irréversible et peut, au mieux, se stabiliser, sans jamais régresser malgré l'arrêt de toute consommation d'alcool. Le traitement pharmacologique est essentiellement symptomatique avec, en cas d'ascite ou d'oedèmes, la prescription de diurétique de l'anse en association à la spironolactone en raison d'un hyperaldostéronisme secondaire fréquent. La réalisation de ponction évacuatrice peut s'avérer nécessaire en cas d'ascite réfractaire aux traitements médicamenteux. Les traitements par ligatures endoscopiques sont efficaces en cas de varices oesophagiennes et gastriques à risque de saignement. Un traitement par bêta-bloquants a été également préconisé pour réduire la pression portale et le risque hémorragique.

b) Atteintes extra-hépatiques

Diverses atteintes digestives sont souvent associées aux atteintes hépatiques. La consommation chronique d'alcool entraîne une toxicité directe sur les cellules oesophagiennes et gastriques. Celle-ci est responsable du développement de phénomènes inflammatoires chroniques au niveau des parois du tube digestif. Sur le plan clinique, ces lésions sont responsables de douleurs abdominales, de pyrosis, d'anorexie, de nausées et parfois de vomissements (6). A long terme, la toxicité de l'alcool sur les cellules digestives peut aussi mener à la survenue de processus néoplasiques au niveau de l'oesophage et de l'estomac.

Une autre complication de l'alcoolisme est la pancréatite chronique. Celle-ci peut parfois s'accompagner de poussées de pancréatite aiguë (douleur abdominale importante avec élévation du taux des amylases), de la formation de kystes ou pseudokystes (avec des phénomènes de compression, imposant parfois une sanction chirurgicale) et d'une insuffisance exocrine (avec survenue d'une stéatorrhée contribuant à la dénutrition : voir plus loin).

2) COMPLICATIONS CARDIOLOGIQUES

S'il est vrai qu'une consommation modérée d'alcool réduit le risque cardiovasculaire, notamment de coronaropathie et d'accident vasculaire cérébral thrombotique (le mécanisme responsable de ce bénéfice n'est pas encore bien établi), le risque de développer des complications cardiologiques liées à la consommation excessive d'alcool est également bien connu. Elles se présentent soit sous la forme d'une cardiomyopathie, soit sous la forme de troubles rythmiques (7).

a) Cardiomyopathie éthylique

La pathogénie de cette cardiomyopathie n'est pas encore parfaitement comprise (8). Certains plaident pour une apoptose des cardiomyocytes liée à la consommation excessive d'alcool, entraînant, dans un premier temps, une hypertrophie du ventricule gauche et, ensuite, une dilatation. Ces modifications au sein du tissu cardiaque sont responsables de l'apparition progressive d'une dysfonction diastolique, le plus souvent asymptomatique, et ensuite d'une dysfonction systolique, entraînant des symptômes et signes cliniques évocateurs d'une décompensation cardiaque. D'autres plaident pour un effet de toxicité aiguë sur la contractilité du muscle cardiaque lors de chaque consommation excessive d'alcool. Lorsque la consommation excessive devient chronique, la toxicité sur la fonction myocardique devient permanente. Un des dérivés toxiques de l'alcool les mieux étudiés est l'acétaldéhyde, un métabolite de l'alcool produit au niveau du foie par l'enzyme ADH mentionnée précédemment (Figure 1). L'acétaldéhyde cause une diminution de la contractilité myocardique par des mécanismes encore insuffisamment connus, conduisant à une dysfonction mitochondriale et à une perturbation de l'homéostasie du calcium au sein des cellules myocardiques. D'autres encore plaident pour une activation excessive du système rénine – angiotensine, responsable de l'apparition progressive d'une dysfonction cardiaque. Enfin, certaines carences alimentaires, peuvent favoriser la survenue de cardiomyopathie. La plus connue est la carence en thiamine (vitamine B1), responsable du béri-béri. Celui-ci se manifeste essentiellement par des signes de décompensation du cœur droit et par une insuffisance cardiaque congestive à haut débit. Cette maladie est directement réversible lors de l'administration de thiamine alors qu'elle est généralement réfractaire à un traitement par digoxine.

La cardiomyopathie éthylique, quelle que soit sa pathogénie, est potentiellement réversible, pour autant que l'abstinence complète soit respectée par les patients. La récupération d'une fonction ventriculaire normale est, bien entendu, d'autant meilleure que la maladie cardiaque est débutante. Le traitement de base de la cardiomyopathie éthylique est donc l'abstinence. En cas de décompensation cardiaque associée, les médicaments classiques traitant cette complication sont indiqués (8).

b) Troubles du rythme cardiaque

En ce qui concerne les phénomènes d'arythmies liés à l'éthylisme chronique, ils peuvent survenir indépendamment de la présence d'une cardiomyopathie sous-jacente. La plus fréquemment retrouvée est la fibrillation auriculaire paroxystique. Elle survient essentiellement en cas d'intoxication éthylique aiguë. On retrouve également la présence d'arythmies ventriculaires. Elles sont plus fréquemment observées chez les patients qui présentent un QT long à l'électrocardiogramme, un facteur de risque majeur de troubles du rythme ventriculaire.

Il ne faut pas oublier les troubles ioniques, comme l'hypomagnésémie et l'hypokaliémie, qui surviennent régulièrement chez les patients éthyliques et qui favorisent également la survenue d'arythmie. L'abstinence réduit la fréquence des épisodes d'arythmies, quels qu'ils soient.

3) COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

La consommation éthylique chronique entraîne également des répercussions sur le système nerveux, central et périphérique. Nous allons, dans cet article, considérer les pathologies neurologiques les plus fréquentes, à savoir l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, le syndrome de Korsakoff et la polyneuropathie.

a) Encéphalopathie de Gayet-Wernicke

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est un trouble neurologique aigu bien connu. La symptomatologie présentée par le patient est la conséquence d'une carence aiguë en thiamine. Cette carence en vitamine B1 est fréquente parmi les patients présentant un éthylisme chronique. Elle entre dans un contexte de dénutrition protéino-calorique et vitaminique, au sens large, présente dans cette population. La thiamine est un cofacteur important de nombreuses réactions enzymatiques. Elle joue notamment un rôle important dans le métabolisme du

glucose. La symptomatologie neurologique apparaît d'ailleurs en cas d'utilisation accrue de la thiamine alors que les réserves sont déjà relativement faibles. Citons, par exemple, la majoration du métabolisme cellulaire en cas de situation de stress, ou bien en cas d'apport plus important en glucose lors d'une réalimentation du patient (souvent à la faveur d'une hospitalisation) (9). La symptomatologie se caractérise par une triade classique : encéphalopathie – ataxie – dysfonction oculomotrice. L'encéphalopathie est caractérisée par une désorientation, une certaine indifférence, des troubles de la mémoire d'intensité variable et une inattention. L'ataxie résulte, le plus souvent, de la combinaison de troubles cérébelleux, d'une dysfonction du système vestibulaire et d'une polyneuropathie. Les troubles oculomoteurs se caractérisent essentiellement par un nystagmus. Le diagnostic de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est avant tout clinique. Le dosage de la thiamine et l'imagerie par scanner ou IRM permettent de préciser le diagnostic. Un traitement par injection intraveineuse de thiamine est très efficace dans la résolution des symptômes.

b) Syndrome de Korsakoff

Le syndrome de Korsakoff survient plus tardivement dans le décours d'un éthylisme chronique. Il se caractérise par des manifestations neurologiques et psychiatriques : troubles importants de la mémoire, avec une mémoire à long terme qui reste cependant préservée, apathie alternant avec des phases possibles d'agitation. La réalisation d'un examen d'imagerie par scanner et IRM met en évidence une augmentation de la taille des ventricules et un élargissement des sillons qui sont la conséquence d'une diminution du volume du parenchyme cérébral. Le traitement du syndrome de Korsakoff consiste également dans l'apport en thiamine puisque, d'une manière générale, les patients sont carencés. L'abstinence est également utile à la bonne évolution des patients. Cependant, arrivés à un certain stade de la maladie, la symptomatologie clinique et les lésions objectives à l'imagerie deviennent irréversibles.

c) Polyneuropathie

La polyneuropathie éthylique est caractérisée par une atteinte progressive des fibres nerveuses sensitives et motrices. La symptomatologie prédomine au niveau distal au départ, elle est symétrique, et est caractérisée par des dysés-thésies et des crampes musculaires associées à une faiblesse musculaire. Sur le plan clinique,

la diminution puis la perte des réflexes ostéo-tendineux sont caractéristiques (10). Sur le plan thérapeutique, des compléments en thiamine sont indiqués en cas de carence. Sinon, l'abstinence est aussi de mise afin d'essayer d'améliorer la symptomatologie. En cas de douleurs neuropathiques, un traitement par antidépresseurs tricycliques, puis par de la gabapentine ou de la prégabaline, peut également être utile.

4) COMPLICATIONS HÉMATOLOGIQUES

L'abus chronique d'alcool a plusieurs répercussions délétères sur le fonctionnement du système hématopoïétique comme la macrocytose avec ou sans anémie, la leucopénie et la thrombocytopénie (11). Les effets toxiques de l'alcool sur les cellules hématopoïétiques ne sont pas encore complètement élucidés. Il pourrait s'agir d'un phénomène de toxicité directe, provoquant ainsi la destruction des cellules hématopoïétiques. Comme autre possibilité, l'alcool pourrait être responsable d'anomalies dans la formation des phospholipides membranaires, empêchant la formation de cellules hématopoïétiques en quantité suffisante. Certaines carences nutritionnelles pourraient également contribuer aux atteintes hématologiques (voir plus loin).

La complication la plus fréquente, et la plus classique, sur le plan hématologique est l'apparition d'une macrocytose. Le mécanisme responsable de cette anomalie n'est pas connu à ce jour et doit être différencié de l'anémie macrocytaire secondaire à la carence en acide folique et en vitamine B 12. Le traitement de la macrocytose avec ou sans anémie est l'abstinence. La normalisation du volume globulaire survient dans les 2 à 4 mois après l'arrêt de toute consommation d'alcool (12).

a) Anémie

L'anémie est fréquemment observée et peut reconnaître diverses étiologies, éventuellement combinées. Elle est, le plus souvent, secondaire à une diminution de la production des cellules de la lignée rouge, suite à un effet toxique direct de l'alcool sur les cellules hématopoïétiques. Elle peut aussi résulter d'une carence martiale, elle-même consécutive à des saignements digestifs évoluant *a minima*; l'anémie est alors de type microcytaire. Elle peut être également expliquée par une carence en acide folique et/ou en vitamine B12 dans un contexte de dénutrition secondaire à l'éthylisme; l'anémie est, dans ce cas, macrocytaire. Enfin, elle peut être secondaire à l'hypersplénisme responsable

d'une destruction accrue des globules rouges; si c'est le cas, l'anémie peut être associée à des signes biologiques d'hémolyse.

b) Leucopénie

La leucopénie est aussi régulièrement présente chez les patients éthyliques. Elle est la conséquence de la cirrhose, de l'hypertension portale et de la splénomégalie qui sont responsables d'une destruction accrue des globules blancs. Ce phénomène contribue à expliquer l'immunodépression des patients éthyliques, favorisant le risque infectieux.

c) Thrombocytopénie

Enfin, la thrombocytopénie est essentiellement la conséquence de l'hypersplénisme, qui augmente la destruction des plaquettes. Il existe également une toxicité directe de l'alcool sur la synthèse des précurseurs des plaquettes dans la moelle osseuse (11). Elle peut aggraver le risque hémorragique, en particulier lorsque le taux de plaquettes sanguines tombe en dessous de 50.000/mm³.

5) TROUBLES ENDOCRINO-MÉTABOLIQUES

a) Effets sur l'état nutritionnel

La consommation d'alcool a une grande influence sur l'apport alimentaire et l'état nutritionnel d'un sujet, en termes d'apport énergétique (l'alcool étant une source d'énergie : 7,1 Kcal/g) et de composition nutritionnelle de l'apport (13). Habituellement, les consommateurs d'alcool dans les pays industrialisés consomment plus de viande et moins de produits laitiers, de fruits et de céréales.

Concernant le poids corporel, certaines études montrent une relation positive entre la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle – une consommation d'alcool est associée avec un poids élevé ou d'autres mesures de l'adiposité – alors que d'autres travaux n'ont pas trouvé de relation ou, au contraire, une relation inverse – une consommation élevée d'alcool est associée à un poids plus faible (14). Cette dernière observation peut paraître surprenante puisque l'alcool possède une haute densité énergétique et que ce supplément calorique devrait être en relation directe avec la consommation éthylique. De fait, l'apport énergétique lié à l'alcool est additif à celui fourni par les autres sources alimentaires. On observe, de plus, que l'alcool consommé avant ou pendant le repas tend à accroître l'apport alimentaire, probablement en

augmentant l'effet « plaisir » de l'alimentation. Cependant, alors que ces données pourraient suggérer que l'alcool constitue un facteur de risque d'obésité, les études épidémiologiques montrent, au contraire, qu'une consommation modérée d'alcool protégerait contre l'obésité, en particulier chez les femmes. Par contre, des apports élevés d'alcool, même en l'absence de dépendance alcoolique, augmentent le risque d'obésité, comme par exemple chez les adeptes du «binge drinking» (3).

D'un autre côté, l'alcoolisme est considéré comme l'une des causes principales de malnutrition dans les sociétés occidentales. Une consommation excessive et régulière d'alcool influence, de manière considérable et négative, le statut nutritionnel de l'individu. Un apport excessif d'alcool, comme on le voit chez les véritables alcooliques, peut contribuer, par lui-même, à la malnutrition. En effet, l'apport énergétique lié à l'alcool représente souvent plus de 50 % de l'apport énergétique de ces sujets, avec une réduction correspondante de l'apport des autres nutriments. De plus, les aspects socioéconomiques jouent également un rôle important; en effet, un apport alimentaire quantitativement et qualitativement insuffisant est le plus souvent observé dans les groupes les plus défavorisés. L'alcoolisme chronique peut aussi aboutir à une malnutrition secondaire liée à une malabsorption ou une maldigestion en relation avec les différentes complications digestives décrites ci-dessus. Par exemple, un apport élevé d'alcool peut retarder la vidange gastrique et accélérer le transit au niveau de l'intestin grêle. L'atteinte de l'épithélium intestinal peut entraver l'absorption des nutriments à partir de la lumière digestive. Les anomalies de la fonction hépatique et de la production des sels biliaires et de la fonction pancréatique exocrine peuvent causer une malabsorption des graisses et une stéatorrhée.

Les fonctions hépatiques contribuent également, de manière déterminante, à la mise en réserve et au métabolisme des nombreux micronutriments. Une dysfonction des hépatocytes peut donc aboutir à une malnutrition sélective. De manière générale, l'alcoolisme chronique est associé à un déficit en vitamines liposolubles (A, D, E et K), mais également en vitamines hydrosolubles. L'alcoolisme représente la cause principale de déficit en acide folique aux Etats-Unis, en interférant à différents niveaux du métabolisme des folates (apport alimentaire, diminution de l'absorption digestive, diminution de la captation et du méta-

bolisme hépatique ou encore augmentation de l'excrétion). Une anémie mégalo-blastique, due au déficit en acide folique, est observée chez près d'un tiers des personnes alcooliques. Le déficit en vitamine B1 (thiamine) est commun dans l'alcoolisme, surtout en présence d'une atteinte hépatique, et est lié à un apport alimentaire réduit, une malabsorption de la vitamine et une consommation cellulaire accrue pour satisfaire au métabolisme des glucides. Les manifestations cliniques sont essentiellement neurologiques (voir ci-dessus). Un déficit en pyridoxine (vitamine B6) est observé chez près de 50 % des consommateurs excessifs d'alcool et pourrait contribuer à la pathogénie des atteintes hépatiques liées à l'alcool. Concernant la vitamine B12, un déficit n'est habituellement pas observé en raison d'une capacité d'absorption élevée, en particulier lorsque l'apport est faible. Enfin, le statut nutritionnel en minéraux est également perturbé dans l'alcoolisme. Des déficits en magnésium, en calcium (conduisant à une diminution de la minéralisation osseuse), en zinc ou encore en sélénium (avec réduction des capacités antioxydantes) sont souvent rapportés. Concernant le fer, les alcooliques en accumulent souvent des quantités importantes au niveau hépatique, ainsi qu'en témoigne un taux de ferritine élevé. Un éventuel déficit en fer doit faire suspecter des pertes sanguines occultes liées aux différentes atteintes gastro-intestinales précédemment décrites (14).

b) Diabète

Les résultats des différents travaux étudiant l'effet d'une consommation régulière d'alcool sur le risque de développer un diabète de type 2 sont divergents. D'une façon générale, cependant, une consommation importante d'alcool est un facteur aggravant alors qu'une consommation légère à modérée est un facteur protecteur (15, 16). Une méta-analyse, reprenant 20 études de cohorte comprenant un total de 477.220 sujets, indique qu'une consommation modérée d'alcool (< 60 g/jour chez l'homme et < 50 g/jour chez la femme) est inversement corrélée avec le risque de développer un diabète (16). La courbe dose-réponse montre que la relation inverse est la plus forte pour une quantité de 22-24 g/jour. L'effet de l'alcool pourrait être lié à son action sur la sensibilité à l'insuline (15). A dose modérée, l'alcool pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline (17) – toutes les études ne sont cependant pas concordantes –, tandis qu'à dose plus élevée, il l'altère, en partie probablement en favorisant une distribution abdo-

minale de la graisse (15). De plus, des fractions non alcooliques du vin rouge (par exemple les polyphénols) pourraient également améliorer la sensibilité à l'insuline ainsi qu'une étude récente semble l'indiquer (18). Enfin, suite à une consommation excessive et prolongée d'alcool, une pancréatite chronique calcifiante peut se développer, souvent accompagnée d'un diabète secondaire lié à l'insuffisance pancréatique endocrine qui accompagne généralement le déficit exocrine.

c) Hypoglycémie

Une intoxication alcoolique aiguë peut provoquer une hypoglycémie à jeun, même chez des sujets sains et celle-ci peut se révéler sévère chez des sujets avec une fonction hépatique altérée. Le mécanisme qui explique l'hypoglycémie est le suivant : l'alcool est oxydé par l'ADH en acétaldéhyde puis en acétate par l'ALDH (fig. 1). Ces étapes nécessitent la réduction du NAD⁺ en NADH. Or, la gluconéogenèse à partir du lactate, qui représente le principal contributeur à cette voie métabolique, exige une quantité suffisante de NAD⁺. Dès lors, un sujet à jeun en intoxication alcoolique aiguë se trouve dans l'incapacité de produire suffisamment de glucose par gluconéogenèse.

Chez le patient avec diabète de type 1 traité par insuline, l'alcool est susceptible d'induire des hypoglycémies redoutables. Les mécanismes en sont multiples (inhibition de la gluconéogenèse, réduction de la sécrétion d'hormone de croissance, diminution de la production d'acides gras non estérifiés à partir du tissu adipeux). Enfin, la consommation d'alcool pourrait également favoriser des hypoglycémies réactionnelles (15).

d) Dyslipidémies

Une dyslipidémie est habituellement observée lors d'une consommation modérée à importante d'alcool (19). En effet, l'inhibition de l'oxydation des acides gras liée à la consommation d'alcool conduit à augmenter l'estérification de ceux-ci dans les triacylglycérols (figure 1). En outre, l'éthanol accroît la lipogenèse et la synthèse de cholestérol à partir de l'acétyl-CoA. L'alcool entraîne donc une hypertriglycéridémie via une augmentation de la production hépatique de VLDL. Le HDL-cholestérol (HDL-C) est généralement augmenté. Il s'agit donc d'une des rares situations où l'on observe une élévation conjointe des triglycérides et du HDL-C, la concentration plasmatique de ces deux paramètres évoluant

habituellement de façon inverse (notamment dans les situations d'insulinorésistance dont le syndrome métabolique). Chez certains sujets présentant une dyslipidémie familiale, la stimulation par l'alcool de la synthèse des triacylglycérols peut engendrer des niveaux plasmatiques de triglycérides particulièrement élevés (> 50 g/l) et se compliquer de pancréatite aiguë. Un sevrage entraîne, généralement, une chute drastique des taux de triglycérides en quelques jours.

e) Alcool, hyperuricémie et goutte

L'association entre la consommation d'alcool et le risque de crise de goutte est rapportée depuis de nombreuses années. L'hyperuricémie qui peut accompagner la prise d'alcool et qui est susceptible de déclencher une crise de goutte apparaît, comme dans plus de 80 % des cas, liée à une diminution de l'excrétion rénale des urates. Un pic de consommation d'alcool peut entraîner une certaine acidose tissulaire qui favorise la précipitation de cristaux d'urate, à l'origine de la réaction inflammatoire aiguë. Le risque de développer une crise de goutte semble toutefois varier en fonction du type de boissons alcoolisées; le risque le plus important est lié à la consommation de bières et de spiritueux. Par contre, ce risque ne semble pas associé à la consommation modérée de vin (20).

f) Fonction gonadique

L'alcoolisme chronique peut conduire, chez l'homme, à une diminution de la fonction gonadique, incluant une impuissance, une atrophie testiculaire, une gynécomastie, une stérilité et une modification dans la distribution de la pilosité masculine. Ces modifications peuvent être la conséquence d'une diminution du métabolisme hépatique des hormones sexuelles féminines conduisant à une augmentation des oestrogènes circulants. Une réduction de la synthèse de la testostérone dans les cellules de Leydig du testicule peut aussi aboutir à une réduction des taux de testostérone plasmatique et contribuer aux anomalies observées (19).

CONCLUSION

La consommation régulière modérée d'alcool peut avoir des effets favorables. Outre le plaisir hédonique et la convivialité, des effets bénéfiques ont été rapportés, notamment en termes de protection cardio-vasculaire. Hélas, certaines personnes peuvent, pour des raisons génétiques ou environnementales, sombrer

dans l'alcoolisme caractérisé par une véritable dépendance, similaire aux autres toxicomanies, et conduisant à une consommation compulsive d'alcool, en excès, évoluant sur un mode chronique. Outre les nombreuses répercussions psychologiques, familiales, sociales et professionnelles, l'alcoolisme conduit fréquemment à des complications organiques multiples, dont certaines peuvent entraver à la fois la qualité et l'espérance de vie. Les médecins praticiens de tout bord, qu'ils soient généralistes ou spécialistes, qu'ils travaillent à l'hôpital ou en ambulatoire, sont régulièrement confrontés à des complications liées à l'alcoolisme. Comme elles sont souvent sournoises au début, il est important d'y être attentif. En effet, leur détection précoce peut parfois représenter une motivation poussant la personne alcoolique à l'arrêt de sa consommation toxique ou, dans certains cas, conduire à une prise en charge médicale spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

- Pinto E, Anseau M.— Les alcoolisations paroxystiques. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 297-300.
- James WPT.— Alcohol : its metabolism and effects. In : Garrow JS and James WPT (Eds). *Human Nutrition and Dietetics*, 9th Edition, 1993, pp 103-118. Edinburgh : Churchill Livingstone.
- Yeomans MR.— Alcohol, appetite and energy balance: is alcohol intake a risk factor for obesity? *Physiol Behav*, 2010, **100**, 82-89.
- Shemett JJ, Reichard GA, Skutches CL, et al.— Ethanol causes acute inhibition of carbohydrate, fat and protein oxidation and insulin resistance. *J Clin Invest*, 1988, **81**, 1137-1145.
- Lucey MR.— Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 2758-2769.
- Adachi M, Brenner DA.— Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis*, 2005, **23**, 255-263.
- Kloner RA, Rezkalla SH.— To drink or not to drink ? That is the question. *Circulation*, 2007, **116**, 1306-1317.
- Piano MR.— Alcoholic cardiomyopathy : incidence, clinical characteristics and pathophysiology. *Chest*, 2002, **121**, 1638-1650.
- Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G.— Thiamin treatment and working memory function of alcohol dependent people : preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, **25**, 112-116.
- Mcintosh C, Chick J.— Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, **75**, (Suppl 3), iii16-21.
- Nakao S, Harada M, Kondo K, et al.— Reversible bone marrow hypoplasia induced by alcohol. *Am J Hematol*, 1991, **37**, 120.
- Koivisto H, Hietala J, Anttila P, et al.— Long term ethanol consumption and macrocytosis diagnostic and pathogenic implications. *J Lab Clin Med*, 2006, **147**, 191-196.
- D'Avanzo B, La Vecchia C.— Effects of alcohol consumption on diet and nutritional status. In : Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B (Eds). *Encyclopedia of Human Nutrition*, 1999, pp 47-52. Academic Press.
- Seal CJ, Ford CL, Day CP.— Alcoholism. Effects on nutritional status. In : Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B (Eds). *Encyclopedia of Human Nutrition*, 1999, pp 52-59. Academic Press.
- Magis DC, Jandrain BJ, Scheen AJ.— Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 501-507.
- Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, et al.— Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 2123-2132.
- Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, et al.— Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **287**, 2559-2562.
- Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, et al.— Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile : a randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 2013, **32**, 200-206.
- Poppitt DSD.— Alcohol. Absorption, metabolism and physiological effects. In : Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B (Eds). *Encyclopedia of Human Nutrition*, 1999, pp 35-42. Academic Press.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al.— Alcohol intake and risk of incident gout in men : a prospective study. *Lancet*, 2004, **363**, 1277-1281.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr N. Paquot, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique.
Email : Nicolas.Paquot@chu.ulg.ac.be